

Recomendaciones actuales para el tratamiento oncológico



Dirección General

Federico Cayol

Responsables Actualización

Federico Cayol

José María Lastiri

Federico Losco

2020 – 2021

Comité de Redacción

José María Lastiri
Diego Kaen
Matías Chacón
María Alicia Verzura
Dolores Gomez Bradley
Matías Cortés
Matías Tosso
Gastón Boggio
Rodrigo Sanchez
Alejandro Carbone Zarate
Blanca Díez

Santiago Bella
Sergio Specterman
Adriana Borello
Jimena Maur Perotti
María Inés Bianconi
Hernán Cutuli
María Inés Pucella
Gabriela Calafell
Federico Waisberg
Juan Pablo Mena Araujo
Alejandro Muggeri

Comité Revisor

Juan O'Connor
Agustin Falco
Javier Omar Castillo
Guillermo Mendez
Nicolás Minatta
Raúl Giglio
Ruben Kowalyszyn
Jorge Nadal
Victoria Costanzo
Carmen Puparelli
Juan Pablo Sade

Federico Estesio
José Zarba
Lorena Lupinacci
Pablo Pérez Mesa
Bernadette Calabrese
Claudio Martín
Florencia Cuadros
Valeria Caceres
Fernando Petracci
Sebastián cerrato

Editorial 2019 - 2020

El cáncer hoy en día constituye una de las principales causas de muerte en nuestro país y en el mundo.

Las medidas relacionadas con la prevención primaria y secundaria, son altamente efectivas para reducir el impacto en muchos de ellos, pero a pesar de eso su prevalencia mantiene un protagonismo que nos preocupa enormemente.

Posiblemente el gran esfuerzo del INC (Instituto Nacional del Cáncer), cuyo objetivo fundacional y principal es el control del mismo, logre sus objetivos en prevención a largo plazo, dado que las características de nuestro territorio, y el tiempo necesario para ver resultados, complican la gestión. Mientras tanto los pacientes requieren tratamientos oncológicos efectivos en términos de calidad, entendiéndose por calidad a aquellos tratamientos fundamentados en el conocimiento actualizado de la especialidad, autorizados por el ente regulador, implementados por profesionales habilitados (Oncólogos), costo efectivo para la salud de los mismos, para la seguridad social y prepagas en términos oncológicos y económicos. Sin olvidar las alternativas de investigación a las que los pacientes pueden acceder con regulaciones y medidas de control que brindan tratamientos de calidad indiscutibles.

La AAOC vive con preocupación varios aspectos relacionados con el tema, a saber:

Se ha iniciado en los últimos años una campaña educativa y de concientización en términos de prevención, en la cual la AAOC ha generado eventos para los oncólogos de nuestro país relacionados exclusivamente con la prevención primaria y secundaria, en colaboración con el INC, el cual no está solo en su misión y seguirá recibiendo este indiscutible apoyo de la entidad que agrupa a la mayoría de los oncólogos de la República Argentina.

Otro aspecto que nos preocupa, es la accesibilidad de los pacientes a los mejores tratamientos avalados por trabajos científicos y los entes reguladores de nuestro país (ANMAT), y en manos de oncólogos y no de otras especialidades que no cuentan con el entrenamiento necesario para su indicación.

En este caso los costos de los medicamentos dominan el escenario, ya que muchas auditorías no calificadas ni actualizadas se preocupan claramente más por los medicamento de alto costo que por la aprobación, su correcta indicación, y en manos de quien se efectúan.

El riesgo de esto es dilatar indicaciones correctas, lo que perjudica a los pacientes, y lleva a judicializar los procesos de aprobación, y lo peor de todo, es que finalmente, encarecen los tratamientos, restando oportunidades curativas y aumentando el costo final en aquellos que llegan tarde por estas razones y deben ser sometidos a más tratamientos de los necesarios.

Para resolver este serio problema es necesario contar con auditorías profesionalizadas preocupadas por la salud de los pacientes, sin ignorar que la indicación debe ser la correcta, y con recomendaciones prácticas actualizadas, cuyo objetivo no es enseñar oncología, sino servir de marco para resolver la mayorías de las dudas.

Bajo ningún caso las recomendaciones de la AAOC son la definición absoluta frente a una indicación compleja, son solo un marco, y eso es fundamental que sea entendido por los auditores y finalmente los pagadores, quienes cabalgan en muchas oportunidades sobre guías obsoletas, desactualizadas, y especulan con variables ajenas a una correcta y profesionalizada indicación.

Por otro lado, los oncólogos debemos ser conscientes de lo importante que es la correcta indicación, ya que la misma involucra óptimos resultados, y un menor daño a la frágil economía de los pagadores de salud.

La AAOC tiene una responsabilidad fundamental con los oncólogos de la Argentina en este problema, luchando por un honorario profesional, que permita constituir un recurso económico óptimo, para su vida personal y su desarrollo profesional, dictando un curso complementario para oncólogos en formación, que cada día se acercará más a los estándares de educación oncológica internacional (ASCO/ESMO) y simultáneamente,

generando recomendaciones de tratamiento las cuales serán actualizadas anualmente y considerarán aquellas indicaciones aprobadas por el ANMAT y los entes internacionales como la FDA, adaptadas a la disponibilidad y práctica en nuestro medio.

La idea de esta herramienta es intentar de la forma más sencilla unificar el criterio de los oncólogos de nuestro país enfocando a la problemática de los complejos fármacos utilizados en nuestra especialidad, solo mencionando contextualmente las otras estrategias complementarias como son la cirugía y la radioterapia y ser claramente superadora de todas aquellas guías efectuadas por entidades con intereses no científicos ni actualizadas, considerando las necesidades de nuestros pacientes, la preocupación por el frágil recurso destinado a la salud, pero lo más importantes, es finalmente la mejor, correcta y temprana indicación médica.

Un aspecto el cual no puede dejar de considerarse; Corresponde a los estudios de biología molecular que deben ser solicitados por la técnica adecuada, en algunas oportunidades más de una vez, teniendo en cuenta en qué oportunidad deben pedirse, ya sean factores pronósticos, o predictivos de respuesta.

Su solicitud debe ser considerada indispensable para el beneficio del paciente y no relacionada ni demorada por la cobertura de la práctica por el laboratorio auspiciante.

Una anomalía genética detectada tempranamente puede permitir la elección del mejor tratamiento evitando indicaciones no actualizadas y con menor eficacia.


La idea de nuestra asociación es que la utilización de estas recomendaciones se generalicen y sea el parámetro nacional para la correcta indicación.

Finalmente quiero agradecer a los oncólogos distribuidos en nuestro país que colaboraron, para que estas recomendaciones sean federales, y puedan estar a disponibilidad de todos, y que sin ninguna duda seguirán participando para que estas se actualicen todos los años.

Buenos Aires, en el mes de Noviembre del 2019



José María Lastiri
Presidente



Santiago Bella
Vice Presidente

Actualización 2020 - 2021

Las recomendaciones de tratamiento oncológico han logrado llegar a todos los oncólogos permitiendo unificar los criterios de indicación farmacológica fundamentada y respaldada por las principales entidades internacionales en manos de la asociación que representa a la mayoría de los oncólogos de la Argentina, y que intenta lograr que todos los pacientes puedan acceder a los mejores tratamientos disponibles.

Hoy constituye una guía de consulta en términos de acceso a los diferentes agentes y situaciones, y a casi un año de su presentación, esta nueva edición intenta renovar la energía y constituirla como la referencia de todas las entidades pagadoras que deben evitar judicializar las correctas indicaciones médicas por fines solamente económicos.

En el mundo las asociaciones científicas son las generadoras de estándares terapéuticos y en nuestro medio, el ANMAT la entidad que rige sus aprobaciones.

Estas guías reflejan la voluntad de la ciencia y respetan la regulación legal, por lo que cualquier otra guía con diferentes indicaciones, no sólo no respeta la ley ni la ciencia sino que son mera especulación económica sin valor.

En este momento la única guía o recomendación validada por la AAOC es la aquí presente y las otras son desactualizadas, y no reflejan las necesidades actuales.

Sin dudas los pacientes deberían ser informados de antemano para elegir su cobertura médica o los involucrados con las obra sociales que no brindan lo que corresponde.

No hay duda que mantener actualizadas estas recomendaciones en el tiempo terminarán posicionándose por siempre.



Dr José María Lastiri

Actualización correspondiente al año 2020

Índice General

1 Tumores Sistema Nervioso Central

Gliomas

2 Tumores de Cabeza y cuello

Carcinomas de Cabeza y cuello

Cáncer de Tiroides

3 Patología tumoral del Tórax

Cáncer de pulmón

Mesotelioma

Tumores de Timo

4 Tumores del tracto digestivo superior

Cáncer de esófago

Cáncer gástrico

Cáncer de páncreas

Cáncer de vía Biliar

Cáncer de vesícula

Hepatocarcinoma

5 Tumores del tracto digestivo inferior

Cáncer de Colon

Cáncer de Recto

Cáncer de Ano

6 Tumores del tracto genital femenino

Cáncer de endometrio

Cáncer de cuello uterino

Cáncer de Ovario

7 Cáncer de mama

8 Tumores Urogenital masculino

Cáncer de riñón

Cáncer de vejiga y vía excretora renal

Cáncer de próstata

Cáncer de pene

Cáncer de testículo

9 Sarcomas

Sarcomas óseos

Sarcomas de partes blandas

10 Tumores de la piel

Melanoma

Carcinoma epidermoide

Carcinoma Basocelular

Carcinoma de Merkel

11 Tumores Trofoblásticos

12 Tumores Neuroendocrinos

13 GIST

1. Tumores del sistema nervioso central

Cuando hablamos de tumores del sistema nervioso central debemos considerar tres situaciones; Los tumores benignos, los tumores malignos secundarios o metastásicos y finalmente los tumores malignos primarios, y dentro de este grupo, los gliomas que son el motivo de este capítulo.

Gliomas

Introducción

Los Gliomas son tumores primarios del sistema nervioso central (25%) cuya incidencia se estima en 4,5 /100.000 pacientes por año. Más frecuentes en hombres entre 50 y 60 años. Se manifiestan por dolor, déficit neurológico, alteraciones conductuales, convulsiones, etc. Respecto a la predisposición para el desarrollo de de gliomas, existen factores ambientales (como radiaciones ionizantes) y algunos factores genéticos como los Síndromes de Lynch, Turcot, Cowden, Li-Fraumeni, la Neurofibromatosis Tipo 1 y 2, Von Hippel Lindau, Esclerosis tuberosa.

En los estudios por imágenes la avidéz por el contraste y la presencia de necrosis nos orientará acerca del grado de malignidad.

Históricamente los Gliomas de bajo grado son lesiones de lento crecimiento (WHO I y II) y los Gliomas de alto grado (WHO III y IV), crecen rápidamente y tienen necrosis. La actual clasificación de la WHO data de 2016 y divide a los tumores según sus características histopatológicas y parámetros moleculares.

