

## Cáncer pulmonar de células no pequeñas etapa temprana (estadio I-II): Guía de práctica clínica para diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Galo Duque Proaño<sup>1</sup>, Juan Pablo Zapata Ávila<sup>1,2</sup>, Andrés Rodríguez Balarezo<sup>2</sup>, Daysi Pesántez Loyola<sup>2</sup>, Andrés Malo Valdivieso<sup>2</sup>.

1.Facultad de Medicina. Universidad del Azuay. Cuenca-Ecuador.

2.Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. Cuenca-Ecuador.

**Correspondencia:**

Galo Duque Proaño

**Email:** decano.med@uazuay.edu.ec

**Dirección:** Av. 24 de mayo 777 y Hernán Malo. Cuenca, Azuay-Ecuador

**Código postal:** EC010204

**Teléfono:** 593 997557235

**Fecha de recepción:**

23-08-2018

**Fecha de aceptación:**

08-10-2018

**Fecha de publicación:**

28-12-2018

**Membrete bibliográfico**

Duque G, Zapata J, Rodríguez A, Pesántez D, Malo A. Cáncer pulmonar de células no pequeñas etapa temprana (estadio I-II): Guía de práctica clínica para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Rev. Med Ateneo 2018; 20 (2): 149-160.

### RESUMEN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas corresponde al 85% de casos de cáncer de pulmón y es más frecuente en hombres, fumadores y se diagnostica generalmente a los 65 años. Este cáncer representa la quinta causa de mortalidad general por cáncer. Es indispensable determinar el tipo histológico y el estadio del mismo para orientar su tratamiento. Aquellos cánceres en etapas tempranas (etapa I-II) son curables a través de la cirugía. No obstante, solo el 20% de casos son candidatos a cirugía, por lo cual se puede optar por la radioterapia y/o quimioterapia en aquellos casos no quirúrgicos. La quimioterapia puede ser considerada como terapia adyuvante desde el estadio II y varios estudios han demostrado que mejora la supervivencia de los pacientes después de la cirugía. El presente artículo menciona las modalidades terapéuticas que ofrece el Hospital de Especialidades "José Carrasco Arteaga" para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa temprana.

**DESCRIPTORES DeCs:** Cáncer de pulmón de células no pequeñas, etapa temprana, quimioterapia.

### ABSTRACT

Non-small cell lung cancer (NSCLC) represents 85% of lung cancer cases; it is

more common among men and smokers. Mean age at diagnosis is 65 years. NSCLC is the fifth leading mortality cause among general cancer. It is essential to identify the histologic strain and its stage, as it will determine the treatment options. Early stage NSCLC (stage I-II) are surgically curable. However, only 20% of early stages NSCLC are candidates for surgery. Therefore, radiotherapy and radiotherapy plus chemotherapy are other treatment options non-surgical cases. From stage II cases, we can consider chemotherapy as an

adjuvant therapy option. Several studies have demonstrated improvement of survival rates using chemotherapy after surgery. The following article describes therapeutic modalities offered at Hospital de Especialidades "José Carrasco Arteaga" for diagnostic and treatment of early stage non-small cell lung cancer.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, early stage, chemotherapy

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad a nivel mundial (1). En el año 2016 representó el 26,5% de muertes atribuidas a cáncer (2). Este tipo de cáncer se clasifica en cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas. Este último representa el 80-85% de los casos (3) (4). Los principales tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas son: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes (5). A pesar de que el cáncer de pulmón en estadio temprano (etapa I-II) puede ser totalmente curado a través de la cirugía, la mitad de pacientes tendrá un cáncer recurrente y metastásico (6).

El presente trabajo describe el protocolo de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio temprano (etapa I y II) que se aplica en el Hospital de Especialidades "José Carrasco Arteaga". El mismo se ha basado principalmente en las guías de manejo de la Sociedad Europea de Oncología Clínica ESMO y las guías norteamericanas NCCN. Ver tabla 1 para ver categorías de evidencia que se aplicarán en el siguiente documento.

