

Protocolo clínico de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico

Kevin Doello^{1*}, Javier Valdivia¹, Amelia Muñoz¹

¹ Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, 18014 Granada, España

*Autor de Correspondencia: Dr. Kevin Doello. kevindello@gmail.com. Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, 18014 Granada, España

1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Anamnesis y exploración física completa.
- Analítica con hemograma y bioquímica (GUCI, función renal y hepática, calcio, prot. totales y albumina, LDH).

- Radiografía de tórax PA y lateral.
- TC tórax y abdomen superior. Importante que en el estudio se incluya en su totalidad el hígado y ambas suprarrenales. Con respecto a éstas últimas, toda lesión suprarrenal uni o bilateral > o igual 2 cm debe de ampliar su estudio para descartar metástasis si no hay otras lesiones sospechosas de metástasis (salvo lesiones ya conocidas de larga data y/o si en TC son de baja densidad por unidades Hounsfield). Para ello solicitar TC suprarrenal en vacío o, RM, PET-TC si anteriores inconcluyentes y PAAF si se modifica la actitud terapéutica global.

- Valoración nutricional. Si el paciente no ha sido derivado a Endocrinología/Nutrición desde Comité de Tumores, esta valoración debe realizarse durante la primera visita o posterior antes del inicio de tratamiento sistémico. Se empleará como método de cribado nutricional el denominado Nutriscore (ver protocolo de

nutrición), que clasificará a los pacientes en 2 grupos en función de si presentan o no riesgo nutricional. Si Nutriscore >5, derivación a Nutrición y realizar VGS-GP (Valoración Global Subjetiva Generada por Paciente) (anexo 2), que vuelve a clasificar al paciente en 3 grupos; si B (desnutrición moderada) o C (desnutrición severa).

- PET-TC. De realización obligada en pacientes candidatos a tratamientos con intención radical (El valor más importante del PET-TC para el diagnóstico en el CPNCP es su VPN del 95% frente a su VPP del 75%). Se realiza habitualmente en cualquier estadificación de forma rutinaria.

- Precisión en estadificación de mediastino. Los hallazgos positivos en el PET-TC a nivel de mediastino deben ser confirmados histopatológicamente. Una excepción de confirmación patológica son aquellos pacientes con tumores periféricos y PET-TC negativo a nivel de mediastino.

- Pruebas de función respiratoria. Espirometría post-broncodilatador (FEV1, CVF, IT) y estudio de difusión pulmonar (DCLD). Solicitar en pacientes candidatos a tratamientos radicales, para valorar operabilidad en pacientes resecales y

en pacientes que vayan a ser tratados con QT-RT para ver V20.

- Fibrobroncoscopia (FBC) con cepillado bronquial y broncoaspirado.

- BAG pulmonar guiada por TC. Indicada de inicio en tumores periféricos no accesibles por broncoscopia. En el resto, si muestra por FBC no concluyente/negativa.

- Evaluación patológica de mediastino.

- PET-TC cN0 (negativo) = tumor central, ganglios > 10 mm 1,5 cm eje corto y T > 3 cm:

- EBUS/EUS (preferiblemente) ó Mediastinoscopia estándar (en función de disponibilidad y experiencia del centro, sabiendo que la mediastinoscopia no tiene buen acceso a la ventana aortopulmonar y cadena preaórtica grupos 5 y 6).

- PET-TC y TC positivo

- EBUS/EUS. Si estudio patológico negativo, se recomienda:

- Mediastinoscopia

Rendimiento diagnóstico de las técnicas transcervicales de estadificación quirúrgica del mediastino.

Exploración quirúrgica	Estaciones ganglionares accesibles a la exploración	S	E	VPP	VPN
Mediastinoscopia (27, 31-35)	1, 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7	(0.78 - 0.95)	1	1	(0.59 - 0.98)
Mediastinoscopia cervical extendida (42, 44-47)	5, 6	0.67 - 0.83	1	1	0.91 - 0.98
VAMLA (51)	2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7, 8	0.88	1	1	0.98
TEMLA (56)	1, 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8	0.96	1	1	0.98

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

L: izquierda; R: derecha; VAMLA: video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy.

TEMLA: transcervical extended mediastinal lymphadenectomy.

**Estudios opcionales y situaciones especiales:

- GGO = indicado en aquellos pacientes con síntomas de sospecha, con elevación de calcio sérico o de la fosfatasa alcalina sin otra causa plausible, y si no se ha realizado previamente PET-TC.

- RM cerebral = indicado en caso de síntomas o signos de sospecha. En ausencia de clínica, se puede valorar estudio si histología de adenocarcinoma, > cN2, estadio clínico IIIC, y en enfermedad EGFR/ALK.