Test moleculares diagnósticos y predictivos	
IDH	Mutaciones IDH1 y menos frecuentemente en IDH2, definen a los tumores oligodendrogiales y astrocíticos difusos grado II y III de la WHO. La mutación más frecuente de IDH1 (R132) se evalúa por IHC, y otras por secuenciación. Cuando los Test no se realizan se clasifican como "NOS". Los Glioblastomas (GBM) con mutaciones de IDH se acompañan de Metilación del promotor de MGMT, clave en la selección de tratamiento, dado que lleva al silenciamiento de genes y la pérdida de expresión de la proteína reparadora del ADN MGMT, lo cual predice beneficio con QTP (atquilantes). La metilación de MGMT, es un factor pronóstico/predictivo para eficacia y supervivencia en estos pacientes con QTP.
Codeleción 1p19q	Característica diagnóstica de tumores oligodendrogiales y predictor favorable de respuesta terapéutica y sobrevida. Debe realizarse en todos los tumores con diferenciación oligodendrogial.
Mutación ATRX	Encontradas comúnmente en gliomas astrocíticos difusos. Excluyente con co-deleción de 1p/19q.
Mutación TP53	Presente en la mayoría de los astrocitomas IDH mutados.
Mutación H3 K27M	Frecuente en gliomas difusos de línea media (protuberancia, tálamo, médula espinal), más en niños (Glioma Intrínseco difuso pontino). Puede presentarse en glioblastomas infantiles (peor pronóstico).
Alteración BRAF	Fusión KIAA 1549 se observa en 60 a 80% de los astrocitomas pilocíticos. Mutación BRAF V600E presente en 2/3 de los xantoastrocitomas pleomórficos, 20% en gangliogliomas y 10% en astrocitomas pilocíticos. Ocasionalmente puede estar presente en gliomas difusos. Su presencia confiere riesgo aumentado de recurrencia luego del tratamiento estándar.
Fusión RELA	Fusión entre C11 orf 95 y genes RELA. En el 70% de los ependimomas supratentoriales infantiles

Estos parámetros impactan principalmente sobre Gliomas Difusos (astrocíticos y oligodendrogiales) en función del patrón de crecimiento, comportamiento, y status de IDH (Isocitrato Deshidrogenasa).

Los Gliomas de alto grado (66% de los gliomas) son los tumores malignos primarios más frecuentes del SNC en adultos, de rápido crecimiento, divididos en gliomas anaplásicos y glioblastoma (Por características histopatológicas y moleculares). Son factores pronósticos favorables: Componente de bajo grado, resección tumoral radical, menores de 50 años, buen PS, función neurológica intacta.

A pesar de los tratamientos, tienen una alta tasa de recurrencia con sobrevida que no supera 1 o 2 años en la mayoría de los pacientes.

CLASIFICACIÓN WHO 2016		
Clasificación	Grado Tumoral	CARACTERÍSTICAS MOLECULARES
Tumores Astrocíticos		
Astrocitoma difuso IDH mutado	II	Mutación IDH1/2, Mutación TP53. Mutación ATRX
Astrocitoma difuso IDH WT	II	Sin mutación IDH
Astrocitoma anaplásico	III	Mutación IDH1/2, Mutación TP53. Mutación ATRX
Astrocitoma anaplásico IDH WT	III	Sin mutación IDH
Glioblastoma IDH mutado	IV	Mutación IDH1/2, Mutación TP53. Mutación ATRX
Glioblastoma IDH WT	IV	Sin mutación IDH, Mutación promotor TERT
Glioblastoma NOS	IV	test genéticos no concluyentes o no realizados
Glioma difuso de línea media, H3 K27M mutada	IV	Mutación H3K27M
Tumores Oligodendrogiales		
Oligodendroglioma IDH mutado y co-deleción 1p/19q	II	IDH 1/ 2 mutado, codeleción 1p/19q, Sin mutación ATRX, mutación promotor TERT
Oligodendroglioma NOS	II	test genéticos no concluyentes o no realizados
Oligoastrocitoma NOS	II	test genéticos no concluyentes o no realizados
Oligodendroglioma anaplásico, IDH mutado y codeleción 1p/19q	III	IDH 1 y/o 2 mutado, codeleción 1p/19q, Sin mutación ATRX, mutación promotor TERT
Oligodendroglioma anaplásico NOS	III	test genéticos no concluyentes o no realizados
Oligodendroglioma anaplásico NOS	III	test genéticos no concluyentes o no realizados

La resonancia nuclear magnética (RM) es el método por excelencia para evaluar tumores del SNC con implicancias diagnósticas y pronósticas indiscutibles. Brinda aportes suplementarios

a través de la espectroscopia, estudios funcionales/ dinámicos, sumando información, e incluso colaborando en la planificación de la cirugía y/o RT.

La Tomografía Computada (TC) es útil en la aproximación diagnóstica y como guía para biopsias dirigidas. EL PET FDG puede brindar alguna información útil, en casos seleccionados.

El diagnóstico histopatológico es necesario para el tratamiento de los gliomas. Ya sea por resección o biopsia estereotáxica, la cual se reserva para lesiones no resecables, o en aquellos con mala condición clínica o para diagnóstico diferencial (infecciones o linfomas). En raras oportunidades, (Localizaciones inaccesibles) puede efectuarse intentos terapéuticos sin histología, dado el riesgo de complicaciones y el aporte indirecto de los métodos por imagen.

Desde el punto de vista del análisis histológico, se debe considerar la atipia celular, el índice mitótico, la necrosis y la neovascularización, para lograr una gradación de I a IV.

Dada la variabilidad inter observador de estas características histológicas desde el año 2016 se considera fundamental la incorporación de estudios moleculares o por inmunohistoquímica.

La evaluación de la enzima MGMT por PCR constituye un factor pronóstico y predictivo y está claramente recomendado a pesar que no modificar la conducta. Una alternativa es su determinación por inmunohistoquímica.

Otra mutación que se recomienda su estudio es la IDH1 y p53 ya que tienen implicancias diagnósticas y pronósticas y posiblemente a futuro terapéuticas.

En menor grado, el estudio de IDH2 puede ser útil (PCR o IHQ). Finalmente el estudio de la co-delección 1p19q con claras implicancias diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

Tratamiento

Para pacientes con síntomas debe considerarse el uso	
Tratamiento antiedema	Dexametasona: 8/16 mg (dosis inicial y luego ajuste) para reducir síntomas.
Tratamiento anticomicial	Solo pacientes sintomáticos. Uso preventivo en lesiones de alto riesgo. Usar drogas sin interacciones con citostáticos (Levetiracetam, Lamotrigina)

Gliomas de Bajo Grado: Tienen una historia natural prolongada de años o décadas, pero recurren y frecuentemente se transforman en lesiones más agresivas.

La cirugía radical para establecer el diagnóstico y reducir masa tumoral es el tratamiento de elección evitando la transformación en una variante más agresiva.

La RTP adyuvante se considera estándar en:
Tumor que cruza la línea media. Tumor de más de 5 a 6 cm. Ausencia de histología oligodendrogial Mayores de 40 años. Presencia de déficit neurológicos prequirúrgicos. Componente de mayor agresividad (ver gliomas de alto grado)

Gliomas Anaplásicos: El tratamiento es la cirugía con intención de resección máxima y posterior adyuvancia. Estudios randomizados con seguimientos a 10 años demostraron

aumento de la SG con esquema de PCV (Procarbazina Lomustina y Vincristina), principalmente en pacientes con subgrupos moleculares de buen pronóstico. No habría diferencias en eficacia entre PCV y Temozolomida.

El valor de la concurrencia y mantenimiento con Temozolomida, no ha sido testeado en forma prospectiva, pero es aceptado y utilizado por opinión de expertos.

Glioblastomas: El tratamiento inicial de gliomas de alto grado en localizaciones accesibles, es la resección máxima preservando las funciones neurológicas. Lo que se acompaña con mejoría del estado funcional y de la sobrevida. Se recomienda determinar la extensión de la resección tumoral y la enfermedad residual entre 24 -48 hs POP con RMN para evaluar la captación de contraste.

Radioterapia: El tratamiento dirigido hacia la enfermedad microscópica residual o hacia la masa tumoral, no es curativo pero mejora el control local y la sobrevida luego de la resección, comparado con cirugía o quimioterapia sola. (Dosis de 60 Gy)

Re-irradiación: El rol es desconocido. No hay consenso en los volúmenes a tratar, dosis y fraccionamientos, ni factores que predigan beneficio.

Pseudoprogresión: Efecto subagudo relacionado al tratamiento con características en la RMN de progresión tumoral (Parece peor, pero no lo está). Frecuentemente ocurre dentro de los 3 meses de completado el tratamiento de CRT, en general asociado a mejoría clínica. El diagnóstico suele ser retrospectivo. El PET con Metionina podría ser útil para diferenciar progresión de pseudoprogresión.

Quimioterapia (QT): Para pacientes con MGMT metilado menores de 70 años se recomienda Temozolomida en concurrencia con RTP seguido de 6 ciclos de temozolomida mensual (Esquema de Stupp). En pacientes sin metilación de MGMT tienen menos beneficio de la temozolomida y peor SG. El agregado de la Temozolomida a la RT se asoció con una pequeña diferencia en sobrevida.

En pacientes en los que el estatus de MGMT es desconocido se recomienda la combinación de Temozolomida con RT.

Pacientes mayores con buen PS y mínimas comorbilidades, se puede combinar TMZ con un curso corto e hipofraccionado de RT (40 Gy en 15 fracciones). El tratamiento único (RT o QT) es mejor tolerado en ancianos con comorbilidades y en aquellos con mal PS. En estos pacientes el estatus del MGMT puede ayudar a seleccionar el tratamiento de RT o QT.

En pacientes en los que no es posible utilizar TMZ una alternativa es la utilización de Nimotuzumab asociado a RT.

Existen evidencias de la asociación de Nimotuzumab con vinorelbine asociada a RT en gliomas de alto grado ubicados en el tronco (2% de los gliomas en adultos y 20% en chicos).

Enfermedad recurrente: Para pacientes con progresión a la primera línea de tratamiento de quimioterapia, no hay un régimen establecido para la segunda, y la inclusión en ensayos clínicos es la mejor opción. En esta situación se puede utilizar Bevacizumab monodroga o asociado a Irinotecan, sin embargo la duración del efecto suele ser breve. Otra opción, es el uso de Nitrosoureas como agente único o PCV con similares resultados comparado con TMZ.

Esquemas utilizados en Gliomas

PCV

CCNU: 110 mg/m² v.oral, día 1.

Procarbazina: 60 mg/m² v. Oral, d 8-21.

Vincristina 1,4 mg/m² (máx. 2 mg) v. E.v, d 8 y 29. Cada 6 semanas.

Número de ciclos no definido. La mayoría de estudios recomiendan administrar entre 3 y 6 ciclos.

Temozolomida monodroga

Temozolomida es 75 mg/m² por día, VO 7 días a la semana por 42 días concurrente con RT*

Dosis de mantenimiento de 150 a 200 mg/m² día VO 1-5 cada 28 días por 6 ciclos (la extensión por más tiempo no demostró mejorar la sobrevida en estudios retrospectivos).

*durante la fase de concurrencia utilizar bactrim profiláctico

Otros esquemas

Bevacizumab monodroga

Bevacizumab 10 mg / kg EV cada 14 días

Bevacizumab + Irinotecan

Bevacizumab 10 mg / kg cada EV 14 días + Irinotecan 125/175 mg/m² EV cada 14 días,

Nimotuzumab

Nimotuzumab 200 a 400 mg por semana durante 6 semanas asociado a RT seguido de mantenimiento a igual dosis cada 14 días hasta toxicidad limitante o progresión.

Wafers de Carmustina

Su implante durante la cirugía en el lecho quirúrgico en gliomas de alto grado ha sido aprobado por las agencias regulatorias (No disponible en Argentina), con beneficio marginal comparado con RT. Solo utilizable en el marco investigacional.

Retratamiento: Considerar Temozolomida en pacientes con intervalo libre mayor a 6 meses. Los campos eléctricos para el tratamiento de tumores (Tumor-treating Fields) se efectúan con un dispositivo altamente costoso disponible desde 2011 (No en Argentina) para el tratamiento del GBM recurrente. No demostró mejorar la sobrevida comparado con una segunda línea de tratamiento. (Como un casco, usado por 18 hs diarias manteniendo el cuero cabelludo rapado durante todo el tratamiento).

La reintervención tiene indicación en pacientes con tumor que ejerce efecto agudo de masa, pero no hay información disponible en lo que esto impacte en la sobrevida. Reintervenir e implantar un Wafer de Carmustina puede prolongar en forma marginal la sobrevida comparado con placebo.

Finalmente la Re-irradiación es una alternativa aunque es dudoso su beneficio.

Situaciones poco frecuentes

Algunos tumores poco frecuentes como los astrocitomas de células gigantes subependimarios asociados a esclerosis tuberosa, son pasibles de tratamiento con Everolimus, con respuestas objetivables que superan el 50%.