### Niveles de Evidencia

|                     |                                                                                                                        |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Categoría 1</b>  | Con base en pruebas de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es adecuada.             |
| <b>Categoría 2A</b> | Con base en pruebas de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es adecuada.             |
| <b>Categoría 3</b>  | Con base en pruebas de cualquier nivel, existe un desacuerdo importante de la NCCN de que la intervención es adecuada. |

## INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2012, el cáncer de pulmón fue diagnosticado en 1.8 millones de personas y causó 1.6 millones de muertes (7). El 58% de los casos ocurre en países en vías de desarrollo (3). El cáncer de pulmón es el segundo más frecuente en hombres, después del cáncer de próstata, y es el tercero más frecuente en mujeres, después del cáncer de mama y colorrectal (8). Según GLOBOCAN, la incidencia de cáncer pulmonar en hombres en el Ecuador fue de 162 por 100.000 habitantes y fue la cuarta causa más frecuente de cáncer en hombres (9). La mayoría de casos son diagnosticados en pacientes mayores o igual a 65 años de edad (8). No obstante, la mortalidad ha disminuido tanto en hombres como mujeres debido a la disminución del consumo de tabaco (3).

El 30% de pacientes con cáncer de células no pequeñas corresponde al estadio I y II (5). El 15% tiene enfermedad localizada, es decir, el cáncer aún está confinado al sitio primario. El 22% de los casos se diagnostican cuando se encuentran ya diseminados hacia los ganglios linfáticos, es

decir, localmente avanzados. Por otra parte, el 56% es metastásico (9). La sobrevida relativa a 5 años es de 52% en etapa temprana, 25% para los localmente avanzados y 3,7% para la etapa metastásica (9).

En cuanto al tipo histológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 40% corresponde a adenocarcinoma, el 25-30% es carcinoma de células escamosas y el 10-15% representa carcinoma de células grandes (indiferenciado) (8). El adenocarcinoma tiene mayor capacidad de presentar metástasis ganglionares y a distancia (10).

### **FACTORES DE RIESGO Y CRIBADO.**

El consumo de tabaco es la primera causa de cáncer de pulmón, sobre todo del carcinoma de células escamosas. Este hábito es responsable del 90% de los casos en hombres y del 80% de casos de cáncer de pulmón en mujeres. El número de años que una persona ha fumado es más importante que el número de cigarrillos/día (8). Por otra parte, exposiciones cancerígenas ocupacionales a radón, asbesto, níquel, arsénico, alquitrán, contaminación ambiental, combustión de gasolina y diesel humo cigarrillo, humo de chimeneas y cocinas (hollín) también tienen su importancia en la etiopatogenia de esta enfermedad (8) (10). Entre otros factores de riesgo encontramos la exposición continua a radiaciones ionizantes, contaminación ambiental y la susceptibilidad genética. Poseer una enfermedad pulmonar como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de fenotipo enfisema y enfermedades fibróticas de tipo neumoconiosis, fibrosis pulmonar idiopática y esclerosis sistémica incrementan el riesgo de cáncer pulmonar (10).

Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos cuya edad está entre 55-74 años, > 30 paquetes-año de tabaquismo y periodo máximo de abstinencia tabáquica de 15 años. Según criterio médico, se podría recomendar cribado anual con tomografía computarizada de tórax de baja dosis anual. No obstante, no existe ningún método aprobado para cribado sistemático (10).

### **DIAGNÓSTICO**

Los síntomas de cáncer de pulmón se manifiestan en una etapa avanzada que generalmente corresponde a una fase en la cual la enfermedad ya no puede ser curada con las terapias actuales (1). Al momento de diagnóstico, hasta un 15% de pacientes son asintomáticos (10). Entre los síntomas más comunes de cáncer de pulmón de células no pequeñas encontramos: tos persistente, (8-75%) disnea (3-60%), sibilancias, hemoptisis (6-35%), ronquera o disminución de la voz, dolor torácico o de hombro persistente. Entre los síntomas inespecíficos se encuentran fiebre, anorexia, fatiga y pérdida de peso involuntaria (0-68%) (8) (10).

En pacientes con sospecha clínica de cáncer pulmonar, es necesario un equipo multidisciplinario para valoración y tratamiento (9). A continuación se mencionan los estudios de imagen que pueden ser solicitados.

#### **Rx Tórax**

La radiografía de tórax podría orientar al diagnóstico. Se solicita como primera prueba diagnóstica ante molestias clínicas pulmonares (11). No obstante, debido a su baja sensibilidad y especificidad no se recomienda como único estudio (nivel de evidencia III) (9).