- RM torácica. Estudio mandatorio para tumores del sulcus superior (Pancoast) con opciones quirúrgicas, para confirmar reseccabilidad y planificación de la actitud quirúrgica. En nuestro centro se prefiere TAC y valoración multidisciplinar de estos casos.

- Derrame pleural o pericárdico. Debe de realizarse estudio citológico para confirmar malignidad, debiendo saber que la negatividad de la citología no permite descartar la etiología metastásica del líquido. De entrada, clasificaría al paciente como M1a. Solo reconsideraríamos dicha clasificación si el estudio citológico es negativo y existiera otra causa plausible no neoplásica para el derrame.

2. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

- Se registrará por la clasificación de la WHO de 2015.

- Se ha de emplear la mínima cantidad de tejido (BAG, bloque celular si citología, biopsia quirúrgica, etc) para la tipificación del tumor y debería limitarse al uso de un máximo de 2 marcadores inmunohistoquímicos (TTF-1 y p40) en

los casos sin clara diferenciación morfológica entre adenocarcinoma y carcinoma escamoso. En caso de ser negativos, se tendrá que recurrir a otro tipo de marcadores inmunohistoquímicos, según el algoritmo de Anatomía Patológica:

- ° Adenocarcinoma: TTF1, napsina A, CK 7.
- ° C. Epidermoide: p40, p63, CK 5, CK 6
- ° Cel. Grandes con diferenciación neuroendocrina: cromogranina, sinaptofisina.

• Para todos los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica y en ocasiones para determinados pacientes con enfermedad localizada, a demanda del Servicio de Oncología Médica, ampliar determinaciones de:

EGFR (test cobas[®]) y Genfusion [®] (determinación molecular de ALK, ROS, KRAS, NTRK y BRAF) o la alternativa de NGS oncomine Thermofisher

Se determinará si EGFR wild-type o EGFR-mutated, qué tipo y localización de la mutación. Se puede determinar en citología. Indicado para:

- CPNCP histología no escamosa.
- CPNCP escamoso sólo si nunca/escasamente fumador (< 15 paq/año).

° ALK = Se puede igualmente determinar en citología.

° PD-L1 (inmunohistoquímica). Realización en paralelo a la determinación molecular independientemente de la histología e historia tabáquica en paciente fit para inmunoterapia.

° ROS-1 = en casos dudosos, se requiere confirmación con estudio FISH. Indicado solo en CPNCP histología no escamosa.

° BRAFV600E (cualquiera de las metodologías validadas). Determinar la presencia o

no de la mutación. Indicado solo en CPNCP histología no escamosa.

3. ESTADIFICACIÓN

La clasificación vigente actual y que debe emplearse para la estadificación clínica y patológica es la clasificación TNM/AJCC 8ª edición (2017). Adicionalmente se considerará la AJCC 7ª edición

4. TRATAMIENTO POR ESTADIOS

Tras el diagnóstico clínico e histopatológico, presentación obligada en el Comité de Tumores Multidisciplinar (CMT) para definir la actitud terapéutica.

4.1 Estadios I y II

En pacientes con estadios I y II, con buena situación funcional (PS 0-1) y respiratoria (tras la evaluación preoperatoria), el tratamiento primario estándar es la cirugía oncológica con linfadenectomía mediastínica (LND) sistemática. La LND sistemática trata de la extirpación de todos los ganglios de las estaciones ganglionares del pulmón y mediastino del lado operado, y en bloque con la grasa circundante. Deberá contener al menos 6 adenopatías, obligatorio el estudio AP de las estaciones N1 (3 ganglios) (lobares, interlobares, hiliares) sea cual sea la localización del tumor y ganglios mediastínicos N2 (3 ganglios) incluyendo siempre la estación 7 (subcarinal). En función de la localización tumoral (lateralidad), se deberán incluir: regiones 2R (paratraqueal dcha superior), 4R (paratraqueal dcha inferior) para tumores

derechos; regiones 5 (subaórticos –ventana AP) y 6 (paraaórticos) para tumores LSI y regiones 8 (paraesofágicos) y 9 (ligamento pulmonar) en tumores LII. Para considerarse una resección tumoral completa, la adenopatía más alta extirpada debe ser negativa.

- Neumonectomía = Cuando implica bronquio principal o varios lóbulos pulmonares.

- Lobectomía = Tumores periféricos, bronquio lobar afectado distalmente.

- Bilobectomía en pulmón derecho = superior-medio si sobrepasa cisura; medio-inferior en afectación de bronquio intermediario.

- Resección en manguito = Tumor aflora en bronquio principal desde bronquio lobar o bien tumores centrales (preferencia sobre neumonectomía si se dan estas condiciones).

- Segmentectomía o resección en cuña = Tumores pequeños, periféricos sin crecimiento endobronquial.

– Si márgenes positivos, se debe valorar de nuevo en comité para ver posibilidad de reintervención o de lo contrario plantear RTE adyuvante. Ésta última también estaría indicada en casos de cirugía incompleta no subsidiaria de reintervención.