Bibliografia

- WHO Classification of Tumors of The Central Nervous System, 4Th ed, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC Lyon 2016.
- High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† R. Stupp¹, M. Brada², M. J. van den Bent³, J.-C. Tonn⁴ & G. Pentheroudakis⁵ on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii 93–iii 101, 2014
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemo irradiation with temozolomide. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, van Es CA, van den Bent MJ *Cancer*. 2008;113(2):405.
- Post-treatment imaging changes in primary brain tumors. O'Brien BJ, Colen RR *Curr Oncol Rep*. 2014 Aug;16(8):397
- European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Rudà R, Marosi C, Le Rhun E, Grant R, Oliver K, Oberg I, Bulbeck HJ, Rooney AG, Henriksson R, Pasman HRW, Oberndorfer S, Weller M, Taphoorn MJB, European Association of Neuro-Oncology palliative care task force. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6):e330.
- PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ, Groeneveld GJ, van den Bent MJ, van Groenigen CJ, Zonnenberg BA, Sneeuw KC, Heimans J *Neurology*. 2001;56(1):118.
- Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, Shih HA, Koay EJ, Lutz S, Petit J, Chao ST, Brown PD, Vogelbaum M, Reardon DA, Chakravarti A, Wen PY, Chang E *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(4):217. Epub 2016 Mar 31.
- Weller M, Stupp R, Reifenberger G et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 39–51.
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourny DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190–198.
- Noël G, Schott R, Froelich S et al. Retrospective comparison of chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, with or without prior gliadel implantation (carmustine) after initial surgery in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 749–755.
- Wick W, Hartmann C, Engel C et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5874–5880.
- Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2076–2084
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733–4740. 57.
- Kreisl TN, Kim L, Moore K et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 740–745.
- Brada M, Stenning S, Gabe R et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4601–4608.
- Stupp R, Wong ET, Kanner AA et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2192–2202.
- Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995; 345: 1008–1012.
- Combs SE, Thilmann C, Edler L et al. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8863–8869.
- Massimino M, et al. Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse glioma in childhood. *J. Neurooncol* (2014) 118: 305- 312.

2. Tumores de Cabeza y Cuello

Introducción

Carcinoma de cabeza y cuello

El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) afecta el epitelio escamoso de la vía aérea superior. Representa la sexta causa más frecuente de cáncer a nivel mundial y genera un 6% de los casos nuevos. Se considera que Sudamérica es una región de riesgo elevado.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de CECC son el tabaco, alcohol y la inflamación crónica de la mucosa. Sin embargo, en los últimos años se ha visto un aumento de la incidencia de los CECC en orofaringe, asociado a la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

La International Agency for Research in Cancer (IARC) concluyó que hay evidencia suficiente para atribuir la carcinogénesis al VPH, subtipo 16, en tumores de cavidad oral, orofaringe y evidencia limitada en carcinomas epidermoides de laringe.

Los carcinomas de orofaringe, relacionados con el VPH, constituyen un subgrupo diferente desde el punto de vista epidemiológico, clínico y molecular. Se demostró que tienen mejor pronóstico, motivo por el cual se ha desarrollado un sistema de estadificación específico para estos tumores en la 8ª edición del TNM.

El abordaje de estos pacientes debe ser multidisciplinario, para aumentar el éxito y reducir las consecuencias funcionales, prestando particular atención al estado nutricional, el cual debe ser corregido y mantenido durante la terapia.

Los pacientes con CECC consultan por: Lesiones ulceradas o masas en cavidad oral o lengua que no mejoran, dolor al tragar, cambios en la calidad de la voz.

También por adenopatías cervicales, con un tumor primario asintomático, indetectable al examen físico, fibrolaringoscopia e imágenes. En estos casos el PET/TC (Rédito del 30 al 40%) se puede utilizar para identificar un tumor primario en la base de la lengua o amígdalas (a veces también en tumores de la nasofaringe e hipofaringe). La identificación del primario podría permitir realizar tratamiento con cirugía transoral y/o realizar RTP al sitio del tumor, preservando otras estructuras de la orofaringe.

En algunas oportunidades la amigdalectomía tiene rol en la búsqueda del primario.

La evaluación de estos pacientes incluye el examen físico, prestando particular atención a la palpación de ganglios regionales, evaluación de la cavidad oral (**y palpación de la lengua**), fibrolaringoscopia y TC o RNM de macizo craneofacial y cuello con contraste, TC de tórax sin contraste (para descartar metástasis y/o tumores primarios sincrónicos). De acuerdo a la disponibilidad, se puede utilizar el PET/TC como método de estadificación y particularmente es útil, para evaluación de respuesta luego de RTP y/o CRT, y para la planificación del tratamiento radiante.

Es recomendable cuando se observan adenopatías en las imágenes realizar confirmación histológica, mediante PAAF (punción aspiración aguja fina) en el caso de no tener un primario hallado. Debe evitarse biopsia a cielo abierto, ya que ello obliga a realizar radioterapia posteriormente. Solo se permite biopsia en el caso de adenopatías inoperables o cuando en la PAF se sospeche la existencia de un síndrome linfoproliferativo.

Cuando se efectúa el estudio histopatológico además de los parámetros habituales debe evaluarse la presencia de necrosis, grado de diferenciación, embolias, invasión vascular y ósea, etc. En pacientes con lesiones principalmente de orofaringe se recomienda efectuar por Inmunohistoquímica la proteína p16 y **eventualmente efectuar PCR** para VPH de valor pronóstico y (**predictivo**).

Tratamiento

El plan de tratamiento dependerá de la localización y extensión del tumor primario. Tanto la cirugía como la radioterapia son opciones utilizadas para el control locoregional.

Los tumores tempranos (estadios I y II) pueden ser tratados con una modalidad terapéutica. Por otro lado, en lesiones que son pasibles de ser tratadas con cirugía o RTP, se aconseja la primera, en pacientes jóvenes, para evitar la toxicidad tardía de los rayos, siempre y cuando el daño funcional no sea mayor y los márgenes sean negativos.

En cambio, los tumores localmente avanzados (estadios III y IV) deben en la mayoría de los casos recibir tratamiento bi o trimodal.

Cáncer de cavidad oral: Consideramos que la cirugía es el mejor tratamiento para los tumores localizados en la cavidad oral. Esta debe ser considerada como el primer gesto terapéutico salvo que se considere técnicamente imposible o el paciente no esté en condiciones generales por sus comorbilidades. Ofrece la ventaja de poder efectuar el estudio anatomopatológico de la pieza de exéresis. El objetivo, es la resección completa, con márgenes adecuados (distancia entre el borde de sección y el extremo del tumor de ≥ 5 mm). Si se informa margen positivo, se sugiere ampliación y/o uso de tratamiento adyuvante cuando no es ampliable funcionalmente.

En los estadios tempranos con cuello clínicamente negativo el tratamiento quirúrgico consiste en la resección del tumor primario con un vaciamiento profiláctico homolateral de los niveles I, II y III (denominado supraomohioideo). El mismo debe ser bilateral en caso de que el tumor esté en contacto o pase la línea media.

La biopsia con la técnica del ganglio centinela, es una alternativa a la disección electiva del cuello para identificar metástasis ocultas en pacientes con tumores de cavidad oral tempranos (T1 o T2). Solo debe ser realizado por cirujanos entrenados. Su ventaja es la reducción de la morbilidad y mejoría de la cosmesis. En los pacientes con ganglios centinelas positivos, se debe realizar vaciamiento cervical apropiado, recordando que, en tumores de piso de boca, la sensibilidad del ganglio centinela es menor.

En los estadios III y IVa la resección del tumor primario con vaciamiento cervical (generalmente I a V) es el tratamiento adecuado. Las opciones de reconstrucción actuales son excelentes y brindan resultados cosméticos y funcionales muy adecuados.

Esta se complementará con tratamiento radiante o quimiorradiación adyuvante según el parte operatorio. Las indicaciones de radioterapia sola son: estadios III y IV, tumores con invasión angiolinfática o peri neural, más de 2 ganglios positivos en el vaciamiento cervical, ganglios positivos en áreas cervicales que no corresponden al nivel del tumor primario (ejemplo: nivel V positivo en tumores de cavidad oral). Las indicaciones de CRT postoperatoria se reservan para pacientes de alto riesgo que son los que tienen márgenes positivos o < 5 mm y los que presentan adenopatías positivas con extensión extracapsular. En estos casos la asociación de cisplatino (a altas dosis o semanal) + radioterapia es la indicada.

Ningún procedimiento quirúrgico debe ser modificado basado en la respuesta a un tratamiento previo, salvo, en el caso de que se requiera de márgenes más amplios por progresión del tumor.

Tumores de laringe e hipofaringe: En los estadios tempranos el objetivo del tratamiento es curativo; se recomienda una sola modalidad. Las mismas son la cirugía parcial que puede ser a cielo abierto, robótica transoral (TORS) o con láser por vía transoral (TOLS).

La elección del tipo de tratamiento radica en la localización del tumor primario, las facilidades del centro que hace el tratamiento y las preferencias del equipo tratante.

Si las condiciones son óptimas se prefiere siempre que sea posible las resecciones por vía endoscópica (TOLS o TORS). Éstas se pueden repetir en el caso de recaída.

La radioterapia se utiliza en los casos de imposibilidad técnica de la cirugía endoscópica o en casos de recaída.

Los resultados tanto funcionales como en términos de supervivencia en estos estadios tempranos son equivalentes.

Los pacientes con tumores fundamentalmente estadios III y algunos IV sin invasión del cartílago que requerirían una laringectomía total para su tratamiento oncológico correcto pueden ser incluidos en planes de conservación de órganos ya sea con quimioterapia y radioterapia simultánea (CDDP a altas dosis cada 21 días) o con esquema secuencia de PTF neoadyuvante seguido de radioterapia y/o quimiorradioterapia en los respondedores.

Cuando uno elige una estrategia de conservación, si persiste enfermedad luego del tratamiento o si hubiese recaída local se recomienda la laringectomía de rescate. La tasa de supervivencia de los esquemas de conservación es la misma para los pacientes que conservaron su laringe o para aquellos con rescate quirúrgico, siempre y cuando se haga en el momento adecuado.

Los pacientes con estadio IVa con invasión del cartílago deben ser tratados con laringectomía radical y eventual vaciamiento cervical. seguidos de radioterapia o CRT adyuvantes según los hallazgos anatomopatológicos.

Cáncer de orofaringe : Existen dos enfermedades diferentes: el cáncer de orofaringe HPV relacionado y el HPV no relacionado. El diagnóstico se basa en la presencia del genoma del HPV por PCR o FISH o en la determinación de la proteína p16 por inmunohistoquímica. La positividad de esta última debe ser (+++) en el 70% de las células tumorales para considerarla (+). Las diferencias entre ambos son muchas y se reflejan en la siguiente tabla

	HPV relacionado	HPV no relacionado
Localización	Base de lengua-amígdala	Cualquier sitio
Histología	Basaloide	Queratinizante

Edad	Más jóvenes (25-45)	Mayores
Sexo	M/F: 3/1	M/F: 3/1
Nivel social	Alto	bajo
Factores de riesgo	Hábitos sexuales	Tabaco y alcohol
Incidencia	En aumento	En descenso
Pronóstico/supervivencia	Mejor	peor

Siendo consideradas dos enfermedades diferentes en la 8va edición del TNM de la AJCC.

Si bien el comportamiento es diferente, todavía no difieren en la forma de ser tratados.

Estadios tempranos: T1 y T2 pueden ser tratados con cirugía endoscópica (TOLS o TORS) siempre con vaciamiento en caso de N0 (Existen 30% de chances de tener compromiso ganglionar). La otra opción es la radioterapia de preferencia con IMRT en primario y áreas ganglionares.

En los casos con T1-4 con ganglios positivos la sugerencia es CRT con cisplatino a altas dosis + RT IMRT o en caso de ser pacientes que no puedan recibir platino utilizar radioterapia asociada a Cetuximab.

En la actualidad se está definiendo el rol de la cirugía en estos pacientes, será actualizado en las guías venideras.