### **Tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen superior.**

Es el estudio de imagen inicial recomendado, con cortes de 5-10 mm desde los ápices pulmonares hasta el hígado y las glándulas suprarrenales. Además, se debe realizar una ventana para visualizar el mediastino y otra para el parénquima pulmonar (se recomienda en fase simple y contrastada). Este estudio de imagen es suficiente para confirmar o descartar la sospecha de cáncer y orientar los procedimientos posteriores (nivel de evidencia III) (9). Este método de imagen tiene una sensibilidad del 83% y especificidad del 80% para detectar invasión torácica, aunque el único signo fiable de invasión es la destrucción ósea (12).

### **Tomografía por emisión de positrones**

Se recomienda realizar PET/CT en pacientes con nódulo pulmonar solitario, especialmente en la detección temprana de lesiones pulmonares potencialmente malignas (9). Este método de imagen tiene una eficacia superior a la TC para valorar mediastino, aunque ésta varía según la estirpe tumoral, así, para el adenocarcinoma presenta un VPP del 50% y un VPN del 77,8%; en lo que respecta al carcinoma escamoso el VPP es del 23,1% y VPN del 96,3%. Este método de imagen también es importante para pacientes candidatos a radioterapia, puesto que permite una mejor delimitación de la zona a irradiar (12).

Complementario a los estudios de imagen mencionados anteriormente, también se debe solicitar un hemograma completo y se debe valorar función renal y hepática. Si el paciente presenta síntomas sugestivos de compromiso neurológico u otras molestias, se podría solicitar una TC o resonancia magnética (RM) del cerebro o huesos para descartar la existencia de metástasis (6).

Además de los estudios de imagen, es necesario determinar el subtipo histológico del cáncer de pulmón de células no pequeñas para confirmar el diagnóstico e identificar cualquier proteína anormal en las células tumorales que cambiarían el tratamiento. Para ello, se obtiene una biopsia a través de la broncoscopia, biopsia de pulmón con aguja guiada por TC, mediastinoscopia, ultrasonido endobronquial y el ultrasonido esofágico. Estos dos últimos métodos nos permiten valorar si el cáncer se ha extendido a nódulos linfáticos adyacentes (8) (1).

En el caso de tumores periféricos, es decir, aquellos localizados en 2/3 externos del pulmón, el estudio de elección es la biopsia transtorácica guiada por TAC. Se prefiere la biopsia con aguja de corte (Trucut) puesto que si la lesión mide más de 15 mm, la sensibilidad es del 90%, especificidad 97% y certeza del 96%. Además, tiene una baja morbilidad (9).

En el caso de tumores centrales, el estudio de elección es la broncoscopia. La biopsia tiene una sensibilidad del 74% cuando se toman al menos tres muestras y se incrementa hasta el 88% en conjunto con el lavado y cepillado bronquial. Por otra parte, el ultrasonido endobronquial (EBUS) en tiempo real para el diagnóstico de lesiones pulmonares tiene una certeza cercana al 78% (9).

La toracotomía tiene una certeza diagnóstica cercana al 100% pero debe reservarse solo para pacientes en los que no se ha podido establecer el diagnóstico por otros métodos (nivel de evidencia I) (9).

## Estadíaje

Es necesario determinar la etapa de este cáncer, para ello, las guías europeas recomiendan estadiar el cáncer después de una valoración clínica y radiológica y en caso de ser aplicable, después de la resección tumoral quirúrgica (8).

Para la clasificación tumoral, es necesario conocer estos dos parámetros: la estirpe histológica y el estadio TNM. Este último nos permite conocer la extensión anatómica del tumor y nos indica el mejor tratamiento posible (10). Ver tabla 2.