En pacientes resecables pero no operables por PS, situación funcional respiratoria o por comorbilidades asociadas, así como en pacientes que rehúsen la cirugía, la radioterapia supone el tratamiento alternativo radical a la cirugía:

- SBRT
 - ° T1-T2 y T3 por pared torácica
 - ° Tamaño global < 5 cm
 - ° Biopsia positiva

- ° PS 0-2

- ° PET-TC que descarte enfermedad a otros niveles.

- ° FEV1 > 35-40%

- RTE régimen hipofraccionado = En pacientes no candidatos a SBRT.

- RTE paliativa

Tratamientos adyuvantes en estadios I y II

- RADIOTERAPIA (Ver apartado 4.1).

- QUIMIOTERAPIA:

- ° Estadios II, con resección R0 y PS 0-2.

- ° Se recomienda su inicio no más allá de las 6 semanas desde la cirugía siempre que la situación basal y recuperación postoperatoria del paciente lo permitan.

- ° 4 ciclos de doblete basado en cisplatino: CDDP + VINOELBINA (1 ciclo c/21 días).

- CDDP 75 mg/m² iv D1

- Vinorelbina 25 mg/m² iv D1 y Vinorelbina 60 mg/m² vo D8 4.2

4.2 Estadio IIIA resecable

Aunque se trata de un grupo muy heterogéneo, sí sabemos que todos los subgrupos se acaban beneficiando de un manejo multidisciplinar y terapéutico que incluya cirugía, quimioterapia y radioterapia.

A. IIIA Clínico

- cN0-N1 → Cirugía radical + LND sistemática

- cN2 → Definir resecabilidad por ausencia de enfermedad bulky mediastínica, definida ésta por:

- Tamaño del ganglio > 2 cm en el diámetro menor.

- Varias adenopatías agrupadas, aunque de pequeño tamaño, o existen más de dos estaciones ganglionares afectas.

De definirse como enfermedad N2 potencialmente resecable, podemos optar por 2 estrategias de tratamiento, siempre valoradas y definidas estas en el comité:

- Cirugía radical + LND sistemática.
- QT neoadyuvante y posterior cirugía radical + LND sistemática. Se aplicarían 3 -4 ciclos de quimioterapia y posterior valoración de cirugía en CMT.

REGÍMENES DE ELECCIÓN, a decidir según características clínicas

- CDDP 80 mg/m² iv D1 y Vinorelbina 25 mg/m² iv D1 y 60 mg/m² vo D8 (1 ciclo c/21 días)

CBDCA y pemetrexed x 4

- CDDP 80 mg/m² iv D1 y D8 y Gemcitabina 1250 mg/m² iv D1 y D8 (1 ciclo c/21 días), con mayor actividad por tasa de respuesta en histología escamosa.

- CBDCA AUC 6 iv D1 y Paclitaxel 200 mg/m² D1 (1 ciclo c/21 días) en pacientes con contraindicación para cisplatino.

- CBDCA AUC 6 iv D1 y Paclitaxel 200 mg/m² D1 (1 ciclo c/21 días) + nivolumab 360 mg IV cada 15 días x 3. Pte de presentación dossier para aprobación ministerial

En los pacientes cN0-1 y cN2 resecables que rehúsen la cirugía o bien aun siendo potencialmente resecable la enfermedad no son operables, se debe ofrecer tratamiento de QT-RT concomitante radical que no debe superar las 7 semanas de tratamiento y valorando únicamente la cirugía a posteriori en pacientes muy seleccionados (respuesta parcial mayor > 50%, PS 0, no comorbilidades, cirugía limitada por lobectomía/segmentectomía o resección en manguito). Esquemas de quimioterapia en concomitancia:

- De elección: CDDP 80 mg/m² iv D1 y D22 Vinorelbina 15 mg/m² D1, D8, D22 y D29 RT 60-66 Gy en 30-33 fracciones diarias.

Otras formas de administración de cisplatino según condicionantes del paciente

CDDP 100 mg/m² IV D1 y D22 Vinorelbina 30 mg/m² D1 y D8 RT 60-66 Gy en 30-33 fracciones diarias.

CDDP 50 mg/m² IV D1 y D8 Vinorelbina 15 mg/m² D1, D8, D22 y D29 x 2 RT 60-66 Gy en 30-33 fracciones diarias.

- Para pacientes con contraindicación para cisplatino: CBDCA AUC 2 iv D1 Paclitaxel 45 mg/m² iv D1 (semanal, durante 6 semanas) RT 60-66 Gy en 30-33 fracciones diarias +/- CBDCA 175 mg/m² y paclitaxel 175 mg/m² IV x 2

- Pacientes con histología de neuroendocrino de células grandes: CDDP 50 mg/m² iv D1, D8, 29 y D36 Etopósido 50 mg/m² iv D1-5 y D29-33 RT 60-66 Gy en 30-33 fracciones diarias.