Tumores primarios ocultos: En el caso de los pacientes con adenopatías cervicales de primario desconocido, se debe hacer una punción para determinar histología y pedir siempre la determinación del p16 y del virus de Epstein Barr en la muestra.

De ser positivo para p16 el primario seguramente estará en la orofaringe y el tratamiento combinado con CRT podría limitar el campo de radioterapia a esta área de tumor primario. Algunos grupos asocian la amigdalectomía homolateral a los ganglios dado que es un sitio frecuente de origen, y con escasa morbilidad.

El mismo criterio debe aplicarse para tumores EBV positivos irradiando sólo el área de un primario de nasofaringe.

CECC de cavidad nasal y senos paranasales: Los CECC de la cavidad nasal y senos paranasales generalmente son diagnosticados en estadios avanzados.

La primera opción terapéutica es la cirugía seguida de tratamiento radiante o CRT.

En algunos casos especiales marginalmente operables o con la intención de preservar el globo ocular se puede intentar tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía, Esto siempre debe ser evaluado por un comité multidisciplinario.

Esquema general modalidad de tratamiento

Estadios I y II: Modalidad única (cirugía o radioterapia)

Estadio III y IV Modalidad combinada

- Cirugía y RTP +/- QTP
- CRT +/- cirugía

Dosis de RTP usual

Definitiva:

- RTP tumor primario y ganglios linfáticos regionales comprometidos dosis 70 Gy equivalente, con un fraccionamiento de 2 Gy por día.
- Ganglios cervicales y supraclaviculares no comprometidos 50-60 Gy, de acuerdo al riesgo

Adyuvante:

- RTP postoperatoria en el lecho 60 Gy, en casos de tener márgenes negativos, y 66 Gy, en caso de márgenes positivos o ganglios con ruptura capsular. fraccionamiento de 2 Gy por día

Cuándo debe realizarse esquemas de CRT concurrente, se recomienda utilizar Cisplatino con una dosis acumulada ≥ 200 mg, la mayoría de los expertos recomienda utilizar dosis 100 mg/m² cada 21 días x 3 ciclos (nivel de evidencia 1). La evidencia sobre el uso de dosis semanales es menor. En los pacientes, no candidatos a platinos, se aconseja utilizar Cetuximab.

Esquemas de QT concurrente

Candidato a Platino:

Cisplatino 100 mg/m² EV cada 21 días x 3 ciclos (Recomendado)

Cisplatino 40 mg/m² EV semanal x 7

No candidato a Platino:

Cetuximab 400 mg/m² EV 1 semana antes del inicio de RT, luego 250 mg/m² semanal x 7

El rol de la QTP de inducción es controversial para el tratamiento de los tumores locorregionalmente avanzados antes del tratamiento local definitivo.

Su papel en la preservación de órganos está probada (nivel de evidencia 1)

Se suele utilizar cuando el riesgo de enfermedad metastásica a distancia es elevado (adenopatías voluminosas, niveles bajos), cuando el tratamiento definitivo con CRT se demora, o en pacientes que están muy sintomáticos y requieren terapia inmediata. De utilizarse se recomienda el esquema TPF (cisplatino, docetaxel y 5FU).

Esquemas de inducción (TPF)
<p>TAX 324</p> <p>Docetaxel 75 mg/m² día 1 + Cisplatino 100 mg/m² día 1 + Fluorouracilo 1000 mg/m² IC día 1-4 seguido de CRT Carboplatino AUC 1.5 cada 21 días x 7 semanas*</p> <p>*Se puede considerar realizar concurrencia con Cetuximab</p> <p>TAX 323</p> <p>Docetaxel 75 mg/m² día 1 + Cisplatino 75 mg/m² día 1 + Fluorouracilo 750 mg/m² IC día 1-5 cada 21 días</p> <p>*hay evidencia de cambiar docetaxel por Paclitaxel</p>

En los tumores inoperables se prefiere la utilización de CRT simultánea, utilizando cisplatino (100 mg/m² cada 21 días) o cetuximab semanal en pacientes no candidatos a cisplatino. Otra de las opciones de tratamiento es la utilización de 3 ciclos de TPF neoadyuvante, seguido de RTP + carboplatino semanal a dosis de AUC = 1.5.

La adyuvancia postoperatoria se indica ante la presencia de factores de riesgo de recaída local/sistémica. Estos son los más frecuentes, pero no los únicos. Aunque no todos tienen el mismo valor, se entiende que la presencia de varios de ellos empeora el pronóstico. Estudios mostraron el beneficio de la CRT sobre la RTP ante la presencia de márgenes positivos o cercanos (<5 mm) y/o ganglios positivos con extensión extracapsular. De ser factible, el tratamiento adyuvante deberá comenzar antes de la quinta semana de postoperatorio.

Factores de riesgo de recaída, para considerar tratamiento complementario
Indicación de la RT adyuvante
<ul style="list-style-type: none"> ● pT3-4 ● pN2-3 ● Ganglios comprometidos nivel IV o V ● invasión perineural o linfvascular.
Indicación de CRT adyuvante

- Extensión extranodal
- Margen positivo

Recurrencia locorregional:

Se debe evaluar caso a caso. Los pacientes que solo fueron intervenidos quirúrgicamente y recaen localmente, podrían ser pasibles de rescate con cirugía, esta es la opción adecuada y la que brinda más oportunidades de supervivencia. En este caso está indicada la radioterapia o CRT postoperatoria según el informe de anatomía patológica (ver indicaciones de adyuvancia).

Si el paciente recibió cirugía + radioterapia y la recaída es resecable, la cirugía de rescate es la primera opción. La adyuvancia postoperatoria con RT o CRT no ha demostrado aumento en la supervivencia, pero si en el control loco-regional. Se sugiere someter a cada caso a un comité multidisciplinario para decidir conducta en estos casos.

En el caso de pacientes ya irradiados que presentan una recaída irresecable con intervalo mayor de un año, puede evaluarse re-irradiación en casos seleccionados.

Recurrencia no pasible de tratamiento local y/o pacientes con metástasis: Al momento de seleccionar el esquema de tratamiento, debe tenerse en cuenta, el estado general del paciente y el intervalo desde finalizado el tratamiento con Cisplatino concurrente con RTP.

En pacientes que presentan recaída temprana (<6 meses) desde la realización de esquema basado en Cisplatino, se sugiere iniciar con inmunoterapia (**Pembrolizumab o Nivolumab en monoterapia**).

En aquellos con intervalo a la recaída >6 meses, PS 0-1, se sugiere realizar la determinación de PD-1 (**Score Combinado, o CPS**). En los pacientes con $CPS \geq 1$ las opciones actuales son inmunoterapia anti-PD-1 con Pembrolizumab solo o asociado a quimioterapia (PF o Carboplatino + FU) La decisión debe someterse a un equipo multidisciplinario teniendo en cuenta principalmente la velocidad de crecimiento del tumor, la presencia o ausencia de síntomas y las preferencias del paciente.

La evidencia actual muestra que, en pacientes metastásicos o recaídos locorregionalmente no resecables, con PDL1 + ($CPS \geq 1$) la asociación de Pembrolizumab con Cisplatino/Carboplatino y Fluorouracilo o Pembrolizumab monoterapia son las opciones más efectivas. La decisión entre ambos tratamientos se basa en criterios clínicos (Volumen de enfermedad, síntomas asociados, recurrencia locorregional vs distancia) y el nivel de PDL1 por CPS. En el estudio fase III aprobatorio (KEYNOTE 048), la tasa de respuesta con Pembrolizumab monodroga fue menor que en las otras ramas. Esta estrategia debe ser considerada principalmente en tumores asintomáticos con CPS elevado (≥ 20).

En los pacientes con PDL1 negativo (CPS 0) los esquemas posibles son aquellos basados Cetuximab y poliquimioterapia (Extreme o TPex), o inmunoterapia con quimioterapia (**Pembrolizumab con Cisplatino/Carboplatino y Fluorouracilo**). Respecto a las segundas líneas, si no realizo inmunoterapia en primera línea se recomienda su uso. (**Nivolumab o Pembrolizumab monoterapia**).

Si se utilizó Quimioterapia + Pembrolizumab en 1ra línea, la decisión del tratamiento posterior se basa fundamentalmente en criterios clínicos (PS, toxicidad acumulada del tratamiento previo, etc) y el tratamiento indicado en 1ra línea. Opciones a considerar: Cetuximab monoterapia,

Erbixax (paclitaxel + cetuximab semanal), metotrexate o paclitaxel. Todos ellos con bajo nivel de evidencia.

Primera línea recurrente/metastásico

Primera línea buen PS

CPS \geq 1

Cisplatino 100 mg/m² o Carboplatino AUC 5 EV día 1 + Fluorouracilo 1000 mg/m² IC día 1-4 cada 21 días x 6 ciclos + Pembrolizumab 200 mg EV cada 21 días (hasta progresión o 35 aplicaciones)

Pembrolizumab 200 mg EV cada 21 días con o sin QT de acuerdo a la profundidad de respuesta requerida

Pacientes PD-L1 negativos

EXTREME

Cisplatino 75 mg/m² o Carboplatino AUC 5 EV día 1 + Fluorouracilo 1000 mg/m² IC día 1-5 cada 21 días x 6 ciclos asociado a Cetuximab carga 400 mg/m² y luego 250 mg/m² semanal (hasta progresión). Se acepta en el mantenimiento aplicar 500 mg/m² cada 14 días.

TPEx

Docetaxel 75 mg/m² día 1 + Cisplatino 75 mg/m² EV cada 21 días x 4 + G CSF

Cetuximab 400 mg/m² EV carga y luego 250 mg/m² EV semanal durante la QT

Cetuximab 500 mg/m² EV cada 14 días mantenimiento

Primera línea progresión a platino < 6 meses

Pembrolizumab 200 mg EV cada 21 días

Nivolumab 240 mg EV cada 14 días o 480 mg cada 28 días

Segunda línea recurrente/metastásico

No inmunoterapia previa:

Pembrolizumab 200 mg EV cada 21 días

Nivolumab 240 mg EV cada 14 días o 480 mg cada 28 días

Inmunoterapia previa:**Combos**

Paclitaxel/Docetaxel + Cetuximab

Carboplatino/Cisplatino + Cetuximab

Carboplatino/Cisplatino + Paclitaxel/Docetaxel

Monodroga

Paclitaxel

Docetaxel

Metotrexato

Cetuximab

Capecitabina

Fluorouracilo

TNM Cavidad oral

Tumor primario (T)

T1 tumor menor o igual a 2 cm con DOI menor o igual a 5 mm

T2 tumor menor o igual a 2 cm con DOI > 5 mm y < 10 mm o tumor entre 2 y 4 cm con DOI < 10mm

T3 tumor mayor 2 cm y menor o igual a 4 cm DOI > 10 mm o tumor < 4 cm DOI igual o < 10mm

T4a tumor > 4 cm con DOI >10 mm o tumor que invade estructuras adyacentes

T4b tumor invade espacio masticatorio, base de cráneo, o arteria carótida interna

Nódulos linfáticos (N)

N1 metástasis en un solo ganglio ipsilateral, 3 cm o menor ENE - (extensión extraganglionar)

N2 metástasis en un ganglio ipsilateral >3 cm< 6 cm ENE - o metástasis múltiples ipsilateral < 6cm ENE - o

metástasis bilateral o contralateral < 6 cm ENE - .

N3a metástasis en un ganglio > 6cm ENE -

N3b ENE+

Metástasis a distancia (M)

M0: Sin metástasis

M1 Metástasis a distancia

Estadio

Estadio I T1 N0 M0

Estadio II T2 N0 M0

Estadio III T3 N0 M0

T1, T2, T3 N1 M0

Estadio IVa T4a N0, N1 M0

T1, T2, T3, T4a N2 M0

Estadio IVb Cualquier T N3 M0

T4b cualquier N M0

Estadio IVc Cualquier T cualquier N M1

TNM Tumores orofaringe HPV positivos. Estadificación clínica

Tumor primario (T)

T1 Tumor menor a 2 cm

T2 Tumor mayor a 2 cm y menor a 4 cm

T3 Tumor mayor de 4 cm o con extensión a la superficie lingual de la epiglotis*

T4 Enfermedad localmente avanzada (invade laringe, músculos de la lengua, pterigoideo interno, paladar duro o mandíbula)

*La extensión a la mucosa de la superficie lingual de la epiglotis por parte del tumor primario de la base de la lengua y valécula no constituye invasión de la laringe.