**Tabla 2: Etapas del cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC).**

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                   |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Etapa IA</b>   | Tumor < 3 cm, localizado solamente en el pulmón y no afecta nódulos linfáticos adyacentes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>NSCLC<br/>Estadio Temprano</b> |
| <b>Etapa IB</b>   | Tumor 3-5 cm, localizado solamente en el pulmón y no afecta nódulos linfáticos adyacentes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |
| <b>Etapa IIA</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor 5-7 cm localizado solamente en el pulmón y no se afecta nódulos linfáticos adyacentes.</li> <li>Tumor &lt; 5 cm que ha afectado a nódulos linfáticos adyacentes pero que NO está en otra parte del cuerpo.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |
|                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor 5-7 cm que ha afectado a nódulos linfáticos adyacentes pero que NO está en otra parte del cuerpo.</li> <li>Tumor &gt; 7 cm, o hay más de un tumor en el mismo lóbulo. NO ha afectado a nódulos linfáticos adyacentes pero podría invadir otras partes del pulmón, vía aérea o áreas circundantes extra pulmonares (diafragma).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                 |                                   |
| <b>Etapa IIB</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor &lt; 7cm que afecta nódulos linfáticos adyacentes pero NO está en otra parte del cuerpo.</li> <li>Tumor &gt; 7 cm, o hay más de un tumor en el mismo lóbulo. Nódulos linfáticos adyacentes afectados y podría invadir otras partes del pulmón, vía aérea o áreas circundantes extra pulmonares (diafragma).</li> <li>Tumor de cualquier tamaño que invade estructuras distintas al pulmón (corazón, tráquea, esófago) pero NO está en otras partes del cuerpo. O hay varios tumores en distintos lóbulos del mismo pulmón. Puede o no afectar a nódulos linfáticos adyacentes.</li> </ul> | <b>NSCLC localmente avanzado</b>  |
| <b>Etapa IIIA</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                   |
| <b>Etapa IV</b>   | Tumor bilateral de cualquier tamaño que puede o no afectar a nódulos linfáticos. Se afectan otras partes del cuerpo (hígado, glándulas suprarrenales, cerebro, hueso).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>NSCLC metastásico</b>          |

Fuente: Sistema AJCC (American Joint Committee on Cancer)/UICC (Union for International Cancer Control) 7ª edición.

**Tabla 3: Clasificación por etapas del cáncer de pulmón de células no pequeñas según la clasificación TNM.**

| <b>CARCINOMA</b>  | <b>T</b>     | <b>N</b>  | <b>M</b>  |
|-------------------|--------------|-----------|-----------|
| <b>Etapa 0</b>    | <b>Tis</b>   | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Etapa IA1</b>  | <b>T1a</b>   | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T1a</b>   | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Etapa IA2</b>  | <b>T1b</b>   | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Etapa IA3</b>  | <b>T1c</b>   | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Etapa IB</b>   | <b>T2a</b>   | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Etapa IIA</b>  | <b>T2b</b>   | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Etapa IIB</b>  | <b>T1a-c</b> | <b>N1</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T2a-b</b> | <b>N1</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T3</b>    | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Etapa IIIA</b> | <b>T1a-c</b> | <b>N2</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T2a-b</b> | <b>N2</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T3</b>    | <b>N1</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T4</b>    | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Etapa IIIB</b> | <b>T4</b>    | <b>N1</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T1a-c</b> | <b>N3</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T2a-b</b> | <b>N3</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T3</b>    | <b>N2</b> | <b>M0</b> |
| <b>Etapa IIIC</b> | <b>T4</b>    | <b>N2</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T3</b>    | <b>N3</b> | <b>M0</b> |
|                   | <b>T4</b>    | <b>N3</b> | <b>M0</b> |

TNM: tumor, nódulo, metástasis. Tis: tumor in situ. Fuente: (1)

## TRATAMIENTO

El tratamiento comprenderá un equipo multidisciplinario. Los factores a considerar para la mejor terapéutica dependerá del tipo histológico del cáncer, su etapa y de condiciones del pacientes tales como edad, comorbilidades, función cardiopulmonar, actitud frente a la enfermedad, entre otros (5) (10).

En los estadios iniciales (etapa I y II), la mejor opción terapéutica es la cirugía. En aquellos pacientes que no son candidatos o rechazan la cirugía, se opta por radioterapia. Se puede considerar la quimioterapia como terapia adyuvante a los pacientes en cualquiera de los dos casos mencionados anteriormente (8).

Los objetivos del protocolo para el manejo y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa temprana (estadio I-II) que se aplica en el Hospital de Especialidades "José Carrasco Arteaga" son los siguientes:

- Ofrecer a los pacientes en estadios tempranos (I-II) la mejor terapéutica quirúrgica que provee la mejor opción de curación.
- Establecer tratamiento adyuvante con quimioterapia en etapas tempranas para pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente de forma radical.
- Establecer las indicaciones de tratamiento con radioterapia en estadios I-II en aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía cuando esta es subóptima.

