



Recomendaciones acerca del diagnóstico y tratamiento oncológico del Cáncer de Pulmón en Uruguay durante la pandemia covid-19

Coordinación: Clara Rodríguez¹, Alejandro Perez¹, Leandro Ricagni², Alonzo Rodriguez³, Joaquín Garcia³, Siul Salisbury⁴, Mauricio Cuello¹.

- 1. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.*
- 2. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.*
- 3. Departamento Clínico de Imagenología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.*
- 4. Cirugía de Tórax – Departamento de Cirugía. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.*

Las siguientes recomendaciones se realizaron en base a las pautas de tratamiento del cáncer de pulmón (CBP) y recomendaciones internacionales sobre el diagnóstico, manejo, tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón durante la pandemia COVID-19; las mismas se podrán ajustar de acuerdo a la situación epidemiológica que esté cursado el país.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de infección por COVID-19 debido a su estado de inmunosupresión, lo cual podría impactar en su pronóstico. La complicación más grave causada por COVID-19 es el síndrome respiratorio agudo, por lo tanto, los pacientes con CBP, son una población de mayor riesgo dadas las características intrínsecas de esta neoplasia y los efectos adversos de sus tratamientos.

El tabaco es un conocido factor de riesgo para el CBP, los pacientes fumadores tienen mayor riesgo, no sólo de contraer COVID-19 sino de tener un mal pronóstico en caso de contraer la enfermedad.

Existen múltiples variables a tener presentes en la toma de decisiones: la extensión de la pandemia en nuestro país, la capacidad de respuesta del sistema de salud, el riesgo de infección individual, la extensión de la enfermedad, la presencia de comorbilidades, edad y perfil de toxicidad de los tratamientos. Cabe destacar la elevada mortalidad del CBP, con una sobrevivencia global a 5 años pobre:

- 92-68% en el estadio I (IA1 92%, IA2 83%, IA3 77%, IB 68%)
- 60 al 53% en el estadio II (IIA y IIB respectivamente)
- 36-13% en el estadio III (IIIA 36%, IIIB 26%, IIIC 13%)
- 10-0% en el estadio IV (IVA y IVB respectivamente)

En un escenario de pandemia de mitigación de riesgos donde los recursos permanecen disponibles, como el que se está cursando al momento de redacción de éstas guías, se deben realizar todos esfuerzos posibles para no comprometer el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón al apartarse de las prácticas recomendadas



Las siguientes recomendaciones tienen como objetivo aportar una herramienta al equipo médico en la toma de decisiones terapéuticas, buscando disminuir el riesgo de complicaciones.

DIAGNÓSTICO

Durante la fase actual, de mitigación de riesgo, se realizarán los estudios de rutina para el diagnóstico de CBP:

- Tomografía computada (TC) con contraste de Tórax- Abdomen
- PET CT (en caso que la TC no evidencie enfermedad a distancia)
- Centellograma óseo en aquellos que tengan una enfermedad localizada y no puedan acceder a PET CT, a fin de completar estadificación. En la enfermedad avanzada y presencia de dolores óseos con características de organicidad
- Confirmación histológica: de ser posible minimizar el número de fibrobronoscopías durante la pandemia, siendo de elección la punción transparietal pulmonar (guiada por TC y/o ecografía) o biopsias de lesiones metastásicas accesibles
- Mediastinoscopia en caso de estar indicada

CONSULTA AMBULATORIA PRESENCIAL

Durante la fase actual, de mitigación de riesgo, se recomienda otorgar prioridad a las siguientes situaciones:

- Diagnóstico nuevo/reciente de CBP no células pequeñas (CBPNCP) estadio II, III y IV y CBP a células pequeñas (CBPCP) localizado y extendido
- Pacientes con síntomas relacionados a su CBP o tratamiento
- Pacientes en tratamiento

Serán de menor prioridad las consultas de seguimiento en pacientes asintomáticos, pacientes con nuevo diagnóstico de CBP estadio I y post-operatorios sin complicaciones. En estos pacientes se estimula fuertemente la consulta virtual o telefónica a fin de minimizar la exposición.