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
PS 0-1 Sin comorbilidades Edad < 70 años Buen test funcional respiratorio V20 < 35%	PS 0-1 Disfunción orgánica leve/moderada Edad < 80 años Aceptable test funcional respiratorio V20 35-45%	PS ≥ 2 Disfunción orgánica moderada/grave Cualquier edad Test funcional respiratorio severamente afectado V20 > 45%
QT-RT CONCOMITANTE	QT-RT SECUENCIAL	RT PALIATIVA

B. IIAN2 Intraoperatorio = Continuar con procedimiento quirúrgico y aplicar los tratamientos adyuvantes pertinentes.

C. IIIA Post-quirúrgico

- pN0-N1

– Márgenes quirúrgicos no afectados = Quimioterapia adyuvante

– Márgenes quirúrgicos afectados = Quimioterapia y Radioterapia adyuvante.

- pN2 → Valorar Radioterapia adyuvante, especialmente si no candidato para tratamiento de quimioterapia adyuvante. RTE mediastínica excepcional posterior en ocasiones muy individualizadas.

D. III B y IV postquirúrgicos.

– Márgenes quirúrgicos no afectados = Quimioterapia adyuvante

– Márgenes quirúrgicos afectados = Quimioterapia y Radioterapia adyuvante.

4.3 Estadios IIIA irresecables, IIIB y IIIC

El tratamiento de elección es QT-RT concomitante radical, con los esquemas previamente expuestos (ver apartado 4.2.A). La

propuesta de este tratamiento vendrá dada tras la valoración en comité. Si la valoración por Oncología Médica precede a la valoración por O. Radioterápica, realizar HIC a dicho servicio para definir concomitancia vs secuencial en función de una serie de criterios establecidos para ello, que dependerán de PS, pruebas de función respiratoria y criterios dosimétricos.

De desestimarse tratamiento concomitante por dichos criterios, se realizará tratamiento de QT-RT secuencial, valorando los siguientes esquemas, a decidir según características clínicas:

- CBDCA AUC 4-6 mg/m² iv D1 + Gemcitabina 1000-1250 mg/m² iv días 1 y 8 (1 ciclo c/21 días) en histología escamosa

- CDDP 80 mg/m² + Vinorelbina 25 mg/m² iv D1 y 35 mg/m² D8 (1 ciclo c/21 días)

- CBDCA AUC 6 IV D1 + Paclitaxel 175-200 mg/m² iv D1 (1 ciclo c/21 días) para pacientes con contraindicación para cisplatino.

Tras 3 ciclos de quimioterapia, repetir TC y, si no hay progresión, aplicar tratamiento de radioterapia.

**En aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento QT-RT concomitante y que no hayan progresado en curso o en primera evaluación tras el tratamiento, y PDL1 > 1% y mantengan ECOG 0-1, se administrará tratamiento posterior con DURVALUMAB en monoterapia por 1 año (ESMO MCBS v1.1 = A).

ESTADIO IV

El tratamiento vendrá determinado por:

- Histología
- Resultado de determinaciones moleculares para EGFR, ALK, ROS1, BRAFV600E y positividad de PD-L1.
- PS, comorbilidades y preferencias del paciente.

5.1 PRIMERA LÍNEA EGFR/ALK WILD-TYPE

A.

Histología no escamoso

- Pembrolizumab 200 mg iv D1 + CBDCA AUC 4-6 + PEMETREXED 500 mg/m² D1 , 4 ciclos (D1 ciclo c/21 días), con mantenimiento de pembrolizumab 200 mg D1 y Pemetrexed 500 mg IV D1 cada 3 semanas, este último hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (ESMO-MCBS v1.1 = 4) [KEYNOTE-189]

- ° Cualquier expresión de PD-L1 (0-49%; es decir, indep. de expresión)

- ° PS 0-1

- Pembrolizumab 200 mg iv cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v1.1 = 5) [KEYNOTE-024]

- ° Expresión (TPS) de PD-L1 > 50%

- ° PS 0-1

- Atezolizumab 1200 mg iv cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.

[Impower 110]

- ° Expresión (TPS) de PD-L1 > 50%

- ° PS 0-1

Con mutaciones EGFR que hayan sido previamente tratadas y carezcan de alternativas dirigidas.

- Cemiplimab 350 mg iv cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.