### **Cirugía:**

Es la modalidad terapéutica de elección para pacientes con etapas clínicas IA, IB, IIA y IIB cuyo objetivo es conseguir la resección tumoral completa.

Lamentablemente, menos del 20% de pacientes con cáncer de pulmón en estadios tempranos son candidatos a resección quirúrgica curativa (9) (13). La resección más recomendada es la lobectomía con linfadenectomía. Por otra parte, la resección sublobar se recomienda a pacientes inoperables o con elevada comorbilidad (10).

En aquellos pacientes en los que la cirugía es la primera opción de tratamiento y rechazan al mismo, presentan una mortalidad del 78% en 5 años (9). Como la edad diagnóstica de esta patología es alrededor de los 65 años, generalmente los pacientes presentan comorbilidades las cuales son mandatorias de identificar y controlarlas antes de la cirugía (1).

En lo que concierne a evaluación preoperatoria, el paciente necesita una valoración del riesgo cardiovascular, función pulmonar y de ser necesario, una prueba de capacidad de esfuerzo aeróbico. Además de eso, existen índices para valorar el estado del paciente, una de ellas es el Thoracic Revised Cardiac Risk Index (ThRCRI) que considera el valor de creatinina, presencia o no de enfermedad cerebrovascular previa, cardiopatía isquémica y la necesidad de neumonectomía (10).

### **Cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa 0 (in situ).**

Este cáncer se cura con segmentectomía o resección en cuña si su localización lo permite. En algunos casos, sólo se puede extirpar completamente con una lobectomía (9).

### **Cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa I**

La lobectomía consiste en la resección anatómica mínima y es considerada el tratamiento de elección en esta etapa (2). Además proporciona el mejor pronóstico. La cirugía también incluye la búsqueda y resección de ganglios linfáticos mediastínicos (3). La sobrevida a 5 años después de una lobectomía en etapa I va desde 45-65% dependiendo de que el paciente se encuentre en etapa IA o IB (9). Estudios observacionales han determinado que la supervivencia post lobectomía a los 5 años se incrementa hasta el 90% en etapa IA y a 80% en etapa IB. Por lo tanto, se considera que la lobectomía proporciona mejor sobrevida en general y supervivencia libre de recurrencia en comparación a la resección limitada (2).

## Cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa II

La cirugía indicada es la lobectomía, bilobectomía o neumonectomía y la técnica quirúrgica dependerá de la localización, distancia a la carina y el tamaño del tumor. El estado de los ganglios es el factor pronóstico más importante de supervivencia global, por lo que se recomienda la disección mediastinal sistemática. Los tumores mayores o iguales a 2 cm tienen una posibilidad de enfermedad mediastinal oculta del 20% (9).

### Cirugía torácica asistida por video.

Es otra opción de tratamiento en pacientes con tumores pequeños, periféricos que no deformen mayormente la anatomía ni infiltren elementos claves en la disección. El procedimiento requiere entrenamiento y destreza y la tasa de curación parece ser la misma en comparación con la cirugía abierta (9).

\* En el cáncer de pulmón de células no pequeñas cuyo resultado histopatológico determina un carcinoma de células escamosas, la lobectomía es la técnica quirúrgica de elección.

## **Quimioterapia**

La quimioterapia ha mostrado un claro beneficio como terapia adyuvante para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas tanto para pacientes sometidos a la cirugía (etapa I-II), como aquellos con cirugía más radioterapia (estadio II-III) y puede ser considerada como terapia adyuvante en pacientes postquirúrgicos con tumor en etapa IB cuyo tumor primario era > 4 cm (1). La tasa de supervivencia a 5 años mejora en un 4% con el uso de quimioterapia posterior a la cirugía (13).

El conteo sanguíneo periférico debe ser monitoreado semanalmente y la función hepática debe ser monitoreada periódicamente. Deben realizarse exámenes neurológicos regulares (9).