IMAGENOLOGÍA EN PACIENTES PREVIAMENTE DIAGNOSTICADOS

Durante la fase actual, de mitigación de riesgo, se recomienda otorgar prioridad a las siguientes situaciones:

- Pacientes con síntomas respiratorios nuevos: disnea, tos (con o sin fiebre), se recomienda la realización de una TC a fin de descartar complicaciones que puedan estar vinculadas a COVID-19
- Valoración de respuesta a tratamiento (en los primeros 6 meses del mismo)
- Sospecha de recaída o progresión



Pacientes en seguimiento con enfermedad estable, sin síntomas nuevos y aquellos en seguimiento < 1 año luego de un tratamiento radical y alto riesgo de recaída (estadio II-III) serán de prioridad intermedia.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Durante la fase actual, de mitigación de riesgo, donde los recursos humanos y camas de internación aún permanecen ampliamente disponibles, se plantean como aquellas situaciones de mayor prioridad:

- Drenaje +/- pleurodesis de derrame pleural, derrame pericárdico con riesgo de taponamiento
- Evacuación de absceso/empiema
- Tumores T2N0 sin tratamiento previo o después de quimioterapia de inducción
- Tumores T3 / T4 resecables sin tratamiento previo o después de quimioterapia de inducción
- Enfermedad resecable N-1 / N2 sin tratamiento previo o después de quimioterapia de inducción
- Procedimientos diagnósticos: mediastinoscopia / toracoscopia / biopsia pleural /endoscopia / investigaciones transtorácicas para el diagnóstico / estadificación

Se plantean como de prioridad intermedia

- Las biopsias discordantes que puedan ser malignas
- CBPNPC T1AN0 ($T \leq 1\text{cm}$). Se plantea como alternativa, si no hay capacidad quirúrgica disponible, la radioterapia estereotáctica o radioterapia conformal 3D hipofraccionada.
- Análisis diagnóstico y/o resección de nódulos de hallazgo incidental con: Nódulo sólido > 500 mm^3 *
- Nódulo sólido basal pleural > 10 mm
- Componente sólido > 500 mm^3 en nódulo parcialmente sólido *
- VDT (tiempo de duplicación tumoral) conocido <400 días
- Nuevo componente sólido en nódulo no sólido preexistente

Las biopsias discordantes que puedan ser benignas, nódulo GGO puro operable (T1a), análisis diagnóstico y / o resección de todos los demás nódulos de hallazgo incidental (que incluyen también: Nódulo sólido > 500 mm^3 * y VDT conocido > 600 días) serán de baja prioridad y se plantea como alternativa si la cirugía está indicada y no hay capacidad quirúrgica disponible la radioterapia estereotáctica)

** en caso de ser posible o estar disponible la medición volumétrica*

TRATAMIENTO ONCOESPECÍFICO

1. GENERALIDADES

Durante la fase actual, de mitigación de riesgo:



Se recomienda discutir la conducta a seguir en comité de tumores, o ateneo en caso de no ser posible la discusión interdisciplinaria y decidir la misma tomando en cuenta la recomendación realizada y las preferencias del paciente ampliamente informado.

Deben hacerse todos los esfuerzos por mantener y/o priorizar los regímenes con beneficio en sobrevida. Aquellos tratamientos paliativos que tienen menor probabilidad de aumentar la sobrevida o impactar positivamente en la calidad de vida deberán ser discutidos en forma individualizada.

En todos los pacientes que reciban tratamiento se recomienda extremar las medidas de prevención de infecciones respiratorias, incluida la consideración de utilizar factores estimulantes de colonias granulocíticas (FEC-G) +/- antibióticos profilácticos.

En el escenario adyuvante se debe realizar una correcta evaluación del riesgo/beneficio del tratamiento. A la hora de la discusión con cada paciente sobre indicar o no un tratamiento adyuvante, deberá tenerse en cuenta el beneficio en términos de riesgos absolutos en cada situación. Cuando el beneficio en sobrevida es modesto esta evaluación puede favorecer la no realización de tratamiento.

La realización de quimioterapia (QT) neoadyuvante puede tornarse una opción atractiva con el fin de retrasar el tratamiento quirúrgico definitivo durante la pandemia.

En el caso del tratamiento del CBPCP con enfermedad limitada, se recomienda iniciar la quimioterapia el primer día de la RT (se desestimula el inicio de la RT al día 21) a fin de minimizar el número de ciclos de QT a realizar en concurrencia (2 en lugar de 3).

En el contexto paliativo considerar disminuir el tratamiento de QT de 6 a 4 ciclos.

Los tratamientos de inmunoterapia o con inhibidores de tirosina-kinasa se realizarán de acuerdo a las recomendaciones estándar salvo evidencia científica que evidencie lo contrario.

2. ENFERMEDAD TEMPRANA

Se recomienda otorgar prioridad a las siguientes situaciones:

- Quimiorradioterapia concurrente (QTRT) para CBPCP con enfermedad limitada
- Quimioterapia neoadyuvante (que permite el aplazamiento de la cirugía por 3 meses) en el estadio II
- Administración de quimioterapia adyuvante en la enfermedad T3 / 4 o N2 para pacientes jóvenes (<65 años)

La quimioterapia adyuvante en la enfermedad T2b-T3 N0 o N1 debe discutirse en forma individual con el paciente, teniendo en cuenta las características clínicas y el pronóstico. En pacientes con comorbilidades significativas o de edad > 70 años, debe discutirse en forma individualizada y, de ser posible, omitirse la indicación de la misma.

3. ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA



Se recomienda otorgar prioridad a las siguientes situaciones:

- QTRT concurrente o secuencial para CBPNCP inoperable estadio III
- Quimioterapia neoadyuvante en estadio clínico III
- Inicio de tratamiento con Durvalumab (dentro de los 42 días)

4. EN LA ENFERMEDAD METASTASICA

La elevada mortalidad del CBP se debe en gran parte al debut de la enfermedad en estadios avanzados. Sin tratamiento, el cáncer de pulmón metastásico tiene un pronóstico pobre con una supervivencia global mediana de entre 4.5 - 7 meses (según los distintos reportes); por lo cual se deben realizar todos los esfuerzos posibles para no comprometer el pronóstico al apartarse de las prácticas recomendadas. La introducción de medicamentos dirigidos a la proteína de muerte programada-1 (PD-1) Pembrolizumab y Nivolumab y contra su ligando (PD-L1) Atezolizumab, han cambiado rápidamente el tratamiento y el pronóstico de CBPNCP en la última década. El uso de inmunoterapia como monoterapia en segunda línea o en primera línea para tumores con expresión elevada de PD-L1 (> 50%) ha resultado en un aumento significativo en la supervivencia global. La combinación de inmunoterapia con quimioterapia ha demostrado beneficios en todos los niveles de expresión. Uno de los puntos en los cuales se debe tener precaución con el uso de estos fármacos es que puede existir una posible superposición entre la neumonitis intersticial que puede ocasionarse como efecto adverso inmunomediado de los mismos y la neumonitis producida por COVID-19. Como sabemos ambas entidades son potencialmente mortales, y se desconoce la interacción potencial en la concurrencia. La tasa de incidencia global de neumonitis varía de 2.5 a 5% con terapia anti-PD-1 / PD-L1.

Se recomienda otorgar prioridad a las siguientes situaciones:

- Los tratamientos de primera línea de acuerdo al perfil molecular que mejoran el pronóstico, los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida en base a:
 - QT exclusiva
 - QT + Inmunoterapia
 - Inmunoterapia exclusiva (Tumores con expresión PDL1 > 50%)
 - Inhibidores de la Tirosina Kinasa (ITK) del EGFR y ALK
- La QT o Inmunoterapia de segunda línea en pacientes con enfermedad sintomática y progresiva
- ITK de segunda línea en pacientes con enfermedad progresiva
- Los ciclos programados de Anti-PD- (L) 1 pueden modificarse / retrasarse para reducir las visitas clínicas (por ejemplo, usando una dosis de 4 semanas o 6 semanas en lugar de 2 o 3 semanas para los agentes seleccionados cuando sea apropiado).

La QT o Inmunoterapia de segunda o más líneas en pacientes asintomáticos, en ausencia de enfermedad amenazante (volumen / ubicación) deberá ser considerada como de prioridad intermedia.



En pacientes que continúan con Inmunoterapia luego de 12-18 meses, se debe considerar retrasar los ciclos, omitir algunos ciclos programados o, en general, ampliar los intervalos.

Se debe considerar la interrupción de la Inmunoterapia después de 2 años de tratamiento, teniendo en cuenta la falta de evidencia prospectiva. Para los pacientes en tratamiento con Inmunoterapia en los cuales se ha suspendido la misma debido a la toxicidad, la reanudación podría retrasarse en ausencia de progresión de la enfermedad.

RADIOTERAPIA

En un escenario de pandemia de mitigación de riesgos donde los recursos de radioterapia permanecen disponibles, se deben hacer esfuerzos para no comprometer el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón al apartarse de las prácticas de radioterapia recomendadas por las guías. En ese mismo escenario, se debe considerar posponer o interrumpir el tratamiento de radioterapia de pacientes con COVID-19 para evitar la exposición de pacientes con cáncer y personal a un mayor riesgo de infección por COVID-19.

En un escenario pandémico severo caracterizado por recursos reducidos, los pacientes deben ser evaluados por triage, los principales factores a tener en cuenta incluyen: el potencial de curación, el beneficio relativo de la radiación, la expectativa de vida y el estado funcional del paciente

En Fase de mitigación de Riesgo COVID 19:

Se recomienda otorgar prioridad a las siguientes situaciones:

- Estadios II – III inoperables y contraindicaciones para la quimioterapia
- Radioterapia concurrente o secuencial con quimioterapia para los estadios II-III inoperables
- Radioterapia concurrente o secuencial con quimioterapia para CBPCP estadio limitado
- Síndrome vena cava superior, hemoptisis significativa, síndrome de compresión medular, dolor óseo refractario a tratamiento con opiáceos, o alguna condición que amenace la vida y sea pasible de tratamiento paliativo en base a radioterapia (RT)