[Empower lung1]

- ° Expresión (TPS) de PD-L1 > 50%

- ° PS 1

Pacientes con hepatitis o HIV + controladas

- Nivolumab 360 mg + Ipilimumab 1mg/kg + más doblete de platino x 2, hasta progresión o toxicidad inaceptable. [9LA]

- ° PS 0-1

- ° Pacientes no aptos a doblete de quimioterapia x 4

Enfermedad renal con aclaramiento de creatinina < 60 ml/Kg/min

- * IM 150 ATEZOLIZUMAB 1200 mg IV + CBDCA AUC 4-6 + PACLITAXEL 175 mg/m² + BEVACIZUMAB 15 mg/ Kg IV cada 21 días x 4 ciclos seguido de ATEZOLIZUMAB 1200 mg IV y BEVACIZUMAB de mantenimiento

En aquellos pacientes con PS 0

PDL 1 negativo o que no se haya podido determinar.

Sin afectación vascular ni cerca de estructuras centrales mediastínicas.

No M1 cerebrales

- Quimioterapia en combinación basada en platino junto a un agente de 3º generación. 4 ciclos y posterior terapia de mantenimiento.

- Pacientes sin grandes comorbilidades

- PS 0-1

- Contraindicación o unfit para inmunoterapia.

- Esquemas:

-

CBDCA AUC 4-6 + Pemetrexed** 500 mg/m² iv D1 (1 ciclo c/21 días). Tras 4 ciclos, si no existe progresión (enfermedad estable o respuesta parcial) continuar con pemetrexed 500 mg/m² iv D1 c/21 días como mantenimiento hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

- **Premedicación para pemetrexed:

- OPTOVITE (VitB12) 1000 UI 1 vial IM cada 9 semanas con la primera dosis la semana previa al inicio de tratamiento

- ACIDO FÓLICO 400 mcg-1000 mcg/ día comenzando 7 días previo al inicio del tratamiento.

- Dexametasona 4 mg/12 horas días -1 y +1

B. Carcinoma escamoso

- Pembrolizumab 200 mg iv cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v1.1 = 5) [KEYNOTE-024]

- Expresión (TPS) de PD-L1 > 50%

- PS 0-1

- Atezolizumab 1200 mg iv cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable. [Impower 110]

- Expresión (TPS) de PD-L1 > 50%

- PS 0-1

Con mutaciones EGFR que hayan sido previamente tratadas y carezcan de alternativas dirigidas.

- Cemiplimab 350 mg iv cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.

[Empower lung1]

- Expresión (TPS) de PD-L1 > 50%

- PS 1

Pacientes con hepatitis o HIV + controladas [KEYNOTE-407] Pembrolizumab 200mg + Carboplatino AUC 4-6 + Paclitaxel 175 200mg/m² ó NabPaclitaxel 100mg/m² x 4 ciclos c/3 semanas

- Cualquier expresión de PD-L1 (0-49%; es decir, indep. de expresión)

- Quimioterapia en combinación basada en platino junto a un agente de 3º generación, para pacientes sin grandes comorbilidades y PS 0-2.

Pacientes no candidatos a recibir inmunoterapia.

C. Pacientes con PS > 2 y/o ancianos

- PS 3 - 4 = cuidados paliativos.

- PS 2 = En pacientes muy seleccionados, seguir las recomendaciones anteriormente expuestas para pacientes con PS 0-1 en cada una de las histologías incluida la inmunoterapia. Si disfunción orgánica moderada, comorbilidades y PS 2, tratamiento en monoterapia considerando alguno de los siguientes esquemas:

- Vinorelbina: 25 mg/m² IV semanal

- Vinorelbina oral: 60 mg/m² semanal x 3 semanas, seguida de 80 mg/m² semanal si no ha habido toxicidad inaceptable

- Gemcitabina: 800- 1.000–1.200 mg/m² D1 y 8 (c/21d)

° Docetaxel: 75 mg/m² (1 ciclo c/21d) o 36 mg/m² semanal (opción menos recomendada por presentar importante toxicidad)

- ANCIANOS = Muy recomendable la realización de una valoración geriátrica global (CGA).

° < 70 años y PS 2 con disfunción orgánica leve o ausente = Doblete de quimioterapia basada en carboplatino (4-6 ciclos). Ejemplo: Carboplatino AUC 4-5- Gemcitabina 800-1000mg/m² (día 1 Carboplatino - Gemcitabina, día 8 Gemcitabina, cada 21 días)

° > 70 años y PS 0-1 con disfunción orgánica leve o ausente = Doblete de quimioterapia basada en carboplatino (4-6 ciclos)

° > 70 años y PS 2 disfunción orgánica moderada, comorbilidades = tratamiento en monoterapia considerando alguno de los esquemas expuestos previamente.

° PS 3 - 4 = Cuidados paliativos.

5.2 SEGUNDA LÍNEA EGFR/ALK WILD-TYPE

A. Histología no escamoso

-Inmunoterapia (Siempre que no haya progresado a 1L que incluya inmunoterapia)

- Nivolumab 240 mg iv cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Beneficio global independientemente del valor de expresión de PD-L1, pero preferible su indicación para pacientes con PD-L1 > 1%. (ESMO-MCBS v1.1 = 5).