Los efectos adversos son dependientes del fármaco y de la dosis pero son temporales y pueden ser controlados con medicación. Estos fármacos atacan a las células que se dividen rápidamente. Por lo tanto, además de destruir a las células cancerosas, se puede afectar células de la médula ósea, folículo capilar, sistema digestivo y el revestimiento de la boca. De esta forma, los principales efectos adversos van a presentarse en base a la afectación de estas células (14) (8).

Generalmente se utiliza una combinación de dos fármacos, uno de los cuales tiene que ser cisplatino y en caso de no tolerarlo, se utiliza carboplatino (14) (13) (6). Varios estudios han demostrado que añadir un tercer fármaco no presenta mayor beneficio, más bien, aumenta el número de efectos adversos, por lo cual no se recomienda este método (14). A continuación se muestran los esquemas de quimioterapia que consiste en cisplatino más alguno de los siguientes fármacos:

| <i>Principios Activos</i> | <i>Eficacia</i> | <i>Seguridad</i> | <i>Conveniencia</i> | <i>Nivel Evidencia</i> |
|---------------------------|-----------------|------------------|---------------------|------------------------|
| Cisplatino + Etopósido    | +++             | +++              | +++                 | 1, 2, 3                |
| Cisplatino + Gemcitabina  | +++             | +++              | +++                 | 2                      |
| Cisplatino + Docetaxel    | +++             | +++              | +++                 | 2, 3                   |
| Cisplatino + Vinorelbine  | +++             | +++              | +++                 | 2, 3                   |

El citostático Vinorelbine se encuentra fuera del cuadro básico aprobado por el Ministerio de Salud del Ecuador al momento. Es importante tener presente los parámetros clínicos, toxicidad y comorbilidades al momento de prescribir los medicamentos (9).

### Esquema de quimioterapia:

- o Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> endovenoso día 1 + etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> endovenoso días 1-3, cada 28 días por 4 ciclos.
- o Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> endovenoso día 1 + gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> endovenoso días 1 y 8, cada 21 días por 4 ciclos.
- o Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> endovenoso día 1 + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> endovenoso día 1, cada 21 días por 4 ciclos.
- o Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> endovenoso día 1 y 8 + vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> endovenoso días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días por 4 ciclos.

### Cisplatino

Este fármaco inhibe la síntesis de ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas. Además, ofrece propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas (9). Se recomienda hidratación intravenosa antes y después de la administración de esta medicación para reducir la toxicidad renal (6). En el Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA) se indica prehidratación con 1-2 Lts endovenoso (más de 30 ml de sulfato de magnesio al 10%) para asegurar una diuresis de 100-150 ml/h. Para estimular la diuresis se prescribe manitol 12,5-50 gr (9). Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentra náusea y vómito que requieren el uso de antieméticos, mielo supresión que lleva a trombocitopenia, ototoxicidad y astenia (6).

### Etopósido

Este fármaco tiene significativa actividad citotóxica. La muerte celular es proporcional a la concentración del fármaco y el periodo de exposición. Se une a las proteínas plasmáticas en 94%. Se recomienda administrarlo por infusión IV lenta por 30-60 min para evitar hipotensión (9). El efecto secundario más frecuente es la mielo supresión con leucopenia primaria. En un 2% de paciente, se presenta una reacción de hipersensibilidad caracterizada por angioedema, broncoespasmo y dolor torácico (6). También aumenta incidencia de infecciones microbianas, retraso cicatrización y hemorragia gingival y puede producir supresión gonadal por lo que puede dar amenorrea o azoospermia (9). Es importante controlar el INR. Está contraindicado su uso durante el primer trimestre del embarazo (9).

## Vinorelbine

Este fármaco frena el crecimiento de las células tumorales y las destruye al unirse a los microtúbulos. Las concentraciones en sangre disminuyen de forma triexponencial con una fase terminal de eliminación lenta. Tiene una alta penetración en los tejidos pulmonares. No se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas, fenitoína e itraconazol. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento (9).

## Gemcitabina

Es un anti metabolito con especificidad hacia la fase S de la división celular. Presenta mayor toxicidad con la administración concomitante con radioterapia. Las máximas concentraciones plasmáticas se obtienen a los 30 min de la infusión IV. Su unión a proteínas plasmáticas es escasa (9). Produce una elevación de transaminasas que lleva a una hepatotoxicidad severa en el 10% de pacientes. De igual forma, produce una mielo supresión que se acompaña de trombocitopenia y leucopenia por lo cual aumenta el riesgo de infecciones. Disnea y edema son otros efectos secundarios (6).