Nódulos linfáticos (N)

N0 sin metástasis

N1 Uno o más ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm.

N2 Ganglios linfáticos contralaterales o bilaterales, ninguno mayor de 6 cm.

N3 Ganglios linfáticos mayores de 6 cm.

Metástasis a distancia (M)

M0 sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Estadio

Estadio I: T0 T1 o T2 N0 o N1 M0

Estadio II: T0 T1 T2 N2 M0

Estadio II: T3 N0 N1 o N2 M0

Estadio III: Cualquier T N3 M0

T4 Cualquier N M0

Estadio IV: Cualquier T Cualquier N M1

TNM Tumores orofaringe HPV positivos. Estadificación Patológica

Tumor primario (T)

T1 Tumor menor a 2 cm

T2 Tumor entre 2 cm y 4 cm

T3 Tumor mayor de 4 cm o con extensión a la superficie lingual de la epiglotis*

T4 Enfermedad localmente avanzada (invade laringe, músculos de la lengua, pterigoideo interno, paladar duro o mandíbula)

*La extensión a la mucosa de la superficie lingual de la epiglotis por parte del tumor primario de la base de la lengua y valécula no constituye invasión de la laringe.

Nódulos linfáticos (N)

pN0 sin metástasis

pN1 metástasis en 4 ganglios o menos

pN2 metástasis en 4 o más ganglios linfáticos

Metástasis a distancia (M)

M0 sin metástasis a distancia

M1 metástasis a distancia

Estadio

Estadio I: T0 T1 T2 N0 N1 M0

Estadio II: T0 T1 T2 N2 M0

T3 T4 N0 N1 M0

Estadio III: T3 T4 N2 M0

Estadio IV: Cualquier T cualquier N M1

Tumores orofaringe. HPV negativos. Estadificación clínica

Tumor primario (T)

T is Carcinoma in situ.

T1 Tumor de menos de 2 cm en su diámetro mayor.

T2 Tumor mayor de 2 cm, pero menor de 4 cm.

T3 Tumor mayor de 4 cm o con extensión a la superficie lingual de la epiglotis*

T4a Tumor que invade la laringe, los músculos profundos o extrínsecos de la lengua, el músculo pterigoideo interno, el paladar duro o la mandíbula.

T4b Tumor que invade el músculo pterigoideo externo, la apófisis pterigoidea, la región lateral de la nasofaringe, la base del cráneo o rodea la arteria carótida interna.

*La extensión a la mucosa de la superficie lingual de la epiglotis por parte del tumor primario de la base de la lengua y valécula no constituye invasión de la laringe.

Nódulos linfáticos (N)

N0: sin metástasis ganglionares.

N1: metástasis en un único ganglio ipsilateral, 3 cm o menos en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular.

N2: Metástasis en un ganglio único ipsilateral > a 3 cm, pero no mayor de 6 cm en su mayor

dimensión y EEC (-). O metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos > a 6

cm en su mayor dimensión y EEC (-). O metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales,

ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N2a: Metástasis en un ganglio único ipsilateral, > a 3 cm, pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N3: metástasis en un único ganglio, > de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-) O metástasis en algún ganglio que clínicamente denote EEC (+).

N3a: metástasis en un único ganglio, > de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-)

N3b: metástasis en algún ganglio EEC (+).

Metástasis a distancia (M)

M0 sin metástasis a distancia

M1 metástasis a distancia

Estadio

Estadio I T1 N0 M0

Estadio II T2 N0 M0

Estadio III T3 N0 M0

T1 T2 T3 N1 M0

Estadio IVa T4 a N0 N1 M0

T1 T2 T3 T4a N2 M0

Estadio IVB cualquier T N3 M0

T4b cualquier N M0

Estadio IVC cualquier T cualquier N M1

Tumores orofaringe. HPV negativos. Estadificación patológica

Tumor primario (T)

T is carcinoma in situ

T1 Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión

T2 Tumor mayor de 2 cm, pero no mayor de 4 cm en su mayor dimensión

T3 Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión o extensión a la superficie lingual de la epiglotis

T4a El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula. *

T4b El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, las placas pterigoides, la nasofaringe lateral o la

base del cráneo o recubre la arteria carótida.

* La extensión de la mucosa a la superficie lingual de la epiglotis por tumores primarios de la base de la lengua y la valécula no constituye una invasión de la laringe.

Nódulos linfáticos (N)

N0 Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o más pequeño en su mayor dimensión y ENE (-)

N2 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o más pequeño en su mayor dimensión y ENE (+); o

mayor de 3 cm, pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o

metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o

en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)

N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o
en un solo nodo ipsilateral mayor de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o
múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquiera con ENE (+); o
un solo nodo contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)

Metástasis a distancia (M)

M0: sin metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

Estadificación

Estadio I T1 N0 M0

Estadio II T2 N0 M0

T3 N0 M0

Estadio III T1 T2 T3 N1 M0

T4a N0 N1 M0 Estadio IVa

Estadio IVa T1, T2, T3, T4a N2 M0 0

Estadio IVB T4b Cualquier N M0

Cualquier T N3 M0

Estadio IVC Cualquier T Cualquier N M1

Laringe Supraglótica (T)

T1 Tumor limitado a un sub-sitio de la supraglotis con movilidad normal de las cuerdas vocales.

T2 Tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o glotis o la región exterior de la supraglotis (por ejemplo, mucosa de la base de la lengua, valécula, pared media del seno piriforme), sin fijación de la laringe.

T3 Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o que invade cualquiera de los siguientes: área post cricoides, tejidos pre-epiglóticos, espacio paraglótico, erosión mínima del cartílago tiroides.

T4a Tumor invade a través del cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (ej.: tejidos blandos del cuello, músculos profundos intrínsecos de la lengua, tráquea, tiroides y/o esófago).

T4b Tumor invade la fascia prevertebral, envuelve a la carótida o invade estructuras mediastinales.

Tumor Laringe Glótica (T)

T1 Tumor limitado a las cuerdas vocales (puede involucrar la comisura anterior o posterior con movilidad normal).

T1a: Tumor limitado a una cuerda vocal.

T1b: Tumor involucra ambas cuerdas vocales.

T2 Tumor se extiende a la supraglotis y/o subglotis, y/o con disminución de la movilidad de las cuerdas vocales.

T3: Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invade el espacio paraglótico y/o con erosión mínima del cartílago tiroideos.

El tumor invade a través del cartílago tiroideo y/o se extiende a otros tejidos más allá de la laringe, por ej. tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo músculos intrínsecos profundos de la lengua, tiroideos, faringe.

T4b: Tumor invade la fascia prevertebral, envuelve a la carótida o invade estructuras mediastinales.

Laringe Subglótica (T)

T1: Tumor limitado a la subglotis.

T2: Tumor se extiende a las cuerdas vocales con movilidad normal o disminuida.

T3: Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales.

T4a: Tumor invade el cartílago cricoides o tiroideos y/o se extiende a través de otros tejidos más allá de la laringe, por ejemplo, tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo músculos intrínsecos profundos de la lengua, tiroideos, esófago.

T4b: Tumor invade la fascia prevertebral, envuelve a la carótida o invade estructuras mediastinales.

TNM Laringe. Nódulos linfáticos (N). Estadificación clínica

N0: sin metástasis

N1 Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, <3 cm y ENE (-)

N2a Metástasis en un solo nodo ipsilateral, de 3-6 cm y ENE (-)

N2b Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, <6 cm y ENE (-)

N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)

N3a Metástasis en un ganglio linfático, mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)

N3b Metástasis en cualquier ganglio linfático con ENE clínicamente manifiesto (+)

TNM Laringe. Nódulos linfáticos (N). Estadificación patológica

N1 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, <3 cm y extensión nodal extracapsular, ENE (-)

N2a Metástasis en un solo ganglio ipsilateral, <3 cm y ENE (+) o en un solo ganglio ipsilateral, de 3-6 cm y ENE (-)

N2b Metástasis en múltiples ipsilaterales, <6 cm y ENE (-)

N2c Metástasis bilaterales o contralaterales, <6 cm y ENE (-)

N3a Metástasis en un ganglio linfático ≥ 6 cm y ENE (-)

N3b Metástasis en un ganglio ipsilateral, ≥ 3 cm con ENE (+), múltiples ganglios metastásicos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, con ENE (+) o un solo ganglio contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)

Metástasis a distancia (M)

M0 sin metástasis a distancia

M1 metástasis a distancia

Agrupación TNM Laringe

Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T3 N0 M0
Estadio IVA	T1 T2 T3 N1 M0 T4a N0 N1 M0 T1 T2 T3 T4a N0 N1 M0
Estadio IVB	Cualquier T N3 M0 T4b cualquier N M0
Estadio IVC	Cualquier T cualquier N M1

Bibliografía

- Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of 5 a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1395-400.
- Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2459-2464.
- Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al; Head and Neck Disease Management Group. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373:521-529.
- Dogan N, King S, Emami B, et al. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol.*
- Lee NY, O'Meara W, Chan K, et al. Concurrent chemotherapy and intensity- modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):459-468.
- Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95(1):386-395.
- Adelstein DJ, Moon J, Hanna E, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by accelerated fractionation/concomitant boost radiation and concurrent cisplatin in patients with advanced squamous cell head and neck cancer: a Southwest Oncology Group phase II trial (S0216). *Head Neck* 2010;32:221-228.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *JCO.* 2013;31:853-859.
- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-98.
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:845-852.

- Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145-153.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69-76.
- Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.
- Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/ intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198-1205.
- Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2017;Jco 2017749457.
- Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, +/- docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11:21-28.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-1704.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116
- Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:257-264.
- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup (R/M HNSCC). ASCO 2019.
- Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-8654.
- Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Oncol* 2011;3:30.
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:163-171.
- Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in endemic nasopharyngeal carcinoma: individual patient data pooled analysis of four randomized trials. *Clin Cancer Res* 2018;24:1824-1833.

- Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head- and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156-167.
- Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:956-965.
- Rischin, D., et al., Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15_suppl): 6000. *Chemother Pharmacol* 2008;61:33-38.
- Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016.
- Chow LQ, Haddad R, Gupta S, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase 1b KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016;34:3838-3845.

Cáncer de Tiroides

Introducción

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más frecuente, presenta una incidencia que varía marcadamente de acuerdo con el área geográfica y/o etnia evaluada. En las últimas décadas se observa un significativo aumento en su incidencia principalmente a expensas de los microcarcinomas, y hallazgos incidentales. Histológicamente, pueden dividirse en tumores diferenciados de tiroides, (85%) derivados de células foliculares, (papilares y foliculares), los carcinomas de tiroides pobremente diferenciados/anaplásicos (10%) y los carcinomas medulares de tiroides originados de células C (5%).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el acumulo de múltiples alteraciones moleculares contribuyen al desarrollo de esta enfermedad. La desregulación de diferentes vías proliferativas, algunas dependientes de receptores tirosin-quinasas (RTK), por ejemplo: mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphoinositide 3 kinase (PI3K), Wingless/Integrated (WNT), p53 y p73, son pasos claves en su fisiopatogenia. Cabe destacar que algunas de ellas son potenciales blancos de acción de diferentes moléculas, a destacar:

ALK: mutaciones y rearrreglos en ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) están presentes en 1-3% de los carcinomas papilares de Tiroides, y se encuentra vinculado a su agresividad clínica y capacidad de progresión.

NTRK: El gen NTRK (*Neurotrophic tyrosine kinase receptor*) codifica una familia de proteínas relacionadas a la kinasa vinculada a la tropomiosina (A, B y C). Fusiones en este gen son frecuentemente observadas en los casos de CDT asociados a radioterapia, y hasta en un 25% de los casos pediátricos.