° Pacientes con PS 0-1.

Se suele usar en PDL1>10%

- Pembrolizumab 2 mg/kg iv cada 3 semanas. Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v 1.1 = 5)

° TPS PD-L1 > 1%.

° Pacientes con PS 0-1.

° Si toma crónica de corticoides la dosis total debe ser de Prednisona < 10 mg o equivalente.

- Atezolizumab 1200 mg iv cada 3 semanas.

Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v 1.1 = 5)

Atezolizumab está indicado en el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir atezolizumab.

° Cualquier nivel de expresión de PD-L1 o EGFR mutado

° Pacientes con PS 0-1

° Valorar sobre las anteriores en pacientes con antecedentes de radioterapia torácica y neumonitis rídica (menor riesgo de neumonitis inmunorelacionada) y también en caso de metástasis hepáticas.

- Quimioterapia en combinación basada en platino junto a un agente de 3^o generación, para pacientes sin grandes comorbilidades y PS 0-2, que hayan progresado a tratamiento de inmunoterapia con pembrolizumab.

- Docetaxel 75 mg/m² iv D1 + Nintedanib, en pacientes con rápida progresión a la 1ª línea de tratamiento de quimioterapia (dentro de los primeros 9 meses de tratamiento) en pacientes no aptos para inmunoterapia de segunda línea. (ESMO-MCBS v1.1 = 4 únicamente para este subgrupo de pacientes).

- Docetaxel 75 mg/m² iv D1 (1 ciclo c/21 días) en monoterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable para pacientes con PS 0-2 con contraindicación/progresión a inmunoterapia, no candidatos o con contraindicación para Nintedanib y unfit para doblete de quimioterapia.

B. Carcinoma escamoso

-Inmunoterapia (Siempre que no haya progresado a 1L que incluya inmunoterapia)

- Nivolumab 240 mg/kg iv cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v1.1 = 5)

- ° Cualquier nivel de expresión de PD-L1

- ° Pacientes con PS 0-1

- ° Si toma crónica de corticoides, dosis total < Prednisona 10 mg o equivalente.

- Pembrolizumab 2 mg/kg iv cada 3 semanas. Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v1.1 = 5)

- ° TPS PD-L1 > 1%.

- ° Pacientes con PS 0-1

- ° Si toma crónica de corticoides la dosis total debe ser de Prednisona < 10 mg o equivalente.

- Atezolizumab 1200 mg iv cada 3 semanas. Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v1.1 = 5)

- ° Cualquier nivel de expresión de PD-L1

- ° Pacientes con PS 0-1

- ° Si toma crónica de corticoides la dosis total debe ser de Prednisona < 10 mg o equivalente.

- ° Valorar sobre las anteriores en pacientes con antecedentes de radioterapia torácica.

- Quimioterapia en combinación basada en platino junto a un agente de 3ª generación, para pacientes sin grandes comorbilidades y PS 0-2, que hayan progresado a tratamiento de inmunoterapia con pembrolizumab (ver apartado 1ª línea).

- Docetaxel 75 mg/m² iv D1 (1 ciclo c/21 días) en monoterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable, para pacientes con PS 0-2 con contraindicación/progresión a inmunoterapia y unfit para doblete.

5.3 ENFERMEDAD EGFR

A. Primera línea

Ofrecer tratamiento a pacientes con PS 0 hasta 3, PS 4 si es por carga tumoral y mutaciones de sensibilidad (deleción exón 19 o mutación L858R del exón 21 o mutación del T790M exón 20).

- Osimertinib (ITK 3ª generación irreversible) 80 mg/día hasta progresión o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v1.1 = 4)

Si hay inserción del exón 20;

MUTACIONES SENSIBLES	MUTACIONES DE RESISTENCIA PRIMARIA	MUTACIONES DE RESISTENCIA ADQUIRIDA
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Mutaciones activadoras "clásicas"</u> (90%) Delecciones exón 19 L858R del exón 21 • <u>Otras (menos frecuentes)</u> G719A/S en el exón 18 L861X en el exón 21 	<ul style="list-style-type: none"> • T854 (exón 21) • L747S (exón 19) • D761Y exón 19) • Ins exón 20 	<ul style="list-style-type: none"> • T790M (exón 20)

C. Tercera línea

Mobocertinib. No financiados aún. No aprobado.

Quimioterapia en combinación basada en platino x 4 o en monoterapia.

B. Segunda línea

- Si oligoprogresión (progresión radiológica y en una sola localización) = tratamiento local sobre la lesión no controlada (cirugía y/o radioterapia) y continuar con el TKI. Considerar BIOPSIA LÍQUIDA o TISULAR.