## Docetaxel

Este fármaco está contraindicado en pacientes con recuento basal de neutrófilos < 1500 células/mm<sup>3</sup>. No se debe administrar en pacientes con enfermedades hepáticas. El 75% de la dosis administrada se elimina en las heces en los 7 días siguientes y sólo un 6% del fármaco sin alterar se elimina en la orina. El uso concomitante con dexametasona incrementa el riesgo de retención de fluidos (9).

## Radioterapia:

En la unidad de oncología del HJCA, no se dispone de la radioterapia esterotáxica como técnica de tratamiento. Esta técnica (radioterapia esterotáxica) es recomendada para pacientes médicamente inoperables o que rehúsan al tratamiento quirúrgico. Este tratamiento consigue tasas de control tumoral y supervivencia global comparados a la lobectomía (9) (1). La realización de radioterapia externa tridimensional conformacional hipo fraccionada con un acelerador lineal de electrones de alta energía, es una alternativa de manejo que podemos realizar en estos casos en nuestra unidad médica (9). Este tratamiento consiste en radiación ionizante que daña el ADN de células cancerosas y las mata. Los efectos adversos se presentan entre 2-3 semanas posteriores al tratamiento y se resuelven en un par de semanas (8).

## EVALUACIÓN DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

Pacientes que han completado su tratamiento para etapas I-III, se controlan con revisiones clínicas y radiológicas cada 3-6 meses durante los primeros 2-3 años (8). Es necesario solicitar TC de tórax anual para valorar la respuesta al tratamiento y controlar recurrencias o metástasis (6).

A pesar de que existe la posibilidad de ser curados, los resultados del tratamiento para etapas tempranas y localmente avanzadas no es muy bueno. Eso se podría atribuir a los considerables efectos adversos de la quimioterapia que conlleva a falta de cumplimiento de los ciclos y también a la alta tasa de recurrencias (3).

Los controles posteriores son importantes para detectar precozmente complicaciones derivadas del tratamiento, identificar recurrencias, recidivas tumorales o un nuevo tumor primario. El 66% de recurrencias se producen a los 2-3 años después del tratamiento, por lo que durante este periodo se recomiendan revisiones cada 3-6 meses y posteriormente una vez al año. De igual forma, se debe insistir a la supresión tabáquica para mejorar la calidad de vida del paciente (10).

## CONCLUSIÓN

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres con mayores tasas de mortalidad. Si bien es posible su curación en etapas tempranas a través de la cirugía, solo el 20% de casos son candidatos para esta opción terapéutica y en general los pacientes tienen alta tasa de recurrencia. Aquellos pacientes que no son candidatos para cirugía, pueden optar por radioterapia conformacional tridimensional hipo fraccionada con acelerador lineal, técnicas disponibles en HJCA. Varios estudios han validado y recomiendan la quimioterapia como terapia adyuvante desde el estadio II. Los pacientes con mayor riesgo de cáncer de pulmón son aquellos que ya tienen una enfermedad pulmonar de base como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, edad entre 55-74 años, índice tabáquico paquetes-año >30 y periodo de abstinencia tabáquica máximo de 15 años. A pesar de que no existen métodos validados para cribado, los médicos deberían tener presente los criterios mencionados anteriormente para un manejo multidisciplinario adecuado. Además, se debería trabajar en lo que corresponde a prevención primaria y recomendar la supresión tabáquica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, 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*. 2017; 28(4): p. iv1–iv21.
2. Olland A RJSEMNBMSMFCFPMG. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open thoracotomy conventional lobectomy for stage I non-small cell lung cancer (Protocol). *Protocolo. The Cochrane Collaboration*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2017.
3. Song H ZISCLD. Immunotherapy for stage I-III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent (Protocol). *Protocolo. 14: Cochrane Database of Systematic Reviews*, *The Cochrane Collaboration*; 2014.
4. Thomas K, Gould M. UpToDate. [Online]; 2017 [cited 2017 Agosto 3. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/selection-of-modality-for-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-non-small-cell-lung-cancer?source=search\\_result&search=cáncer%20de%20pulmón%20de%20células%20no%20pequeñas&selectedTitle=12~150](https://www.uptodate.com/contents/selection-of-modality-for-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-non-small-cell-lung-cancer?source=search_result&search=cáncer%20de%20pulmón%20de%20células%20no%20pequeñas&selectedTitle=12~150).
5. West H, Vallières E, Schild S. UpToDate. [Online]; 2017 [cited 2017 Agosto 3. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-stage-i-and-stage-ii-non-small-cell-lung-cancer?source=search\\_result&search=cáncer%20de%20pulmón%20de%20células%20no%20pequeñas&selectedTitle=4~150](https://www.uptodate.com/contents/management-of-stage-i-and-stage-ii-non-small-cell-lung-cancer?source=search_result&search=cáncer%20de%20pulmón%20de%20células%20no%20pequeñas&selectedTitle=4~150).
6. Union for International Cancer Control. NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. *Union for International Cancer Control*; 2014.
7. Midthun D. UpToDate. [Online]; 2017 [cited 2017 Agosto 3. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer?source=see_link).
8. Kstorfin Medical Communications Ltd. ESMO Patient Guide Series: Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Guidelines*. Switzerland: European Society for Medical Oncology (ESMO); 2017.
9. Duque G, Jaramillo M, Zapata J, Pesántez D, Malo A, Rodríguez A, et al. Protocolo para el manejo y tratamiento de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Etapa Temprana (estadio I-II). *Protocolo*. Cuenca: Hospital de Especialidades "José Carrasco Arteaga"; 2017.