RET: El protooncogen RET (*Rearranged during Transfection*) se encuentra alterado frecuentemente en esta patología. Diferentes translocaciones se observan en el 5-60% de los

casos de Ca papilar, mientras que es el mecanismo molecular clave en la génesis tumoral del carcinoma medular.

BRAF: las alteraciones en este componente de la vía MAPK son muy frecuentes y un evento precoz en el desarrollo tumoral, sobre todo en Ca papilar (40-80%), aunque también se observan en los casos pobremente diferenciados (5-35%) y anaplásicos (10-50%) La mutación más común de BRAF es la sustitución V600E, presente hasta en el 45% de los Ca papilares, vinculada a la activación constitutiva del protooncogen.

TERT: mutaciones activadoras de TERT (*telomerase reverse transcriptase*) se observan tardíamente en el proceso oncogénico de esta patología. más común en carcinoma pobremente diferenciado (40%) y anaplásico (70%), aunque también puede verse en formas diferenciadas: papilar (10%) y folicular (20%), siempre asociado a mal pronóstico y comportamiento agresivo.

El manejo multidisciplinario es clave, involucrando sin número de especialidades y las oportunidades de curación surgen de este trabajo. El examen clínico es sumamente importante, junto con la ecografía para la evaluación doppler tisular ya sea para el diagnóstico como para la guía de biopsias. Tanto la Tomografía computada como la Resonancia Magnética aportan información local como a distancia. Estudios que analizan aspectos biológicos como el centellograma con Iodo o el PET pueden aportar mucha información en términos de la estadificación como de la estrategia, dado que la pérdida de la avidéz por el Iodo y su captación en el PET FDG (Carcinomas foliculares y papilares) marcan claramente una mayor agresividad y eventual cambio de la misma. Los niveles elevados de Calcitonina y CEA son típicos del carcinoma medular de tiroides, así como el monitoreo de la Tiroglobulina en los tumores papilares y foliculares. El pronóstico depende del tipo histológico, de aspectos biológicos, de la estadificación, y de una correcta estrategia multidisciplinaria.

Cáncer Diferenciado de Tiroides (Papilar/Folicular)

Estadificación TNM 8° edición: Cancer Tiroides
<p>Tumor Primario (T)</p> <p>TX: No se puede evaluar el tumor primario.</p> <p>T0 : No hay evidencia de tumor.</p> <p>T1: Tumor ≤ 2 cm, limitado a la tiroides.</p> <p>T1a: Tumor ≤ 1 cm.</p> <p>T1b: Tumor >1 cm pero ≤ 2 cm.</p> <p>T2: Tumor >2 cm pero ≤ 4 cm, limitado a la tiroides.</p> <p>T3: Tumor >4 cm</p> <p>T3a No se extiende más allá de la glándula tiroides.</p> <p>T3b Extensión macroscópica a músculos vecinos.</p> <p>T4: Tumor de cualquier tamaño y se ha extendido más allá de los músculos vecinos a la tiroides.</p> <p>T4a: Tumor se ha diseminado más allá de la tiroides a tejido blando cercano, la laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.</p> <p>T4b: El tumor se ha diseminado fascia prevertebral, rodea la arteria carótida o vasos mediastinales.</p> <p>Nódulos Linfáticos (N)</p> <p>NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N0: No hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N0a: Confirmación histológica o citológica de 1 o más ganglios benignos.</p> <p>N0b: Sin evidencia clínica o radiológica de ganglios comprometidos.</p> <p>N1: El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos.</p> <p>N1a: El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos alrededor de la tiroides (llamado compartimiento central; ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y pre-laríngeos).</p> <p>N1b: El cáncer se ha diseminado más allá del compartimiento central, incluidos los ganglios linfáticos cervicales unilaterales, cervicales bilaterales, cervicales contralaterales o del mediastino.</p> <p>Metástasis a distancia (M)</p> <p>MX: no se puede evaluar la metástasis distante.</p> <p>M0: sin metástasis a distancia.</p> <p>M1: con metástasis a distancia.</p>
Estadios
Menor de 55 años
E I Cualquier T, cualquier N, M0 E II Cualquier T, cualquier N, M1
Mayor de 55 años

E I	T1-2, N0-Nx, M0
E II	T1-2, N1, M0 T3, cualquier N, M0
E III	T4a, cualquier N, M0
E IVa	T4b, cualquier N, M0
E IVB	Cualquier T, cualquier N, M1

Enfermedad Localizada/Locorregional: El tratamiento inicial es: Tiroidectomía total/ Casi Total +/- vaciamiento ganglionar +/- tratamiento hormonal de reemplazo.

Tratamiento adyuvante/postoperatorio: En base a criterios de riesgo, puede indicarse Iodo radiactivo (^{131}I) en el postoperatorio. La RTP postoperatoria tiene un rol controversial, a discutir en casos seleccionados (como multiplicidad de ganglios, ruptura capsular, invasión quirúrgica del compartimento iatrogénica, compromiso del esófago o tráquea)

Enfermedad Metastásica

En enfermedad iodo sensible (iodo captante) el tratamiento incluye Iodo ^{131}I +/- tratamiento locorregional/ paliativo (metastasectomía, radioterapia paliativa, embolización, etc.). La vigilancia activa es una posibilidad en enfermedad metastásica de lenta evolución, bajo volumen y en pacientes asintomáticos. En enfermedad iodo refractaria, rápidamente progresiva, sintomática y de elevado volumen, se considera iniciar tratamiento sistémico.

Criterios de Iodo resistencia:

Establecer la refractariedad al radioyodo es necesario para plantear la estrategia terapéutica. Se define como enfermedad yodo refractaria aquella que muestra:

- a) al menos una lesión estructural no captante de iodo.
 - b) que muestre progresión <12 meses post tratamiento con ^{131}I .
 - c) que presente persistencia de enfermedad estructural con dosis acumuladas >600 mCi ⁽¹⁶⁾ .
- Las lesiones hipermetabólicas en PET con FDG, los pacientes con contraindicación para recibir ^{131}I , o aquellos que no pueden ser sometidos a tiroidectomía también se consideran dentro de esta categoría.

Opciones terapéuticas. Enfermedad iodo resistente. Inhibidores de tirosin Kinasa
Lenvatinib 24 mg/día VO
Sorafenib 800 mg/día VO

Existen pacientes con enfermedad iodo resistente desde el inicio, con progresión temprana, tratados con ITK, al alcanzar la máxima respuesta o enfermedad estable, si no se ha superado la dosis máxima de iodo radiactivo (≥ 600 mCi), se podría volver a evaluar la afección por este, ya que está demostrado que los tratamientos con ITK pueden generar re-sensibilización, por selección de clones.

A la progresión a estos fármacos, no hay un tratamiento estándar, si no existe la posibilidad de ensayo clínico, se puede considerar en carácter compasivo (aún no aprobados en la

Argentina para esta indicación) el uso de otros ITK: **Pazopanib, Axitinib, Sunitinib, Cabozantinib.**

En pacientes BRAF (+): Inhibidores de BRAF y MEK asociados **Vemurafenib + Cobimetinib o Dabrafenib + Trametinib** y si presenta gen NTRK (+) **Larotrectinib** 100 mg cada 12 hs VO. **En uso compasivo o acceso expandido.**

Carcinoma Medular de Tiroides

Constituye aproximadamente el 2 % de todos los tumores malignos tiroideos y se presenta en forma esporádica (75% de los casos) y familiar (25%), como enfermedad hereditaria autosómica dominante. Las formas hereditarias pueden ocurrir:

- a) como parte del síndrome MEN2A (carcinoma medular + feocromocitoma + hiperparatiroidismo)
- b) como parte del síndrome MEN 2B (carcinoma medular + feocromocitoma + neuromas mucosos y gastrointestinales + hábito marfanoide).

La forma de presentación en un nódulo en la parte superior de la glándula tiroides y en 50% con ganglios locorregionales. Un 5-10 % se presenta como enfermedad metastásica y 30% tienen diarrea como síntoma principal.

La PAF tiene una sensibilidad del 50% y el diagnóstico es difícil en las formas esporádicas. La sensibilidad de la Calcitonina sérica es mayor. Se recomienda dosar la calcitonina en el líquido de PAF en los tumores Bethesda III, IV y V.

Ante la sospecha de carcinoma medular se debe efectuar siempre dosaje catecolaminas para descartar una feocromocitoma en el preoperatorio.

El diagnóstico de CMT hace imperativo descartar la presencia de mutaciones en el proto-oncogén RET en el paciente. Si esta fuera positiva debe indicarse el mismo estudio a los familiares en primer grado. En aquellos afectados por la mutación se recomienda la tiroidectomía total. La edad en que debe efectuarse y la necesidad de realizar linfadenectomía varían de acuerdo al tipo de mutación, la clínica y los niveles de CT.

Estadificación (TNM 8va Edición, 2017)

Tumor primario (T)

TX: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: No hay evidencia de tumor.

T1: El tumor mide 2 centímetros (cm) o menos y está limitado a la tiroides.

T1a: El tumor mide 1 cm o menos.

T1b: El tumor mide más de 1 cm, pero menos de 2 cm.

T2: El tumor mide más de 2 cm, pero menos de 4 cm y está limitado a la tiroides.

T3: El tumor mide más de 4 cm o se extiende más allá de la glándula tiroides.

T3a: El tumor mide más de 4 cm y está limitado a la glándula tiroides.

T3b: EL tumor tiene cualquier dimensión y tiene extensión macroscópica extratiroidea a músculos vecinos.

T4: El tumor es de cualquier tamaño y se ha extendido más allá de la tiroides.

T4a: El tumor se ha diseminado más allá de la tiroides a tejido blando cercano, la laringe, tráquea,

Esófago o nervio laríngeo recurrente.

T4b: El tumor se ha diseminado más allá de las regiones de T4a (antes mencionado)

Nódulos linfáticos (N)

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: No hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales.

N0a: Confirmación histológica o citológica de 1 o más ganglios benignos.

N0b: Sin evidencia clínica o radiológica de ganglios comprometidos.

N1: El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos.

N1a: El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos alrededor de la tiroides (llamado compartimiento central; ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y pre-laríngeos).

N1b: El cáncer se ha diseminado más allá del compartimiento central, incluidos los ganglios linfáticos cervicales unilaterales, cervicales bilaterales, cervicales contralaterales o del mediastino.

Metástasis a distancia (M)

MX: No se pueden evaluar metástasis a distancia

M0: Sin metástasis a distancia.

M1: Con metástasis a distancia.

Estadios

E I T1, N0, M0

E II T2, N0, M0

T3, N0, M0

E III T1-3, N1a, M0

E IVa T4a, cualquier N, M0

T1-3, N1b, M0

E IVb T4b, cualquier N, M0

E IVc Cualquier T, cualquier N, M1

Enfermedad Localizada/Locorregional

El tratamiento inicial es quirúrgico: Tiroidectomía total +/- vaciamiento ganglionar y tratamiento hormonal de reemplazo.

Tratamiento adyuvante/postoperatorio

La RTP postoperatoria tiene un rol controversial, está fundamentada en opinión de expertos utilizada para casos seleccionados. Sus indicaciones más frecuentes son enfermedad residual y afectación ganglionar considerable o compromiso extracapsular.

El uso de ^{131}I no está indicado en CMT.

Seguimiento: Requiere el dosaje del nivel de CT y CEA a los 2-3 meses después de la cirugía. En los pacientes con niveles normales o no detectables de CT, se recomienda además efectuar ecografía cervical basal.

Los pacientes que presenten niveles de CT elevados pero menores a 150 pg/ml, probablemente presenten enfermedad cervical.

El ^{18}F FDG-PET está recomendado en pacientes con niveles de CT mayores a 1000 ng/ml; la positividad de las lesiones correlaciona con peor pronóstico. Su sensibilidad es baja para niveles menores. El F-DOPA PET mostró mayor sensibilidad que los demás métodos para localizar enfermedad en los pacientes con enfermedad indolente.