- De tratarse de una progresión sistémica clara: BIOPSIA LÍQUIDA +/- BIOPSIA TISULAR. ° Mutación exón 20 T790M positiva en biopsia líquida = Osimertinib 80 mg/día hasta progresión o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v1.1 = 4)

- ° Mutación exón 20 T790M negativa en biopsia líquida = realizar biopsia sólida y si esta es positiva, Osimertinib 80 mg/ día hasta progresión o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v1.1 = 4)

- ° Mutación exón 20 T790M negativa en biopsia líquida y sólida, o no posibilidad de re-biopsia tisular = Quimioterapia en combinación basada en platino x 4 hasta progresión o toxicidad inaceptable.

En caso de amplificación/inserción/traslocación o mutación en MET; tratar con Tepotinib o Capmatinib. No financiados aún. No aprobado.

5.4 ENFERMEDAD ALK

A. Primera línea

Ofrecer tratamiento a pacientes con PS 0 hasta 3, PS 4 si es por carga tumoral:

- De elección → Alectinib 600 mg vía oral cada 12 horas, hasta progresión o toxicidad inaceptable. Se debe administrar con comida. (ESMO-MCBS v1.1 = 4.)

B. Segunda línea

- Si oligoprogresión (progresión radiológica y en una sola localización), tratamiento local sobre la lesión no controlada (cirugía y/o radioterapia) y continuar con el TKI. De tratarse de una progresión sistémica clara:

- Rebiopsia (recomendable, pero no mandatorio).

- En caso de mutación G1202R; Lorlatinib 100mg vía oral cada 24 horas. No aprobado.

- Crizotinib 250 mg vía oral cada 12 horas hasta progresión o toxicidad inaceptable, si no lo han recibido en primera línea.

- Ceritinib 450 mg vía oral cada 24 horas, hasta progresión o toxicidad inaceptable, tras

progresión a crizotinib. (ESMOMCBS v1.1 = 4) No financiados aún. No aprobado.

– Alectinib 600 mg vía oral cada 12 horas, hasta progresión o toxicidad inaceptable, si no lo han recibido en primera línea y tras progresión a crizotinib. (ESMO-MCBS v1.1 = 4)

– Quimioterapia en combinación basada en platino x 4 si PS 0-1.

– Quimioterapia en monoterapia si PS 2.

– Cuidados paliativos si PS 3-4. 5.5

ENFERMEDAD BRAF

A. Primera línea

Tratamiento de primera línea con esquemas de quimioterapia e inmunoterapia según histología. (ver apartado anterior)

Ofrecer tratamiento a pacientes con PS 0-2, portadores de la mutación en BRAFV600E

– Dabrafenib 150 mg/12 horas + Trametinib 2 mg 1 comp cada 12 horas hasta progresión o toxicidad inaceptable. (ESMO-MCBS v1.1 = 2)

– Quimioterapia basada en platino x 4 si PS 0-1

– Quimioterapia en monoterapia si PS 2.

– Cuidados paliativos si PS 3-4.

B. Segunda línea • Si oligoprogresión (progresión radiológica y en una sola localización), tratamiento local sobre la lesión no controlada (cirugía y/o radioterapia) y continuar con el TKI. De tratarse de una progresión sistémica clara:

– Quimioterapia basada en platino si PS 0-1

– Quimioterapia en monoterapia si PS 2.

– Cuidados paliativos si PS 3-4.

– Dabrafenib 150 mg/12 horas + Trametinib 2 mg 1 comp cada 12 horas hasta progresión o toxicidad inaceptable, si no lo ha recibido previamente. (ESMO-MCBS v1.1 = 2)

5.6 ENFERMEDAD ROS1

A. Primera línea

Ofrecer tratamiento a pacientes con PS 0-3, portadores de la translocación de ROS1.

– De elección: Crizotinib 250 mg vía oral cada 12 horas hasta progresión o toxicidad inaceptable. ESMO-MCBS v1.1 = 3

– Quimioterapia basada en platino x 4 si PS 0-1

– Quimioterapia en monoterapia si PS 2.

– Cuidados paliativos si PS 3-4.

B. Segunda línea

• Si oligoprogresión (progresión radiológica y en una sola localización), tratamiento local sobre la lesión no controlada (cirugía y/o radioterapia) y continuar con el TKI. De tratarse de una progresión sistémica clara:

– Rebiopsia si tratamiento con crizotinib previo.

– Crizotinib 250 mg vía oral cada 12 horas hasta progresión o toxicidad inaceptable, si no lo han recibido en primera línea. ESMO-MCBS v1.1 = 3

– Quimioterapia basada en platino x 4 si PS 0-1

– Quimioterapia en monoterapia si PS 2.

– Cuidados paliativos si PS 3-4.

5.7 ENFERMEDAD HER2

-Si hay amplificación de HER2; solicitar Trastuzumab-Deruxtecán.