- 10 Villar Álvarez F, Muguruza Truebab I, Belda Sanchisc J, Molins López-Rodód L, Miguel Rodríguez P, Sánchez de Cos Escuíñf J, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol. 2016; 52(1): p. 61.
11. Sánchez de Cosa J, Hernández Hernández J, Jiménez López M, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Portae R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol.. 2011; 47(9).
12. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López M, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Portae R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2011; 47(9).
13. Burdett S PJTJTHSLLPCAALCTSRARHJJDVMJPMSRBBDJDAECGDKHKSKHKAKKKRKMILT-MTPSRRSGLSFSRTHFTVWDLY. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer (Review). Revisión Sistemática. Cochrane Database of Systematic Reviews , The Cochrane Collaboration. ; 2015.
14. American Cancer Society. Treating Non-Small Cell Lung Cancer. American Cancer Society; 2017.
15. Villar Álvarez F, Muguruza Truebab I, Belda Sanchisc J, Molins López-Rodód L, Miguel Rodríguez P, Sánchez de Cos Escuíñf J, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol.. 2016; 52(1): p. 61.

#### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

GDP, JPZA, ARB, DPL, AMV: idea de investigación, diseño del estudio, redacción del manuscrito, análisis crítico y revisión bibliográfica: revisión bibliográfica, redacción del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

#### INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

**Galo Rubén Duque Proaño:** Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Oncología Clínica y Radioterapia. Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1306-9392>

**Juan Pablo Zapata Ávila:** Médico, Especialista en Oncología Clínica. Jefe de Oncología del HJCA.

**Andrés Rodríguez Balarezo:** Médico, Especialista en Radioterapia. Jefe de la Unidad de Radioterapia del HJCA.

**Daysi Pesántez Loyola:** Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Cirugía Oncológica. Médico tratante del HJCA. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6409-4462>

**Andrés Malo Valdivieso:** Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Cirugía Oncológica. Médico tratante del HJCA. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1424-018X>

#### ABREVIATURAS

NSCLC: non-small-cell lung cancer (cáncer de pulmón de células no pequeñas).

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ESMO: European Society of Medical Oncology

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

AJCC: American Joint Committee on Cancer

VATS: Cirugía Torácica Video Asistida

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

TC: Tomografía Computarizada

HJCA: Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga

EBUS: ultrasonido endobronquial

#### DISPONIBILIDAD DE MATERIALES Y DATOS

Los datos y materiales de esta publicación están disponibles para su utilización con los autores

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no reportan conflicto de intereses.

#### COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Duque G, Zapata J, Rodríguez A, Pesántez D, Malo A. Cáncer pulmonar de células no pequeñas etapa temprana (estadio I-II): Guía de práctica clínica para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Rev. Med Ateneo 2019; 20 (2) Rev. Med Ateneo 2018; 20 (1): 149-160.