En la confección de las guías ASTRO (Sociedad Americana de Oncología Radioterápica) para el manejo de pacientes portadores de CBP durante la pandemia COVID-19, existió fuerte consenso en los expertos en posponer 4-6 semanas los inicios de tratamiento para la Radioterapia post operatoria en pacientes N2 y profilaxis del SNC en pacientes portadores de SCLC tratados de forma radical. No hubo consenso de expertos (si 43%, no 57%) en posponer 4-6 semanas el inicio de RT con criterio curativo en pacientes EI. En el resto de los escenarios se recomienda mantenerse dentro de las guías.

Existió fuerte consenso en cambiar hipofraccionamientos a esquemas mas acortados en los casos paliativos. Esquemas recomendados 20 GY/5F, 17GY/2F, 8GY/1F.



En Fase de Pandemia Severa y Recursos Reducidos:

Hipofraccionamientos según tecnología disponible.

Consenso priorización de pacientes CBP en el Servicio de Radioterapia en comparación con otras patologías:

- 1) CPNCP EIII intención curativa: Prioridad alta.
- 2) CPCP estadio limitado intención curativa: Prioridad alta.
- 3) CPNCP Estadio I. intención curativa: Prioridad media.
- 4) CPNCP criterio Paliativo. Sin consenso.
- 5) RT post operatoria CPNCP: Prioridad baja.
- 6) Profilaxis SNC en CPCP: Prioridad baja.

Factores para el triage de pacientes:

- 1) Potencial de cura
- 2) Beneficio relativo de la RT vs otras opciones terapéuticas
- 3) Infección COVID-19 activa
- 4) Expectativa de vida
- 5) Estado General (Performance Status)

RADIOTERAPIA y manejo de pacientes COVID-19 positivo:

Se recomienda posponer el inicio de la radioterapia hasta que el paciente esté asintomático y cuente prueba para COVID-19 negativa. Cuando los pacientes son diagnosticados como COVID-19 positivo durante el tratamiento de radioterapia, se recomienda interrumpir la radioterapia hasta que el paciente hasta que el paciente esté asintomático y cuente prueba para COVID-19 negativa.

REFERENCIAS

- *ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: lung cancer.* <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.* *N Engl J Med* 2020
- Zhao Zhe, Bai Hua, Duan Jianchun, et al. *Individualized treatment recommendations for lung cancer patients at different treatment stages during the new coronavirus pneumonia epidemic [J / OL]. Chinese Journal of Oncology, 2020,42 (2020-03-03).* <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183325.htm>. DOI: 10.3760 / cma.j.cn112152-20200228-00146. [Pre-published online].
- Li, X., LIU, M., ZHAO, Q., LIU, R., ZHANG, H., DONG, M., XU, S., ZHAO, H., WEI, S., SONG, Z., CHEN, G., & CHEN, J. (2020). *Preliminary Recommendations for Lung Surgery during 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic Period.* *Chinese Journal Of Lung Cancer, 23(3), 133-135.* doi:10.3779/10.3779/j.issn.1009-3419.2020.03.01



- Xu Y, Liu H, Hu K, Wang M. [Clinical Management of Lung Cancer Patients during the Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19)]. *ZhongguoFei Ai ZaZhi*. 2020 Mar 20; 23 (3): 136 -141. Chinese. Doi: 10.3779 / j.issn.1009-3419.2020.03.02. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32077441; PMCID: PMC7118333.
- Guckenberger, M., Belka, C., Bezjak, A., Bradley, J., Daly, M.E., DeRuysscher, D., Dziadziuszko, R., Faivre-Finn, C., Flentje, M., Gore, E., Higgins, K.A., Iyengar, P., Kavanagh, B.D., Kumar, S., Le Pechoux, C., Lievens, Y., Lindberg, K., McDonald, F., Ramella, S., Rengan, R., Ricardi, U., Rimner, A., Rodrigues, G.B., Schild, S.E., Senan, S., Simone II, C.B., Slotman, B.J., Stuschke, M., Videtic, G., Widder, J., Yom, S.S., Palma, D., Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement, *Radiotherapy and Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.001>
- Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*. 2020 Mar; 0(0): imt-2020-0067. doi: [10.2217/imt-2020-0067](https://doi.org/10.2217/imt-2020-0067)
- Davis AP, Boyer M, Lee JH, Kao SC. COVID-19: the use of immunotherapy in metastatic lung cancer. *Immunotherapy*. 2020 Apr 30. doi: 10.2217/imt-2020-0096
- Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G. 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 Mar 9; JCO1903136. doi: 10.1200/JCO.19.03136