-Si hay inserciones o mutaciones; Pozitotinib o Mobocertinib.

5.7 Enfermedad oligometastásica

El objetivo es tratar la enfermedad oligometastásica en el CPNCP con el fin de distinguir un grupo de pacientes con lesiones sincrónicas o metacrónicas que pueden sobrevivir largo tiempo después de un tratamiento local de la lesión primaria y sus metástasis asociado o no a un tratamiento sistémico. Se denomina oligometástasis cuando existen entre 1-5 metástasis, en 1 o 2 órganos, o lesión recurrente que pudiera ser tratado con terapias locales (cirugía, radioterapia y ablación por radiofrecuencia). Esta misma idea ya ha sido incorporada a la 8ª clasificación TNM del cáncer de pulmón que diferencia una nueva categoría, M1b, correspondiente a la enfermedad oligometastásica extratorácica, diferente a la categoría M1c que incluye a los pacientes con lesiones a distancia múltiples. Se acepta que la etapa oligometastásica puede ocurrir en un número de situaciones clínicas distintas y que apenas se encuentra un ensayo controlado aleatorizado que ponga un proceder terapéutico por encima de otro, habiendo muchas opciones de tratamiento potenciales para el cáncer de pulmón no microcítico oligometastásico (CPNCP). El uso de la de terapia sistémica de inicio puede permitir la selección óptima de los pacientes que no tendrán una rápida progresión sistémica tras el inicio de dicho tratamiento, y

posteriormente éstos, podrán ser candidatos a una terapia de consolidación definitiva (cirugía y/o radioterapia).

5.8 Tratamiento de soporte paliativo

La inclusión temprana, previa al deterioro clínico, en cuidados paliativos de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico estadio IV ha demostrado ser más beneficiosa para el control de síntomas y calidad de vida de los pacientes.

A. Metastasis cerebrales Emplear el índice pronóstico RPA (Recursive Partitioning Analysis) de la RTOG:

– Cuidados paliativos = RPA clase III, GPA 0-1

– Radiocirugía = < 3 metástasis o suma total < 3 cm con RPA clase I y II

– RT holocraneal = > 3 metástasis cerebrales en pacientes no seleccionados/unfit con RPA clase I y II.

– En pacientes asintomáticos (sin síntomas clínicos y/o sin tratamiento corticoideo para su control) para los que aún no se ha iniciado terapia sistémica (QT, TKI) valorar tratamiento sistémico de entrada y RT holocraneal diferida. Además, en estos pacientes asintomáticos, no se recomienda el uso “profiláctico” de corticoides.

B. Metastasis óseas

– RT paliativa antiálgica

– Ac. zolendronico = 4 mg IV cada 21-28 días con suplementación de Calcio/VitD.

CLASE I	CLASE II	CLASE III
KPS \geq 70, y Edad < 65 años, y Tumor primario controlado, y No metástasis extracraneales	KPS \geq 70, y uno o más de los siguientes: Edad \geq 65 años, tumor primario no controlado, y metástasis extracraneales.	KPS < 70
<i>Median survival 7,1 months</i>	<i>Median survival 4,2 months</i>	<i>Median survival 2,1 months</i>

6. SEGUIMIENTO

Tras tratamiento con intención curativa:

- Tratamiento de radioterapia radical exclusiva, SBRT o QT-RT

° 1º-3º año: TAC tórax cada 6 meses y exp. física; analítica opcional.

° A partir del 4º año: Exp. física y TAC tórax anual

° PET-TC +/- biopsia si sospecha de recurrencia locorregional en TAC.

- Tratamiento quirúrgico:

° 1-2º año: Exp. física y TAC tórax cada 6 meses.

° A partir del 3º año: Exp. física y TAC tórax anual

En el seguimiento de la enfermedad metastásica = control con TAC cada 8-10 semanas, 3 meses.

TAC de elección. Empleo de PET- TAC en determinadas situaciones.

En caso de enfermedad cerebral seguimiento con RNM cerebral cada 2-3 meses.

BIBLIOGRAFIA

El acceso transcervical en cirugía torácica: indicaciones actuales y resultados.

Rev. Argent. Cirug., 2012; 102 (4-5-6): 43-56

Guia ESMO 2020

Guia SEOM 2019

Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. J ClinOncol 2019; 37(7): 537–546.

Spigel D, de Marinis F, Giaccone G et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1–selected NSCLC Ann Oncol 2019; 30(Suppl 5): v851–v934.

Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non–small-cell lung

cancer. J Clin Oncol 2020; 38(14): 1505–1517.

Paz-Ares LG, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2040–2051.

Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. J Clin Oncol 2020; 38(15_suppl): 9501.

Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial

Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 2018; 379:2040-2051 Herbst, Roy S et al. The Lancet, Volume 387, Issue 10027, 1540 – 1550