Enfermedad Metastásica

La vigilancia activa es una posibilidad en pacientes asintomáticos con enfermedad metastásica de bajo volumen, lenta progresión y con prolongado tiempo de duplicación de Calcitonina sérica (>12 meses). Siempre que se pueda deben considerarse los tratamientos locales (metastasectomía, radioterapia/ radiocirugía, embolización, etc.). En enfermedad rápidamente progresiva, sintomática, con elevado volumen y tiempo de duplicación de Calcitonina corto (<6 meses) se sugiere tratamiento sistémico, las opciones principales son:

- **Vandetanib** 300 mg/ día VO
- **Cabozantinib** 140 mg/día VO

Las drogas citotóxicas convencionales han demostrado escaso beneficio (tasa de respuesta <20%). No está indicado su uso en primera línea.

El tratamiento de la diarrea incluye la dieta, loperamida y análogos de somatostatina.

Si no existe la posibilidad de ensayo clínico, existen otros inhibidores tirosin kinasa, no aprobados en Argentina para este uso que han mostrado cierta eficacia en pacientes progresados a **Vandetanib** y **Cabozantinib**, como **Pazopanib**, **Axitinib**, **Sunitinib** o **Sorafenib**, pudiendo evaluarse su uso compasivo o acceso expandido.

Carcinoma anaplásico de tiroides

Estadificación (TNM 8va Edición, 2017): Semejante a un Carcinoma diferenciado (ver más arriba). Cambia la agrupación por estadio, todos los pacientes por definición presentan estadio IV.

Estadios
E IVa T1-3a, N0-Nx, M0
E IVb T1-3a, N1, M0-Mx, T3b, cualquier N, M0, T4, cualquier N, M0
E IVc Cualquier T, cualquier N, M1

Enfermedad Localizada, situación poco frecuente. El tratamiento inicial es quirúrgico: Tiroidectomía total + vaciamiento ganglionar + tratamiento hormonal de reemplazo. Posteriormente, incluso con resección R0, tratamiento adyuvante con CRT.

Enfermedad locorregional: Tiroidectomía total + vaciamiento ganglionar + tratamiento hormonal de reemplazo. Si la resección es incompleta (R2) o es irreseccable: CRT, evaluando la opción quirúrgica en base a respuesta, y el planteo temprano de paliación para la vía respiratoria y la alimentación.

Esquemas de QTP radiosensibilizantes (CRT)
Paclitaxel + Carboplatino radiosensibilizantes
Paclitaxel 50 mg/m ² EV + Carboplatino AUC 2 EV semanal
Paclitaxel radiosensibilizante
Paclitaxel 30-60 mg/m ² EV semanal
Doxorrubicina radiosensibilizante
Doxorrubicina 20 mg/m ² EV semanal
Cisplatino radiosensibilizante
Cisplatino 30-40 mg/m ² EV semanal.

Enfermedad Metastásica: No existe tratamiento estándar en estos pacientes.

Basado en un estudio fase II en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides, con mutación de BRAF (V600E), que no son candidatos a tratamiento locorregional se recomienda el esquema: **Dabrafenib** 150 mg c/12 hs VO + **Trametinib** 2 mg/día VO.

En pacientes con fusión del gen NTRK (+): **Larotrectinib** 100 mg cada 12 hs VO **en uso compasivo/ acceso extendido**

Esquemas quimioterapia

Doxorrubicina 60-75 mg/m² EV cada 21 días

Paclitaxel 135-200 mg/m² EV cada 21-28 días

Paclitaxel 60-80 mg/m² EV semanal

CBDCA AUC 5-6 EV + **Paclitaxel** 135-175 mg/m² EV cada 21-28 días.

Bibliografía

- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372: 621–630.
- Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35: 2692–2699.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384: 319–328.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378: 731–739.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372: 621–630.
- Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35: 2692–2699.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384: 319–328.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378: 731–739.
- Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2013;13:184–199. doi: 10.1038/nrc3431.
- Demeure M.J., Aziz M., Rosenberg R., Gurley S.D., Bussey K.J., Carpten J.D. Whole-genome sequencing of an aggressive BRAF wild-type papillary thyroid cancer identified EML4-ALK translocation as a therapeutic target. *World J. Surg.* 2014;38:1296–1305. doi: 10.1007/s00268-014-2485-3.
- Greco A., Miranda C., Pierotti M.A. Rearrangements of NTRK1 gene in papillary thyroid carcinoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010;321:44–49. doi: 10.1016/j.mce.2009.10.009.
- Romei C., Ciampi R., Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016;12:192–202. doi: 10.1038/nrendo.2016.11
- Nikiforova M.N., Kimura E.T., Gandhi M., Biddinger P.W., Knauf J.A., Basolo F., Zhu Z., Giannini R., Salvatore G., Fusco A., et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted

to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:5399–5404. doi: 10.1210/jc.2003-030838.

3. Patología Tumoral del Tórax

Un sin número de neoplasias afectan las estructuras que conforman el tórax, algunas de las cuales cuentan con evidencias científicas que avalan estándares de tratamiento, como es el caso de los cánceres de pulmón, las neoplasias de la pleura y del timo.

Cáncer de Pulmón

Constituye una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo, para ambos sexos. Indiscutiblemente relacionado con el hábito de fumar, aunque hay múltiples factores que participan en su génesis.

Existe una disminución de su incidencia en hombres en los últimos años a expensas de una reducción del hábito de fumar, no así en mujeres. En los últimos años se evidenció una reducción de la mortalidad en ambos grupos.

Actualmente son conocidos múltiples mecanismos moleculares que participan en su origen, algunos de los cuales son accionables con diferentes modalidades terapéuticas.

Los pacientes con cáncer de pulmón deben ser evaluados minuciosamente en el marco multidisciplinario. No debe nunca olvidarse de la posibilidad de incluir estos pacientes en protocolos de investigación, en vista de la enorme oferta de los mismos, y las nuevas oportunidades que uno puede brindarle a estos pacientes.

La biopsia diagnóstica es imprescindible para efectuar estudios que orienten en el momento de decidir la estrategia (Buena muestra).

En la actualidad debe considerarse efectuar biopsias en diferentes etapas de la evolución de la neoplasia, dada la aparición de nuevas mutaciones, o transformación en otro tipo histológico (Ej. Small cell en EGFR mutado), y la biopsia líquida es una alternativa a la biopsia histológica, con la ventaja de su mínima invasividad, pudiendo resolver situaciones como la búsqueda de mutaciones de resistencia (Ej. T790M .). La fibrobroncoscopia, el PET FDG, la mediastinoscopia son claves para la estadificación especialmente en tumores localizados o localmente avanzados. Así como la resonancia del cerebro para excluir metástasis cerebrales.

Los estudios moleculares mínimos que deben ser realizados en todos los pacientes que van a recibir una primera línea de tratamiento sistémico son: mutación EGFR, translocación ALK, ROS1, mutación de BRAF y PD-L1.

El TNM utilizado varía si es un carcinoma de células pequeñas o no pequeñas.

Cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC)

Estadificación

Básicamente se divide en dos grupos: Enfermedad limitada y extendida

Enfermedad limitada (Presente en un hemitórax)

El rol de la cirugía se limita para circunstancias excepcionales. En pacientes con estadio I (T1 – T2) sin compromiso mediastinal confirmado, se puede efectuar cirugía y adyuvancia con quimioterapia basados en Cisplatino y Etopósido (por 4 ciclos). De constatarse compromiso ganglionar postquirúrgico, debe efectuarse adyuvancia con CRT concurrente, al igual que en pacientes con enfermedad limitada no pasible de cirugía.

Enfermedad extendida

Es la situación clínica más frecuente. El estándar de tratamiento es la combinación de inmunoterapia y quimioterapia (ver cuadro) debido al beneficio en sobrevida.

Esquema de tratamiento quimioterápico adyuvante
--

Cisplatino 25 mg/m² día 1 a 3 (o 75 mg/m² día 1) cada 21 días.

Etopósido 100 mg/m² día 1 a 3 cada 21 días.

Quimiorradioterapia concurrente

Cisplatino-Etopósido (4 a 6 ciclos).

Cisplatino 80 mg/m² día 1 cada 21 días.

Etopósido 100 mg/m² día 1 a 3 cada 21 días.

Pacientes con deterioro de función renal o ancianos Opción: Carboplatino AUC 5-6 en lugar del cisplatino.

La quimiorradioterapia concurrente, en pacientes en condiciones, debería iniciarse con el primer o segundo ciclo de QTP. En aquellos que finalizan el tratamiento sin progresión: La RTP profiláctica craneal debe ser considerada, aunque actualmente continúa siendo motivo de discusión.

Enfermedad Extendida

Primera línea

Opción preferencial por beneficio en supervivencia:

Carboplatino AUC 5 cada 21 días por 4 ciclos

Etopósido 100 mg/m² día 1 a 3 cada 21 días por 4 ciclos

Atezolizumab 1200 mg día 1 cada 21 días hasta toxicidad o progresión

(Incluye a pacientes progresados luego de los 6 meses de haber finalizado la CRT para enfermedad limitada)

Otras opciones:

Cisplatino 25 mg/m² día 1 a 3 (o 75 mg/m² día 1) cada 21 días.

Etopósido 100 mg/m² día 1 a 3 cada 21 días.

Recaída luego de 6 meses: Considerar reinducción con régimen original.

Opción alternativa: **Irinotecan-cisplatino**

Cisplatino 30 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días.

Irinotecan 65 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días.

Segunda línea

Recaída antes de los 2-3 meses, buena performance status: taxanos, topotecan, irinotecan, temozolomida.

Recaída entre 3-6 meses: topotecan: 1,5 mg/m² día 1 a 5 cada 21 días (recomendado), o esquema VAC (vincristina 1,4 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 1000 mg/m² día 1 cada 21 días).

Recaída luego de los seis meses: puede re-exponerse a Cisplatino y etopósido

En pacientes con respuesta a primera línea: evaluar agregado de radioterapia torácica a aquellos que tienen enfermedad residual confinada al tórax y profiláctica craneal una vez realizado 4-6 ciclos de tratamiento. Si bien no hay consenso de todos los expertos.

Terceras o más líneas de tratamiento

Pembrolizumab en pacientes progresados a dos líneas de tratamiento, si no han recibido inmunoterapia previamente.

Actualmente se encuentra en investigación el uso de Durvalumab en cáncer de pulmón de células pequeñas en asociación con otros agentes. A considerar en el marco de la investigación.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Estadificación

Tumor primario (T)

T0 sin evidencia de tumor primario

Tis carcinoma in situ

T1 Tumor ≤ 3 cm, rodeado de pulmón o pleura visceral sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que bronquio lobar

T1a (mi)- Adenocarcinoma mínimamente invasivo

T1a- Tumor ≤ 1 cm

T1b- Tumor >1 y ≤ 2 cm

T1c- Tumor > 2 cm y ≤ 3 cm

T2 Tumor >3 cm pero ≤ 5 cm o un tumor con alguna de estas características:

Compromiso de bronquios principales, sin afección de la carina, Invasión de la pleura visceral, Atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, comprometiendo parte o todo el pulmón

T2a- Tumor >3 cm y ≤ 4 cm

T2b- Tumor >4 cm y ≤ 5 cm

T3 Tumor >5 cm pero ≤ 7 cm o asociado a nódulo separado en el mismo lóbulo pulmonar o invasión directa de: pared torácica (incluyendo la pleura visceral y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal

T4 Tumor >7 cm o con un nódulo en otro lóbulo pulmonar, ipsilateral o invasión de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral y carina.

Nódulos linfáticos (N)

Nx ganglios linfáticos no evaluados

N0- Sin compromiso de ganglios linfáticos

N1- Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales o intrapulmonares

N2- Metástasis en ganglios mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales

N3- Metástasis en ganglios mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

Metástasis a distancia (M)

M0- Sin metástasis a distancia

M1- Metástasis a distancia

M1a- Nódulo pulmonar contralateral, nódulos pleurales o pericárdicos, derrame pleural o pericárdico.

M1b- Metástasis única extratorácica

M1c- Metástasis extratorácicas múltiples, en 1 o más órganos

Estadios

Estadio 0: Tis N0 M0

Estadio IA1 T1a N0 M0

Estadio IA2 T1b N0 M0
Estadio IA3 T1c N0 M0
Estadio IB T2a N0 M0
Estadio IIA T2b N0 M0
Estadio IIB T1a-T2b N1 M0, T3 N0 M0
Estadio IIIA T1a-T2b N2 M0, T3 N1 M0, T4 N0-1 M0
Estadio IIIB T1a-T2b N3 M0, T3-T4 N2 M0
Estadio IIIC T3-4 N3 M0
Estadio IVA cualquier T, cualquier N, M1a-M1b
Estadio IVB cualquier T, cualquier N, M1c

Adyuvancia

En el Estadio IA y IB con T <4 cm (en ausencia de otros factores locales) no está recomendada, incluso puede ser detrimental.

Se recomienda en pacientes con estadio IB (T > 4 cm resecado, márgenes negativos), E II y III resecado.

La indicación de RT postoperatoria (PORT) no ha demostrado beneficios en SLE ni en SG, incluso en pacientes con enfermedad ganglionar N2, de acuerdo al LUNG ART publicado en ESMO 2020.

Adyuvancia

Esquema sugerido:

Cisplatino-Vinorelbine

Cisplatino 100 mg/m² día 1 cada 28 días.

Vinorelbine 75 mg/ m² día 1 o, 25 mg/m² día 1, 8, 15 cada 21 días.

Realizar 4 ciclos adyuvantes.

Cisplatino – Vinorelbine

Cisplatino 75 mg/m² día 1 cada 21 días

Vinorelbine 25/m² días 1 y 8 cada 21 días

Realiza 4 ciclos adyuvantes

En el caso de los carcinomas neuroendocrinos de células grandes, la recomendación es Cisplatino + Etopósido (Ver células pequeñas)

Esquemas opcionales (menor evidencia)

Carboplatino-Paclitaxel

Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m²

Realizar 4 ciclos

Adenocarcinomas:

Cisplatino-Pemetrexed

Cisplatino 75 mg/m² día 1q cada 21 días o Carboplatino AUC 6-5 cada 21 días (pts no candidatos a Cisplatino)

Pemetrexed 500 mg/m² día 1 cada 21 días

Carcinoma escamoso:

Cisplatino- Gemcitabina

Cisplatino 75 mg/m² día 1, cada 21 días o Carboplatino AUC 6-5 cada 21 días

Gemcitabina 1000–1250 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días

En caso de márgenes positivos, considerar el agregado de radioterapia local, si no es reoperable.

Neoadyuvancia/Inducción/Definitiva

Este es el subgrupo de pacientes, potencialmente curables, donde el rol del comité de tumores, de un centro especializado, es clave.

Intentando transformar en quirúrgicos a los pacientes inoperables y/o mejorando las condiciones del control local y supervivencia para los pacientes con cánceres localmente avanzados (estadio III).

Las opciones son múltiples y dependen en parte de las experiencias de los grupos tratantes, algunos prefieren realizar la inducción sólo con quimioterapia mientras que otros grupos lo realizan con CRT.

Considerar que la CRT incrementa la incidencia de fistulas bronquiales en pacientes candidatos a neumonectomía, por lo que puede plantearse el uso de QTP sola y posterior rescate o en su defecto el agregado posterior de RTP.

En aquellos pacientes con enfermedad irreseccable, se utilizan esquemas de CRT definitiva, si se obtiene enfermedad estable o respuesta, se aconseja utilizar Durvalumab de mantenimiento (ver cuadro).

En pacientes con enfermedad irreseccable, tratados con quimiorradioterapia, que no alcanzan la respuesta completa y son portadores de mutaciones drivers, se puede plantear tratar la persistencia, dada la mayor agresividad de este grupo. Pero esta indicación debe ser considerada en cada caso en particular ya que el tratamiento de “mantenimiento” con estos agentes no cuenta con el apoyo bibliográfico necesario.

Neoadyuvancia/Inducción/Definitiva

Pacientes con estadio IIIa (N2 +) potencialmente resecables (según evaluación multidisciplinaria).

Esquemas sugeridos

Carboplatino AUC 5 o Cisplatino 75 mg/m² y Pemetrexed 500 mg/m² día 1 cada 21 días por 4 ciclos (3 ciclos en caso de elegir Cisplatino), Sólo para histología no escamosa.

Algunos prefieren realizar 3 ciclos de Cisplatino/Pemetrexed concurrente, y luego 4 adicionales de consolidación con Pemetrexed, acorde al estudio PROCLAIM)

Si hay enfermedad residual, puede continuar con pemetrexed de mantenimiento.

Carboplatino AUC 2 EV Semanal y Paclitaxel 45 mg/m² EV Semanal. Concurrente con RDT.

Considerar 2 ciclos de consolidación a dosis sistémicas con ambos agentes

Cisplatino 50 mg/m² EV día 1, 8, 29 y 36 + Etopósido 50 mg/m² EV día 1 a 5 y día 29 a 33

Concurrente con RTP torácica.

En algunos pacientes se puede considerar realizar 2 ciclos adicionales de cisplatino etopósido luego de finalizado el tratamiento combinado.

Alternativa: Cisplatino 40 mg/m² EV semanal.

Se puede considerar el uso de 2 ciclos previos de Carboplatino AUC 6 EV – Paclitaxel 175 mg/m² EV día 1 cada 21 días por 2 ciclos seguido de quimiorradioterapia.

En pacientes con PS igual o superior a 2 o comorbilidades, la RT sola o el tratamiento secuencial es una opción válida.

Mantenimiento luego de alcanzada respuesta y/o estabilidad en estadio III irresecable con CRT

Luego de QT (Platino o derivados) + RDT sin progresión: Durbalumab 10 mg/kg cada 2 semanas por un año.

Enfermedad metastásica

Como ya se ha comentado, todo paciente con diagnóstico de carcinoma de pulmón no células pequeñas, que va a recibir tratamiento por enfermedad metastásica debe ser estudiado desde el punto de vista molecular. A todos debe solicitarse PD-L1.

En los carcinomas no escamosos, siempre debe realizarse estudio de la mutación del EGFR, translocación ALK, ROS1, mutación de BRAF.

En los pacientes con carcinomas epidermoides, no tabaquistas o poco tabaquistas, histologías mixtas o sospecha de muestra no representativa, se sugiere al menos realizar evaluación de mutación del EGFR y translocación de ALK, ROS1.

Translocación ALK

Primera línea

Recomendado: **Alectinib** 600 mg cada 12 hs

Crizotinib 250 mg cada 12 horas

Segunda línea

Progresados a Crizotinib

Ceritinib 750 mg/día continuo

Alectinib 600 mg cada 12 hs

Brigatinib 90 – 180 mg/día

Progresado a Alectinib

Lorlatinib 100 mg

Brigatinib 90 – 180 mg/día

Tercera línea

Progresados a 2 inhibidores ALK

Lorlatinib 100 mg

Translocación Ros -1

Crizotinib 250 mg cada 12 horas

Considerar acceso expandido a Entrectinib 600 mg/día (Chequear disponibilidad)

Mutación EGFR

Primera línea

Delección del exón 19 o mutación L858R del exón 21 (sensibles).

Opciones preferenciales:

Osimertinib 80 mg/día

Dacomitinib 45 mg/día

Otras opciones

Afatinib 40 mg /día (De no contar con inhibidores de 3 generación, se prefiere en mutación del exón 19 y en mutaciones infrecuentes del EGFR)

Erlotinib 150 mg /día

Gefitinib 250 mg /día

Mutación T790m de Novo:

Osimertinib 80 mg/Día

Segundas y terceras líneas

A la progresión a inhibidores de tirosina kinasa de primera y segunda generación, evaluar mutaciones de resistencia (mutación T790m en biopsia líquida o tejido), de ser positiva:

Osimertinib 80 mg/día

No se debe utilizar Inhibidores de Tirosina Quinasa del EGFR sin contar con el estudio molecular

Mutación de BRAF + V600

Dabrafenib 150 mg cada 12 hs con **Trametinib** 2mg día. Hasta toxicidad o progresión.

En la actualidad, en la medida de que los estudios de secuenciación masiva, se realizan con más frecuencia existen otras mutaciones/translocaciones que se asocian con respuestas favorables, ej: mutación/amplificación de MET y tratamiento con crizotinib, translocación de

NTRK y Larotrectinib/entrectinib que aún son patrimonio de la investigación/uso compasivo (otros: inhibidores de translocación RET o mutación HER2 exón 20).

Expresión de PD-L1

Primera línea (sin mutaciones drivers conocidas)

Asociación de quimioterapia esquemas descritos de platinos + Pemetrexed o Paclitaxel/nab-paclitaxel + Inmunoterapia, independientemente del PDL1-TPS (opciones):

Pembrolizumab 200 mg EV cada 21 días (ambas histologías), se ha aprobado la dosis 400 mg cada 6 semanas.

Quimioterapia + inmunoterapia
Histologías no escamosas: Pembrolizumab 200 mg + Pemetrexed 500 mg/m ² + Carboplatino AUC 5
Histología escamosa: Pembrolizumab 200 mg + Paclitaxel o Docetaxel + Platino

Quimioterapia + inmunoterapia + anti-angiogénicos
Atezolizumab 1200 mg EV + Carboplatino AUC 6 EV + Paclitaxel 175/200 mg/ m ² EV Bevacizumab 15 mg/ Kg EV cada 21 días* * Puede utilizarse también en pacientes con PD-L1 negativo Solo en adenocarcinomas

Sobreexpresión de PD-L1 (≥50%)

Pembrolizumab 200 mg EV cada 21 días o 400 mg cada 42 días monodroga

Combinación de QTP e inmunoterapia según situación clínica.

PEMBROLIZUMAB MÁS QUIMIOTERAPIA (PREFERENCIAL)

Quimioterapia. Esquemas sugeridos
Carboplatino AUC 5 – Pemetrexed 500 mg/m ² EV día 1 cada 21 días.
Carboplatino AUC 6 día 1 – Nab-Paclitaxel 100 mg/m ² EV día 1, 8 y 15 cada 21 días.

Carboplatino AUC 6 – **Paclitaxel** 175-200 mg/m² día 1 EV cada 21 días.

Carboplatino AUC 6 día 1 – **Gemcitabine** 1,000 mg/m² EV día 1,8,15 cada 28 días (preferentemente en escamosos).

Cisplatino 75 mg/m² día 1 – **Gemcitabine** 1,250 mg/m² EV día 1 y 8 cada 21 días (preferible en escamosos).

Cisplatino 75 mg/m² – **Docetaxel** 75 mg/m² día 1 EV cada 21 días.

Cisplatino 100 mg/m² día 1 – **Vinorelbine** 25 mg/m² EV día 1, 8, 15, 22 cada 28 días.

Evaluar agregado de bevacizumab en pacientes sin contraindicaciones (tumores escamosos, antecedente de hemoptisis, anticoagulados o con metástasis en SNC no controladas)

Carboplatino-Paclitaxel x 6 ciclos + **Bevacizumab** 15 mg/kg EV cada 21 días hasta progresión.

Carboplatino-Pemetrexed x 6 ciclos + **Bevacizumab** 15 mg/m² EV cada 21 días hasta progresión.

En pacientes ancianos o en PS2 se puede considerar usar esquemas sin platinos.

Gemcitabine 900-1000 mg/m² día 1,8,15- **Vinorelbine** 25 mg/m² EV día 1,8,15 cada 28 días.

Paclitaxel 200 mg/m² día 1 – **Gemcitabine** 1,000 mg/m² EV día 1 y 8 cada 21 días.

Pemetrexed 500 mg/m² EV cada 21 días

Mantenimiento. Opciones:

Pemetrexed 500 mg/m² EV cada 21 días (en pacientes que realizaron 1 línea con platino-pemetrexed, menos recomendado en platino con taxanos o gemcitabine).

Bevacizumab 15 mg/kg EV cada 21 días (en pacientes que realizaron 1 línea con platino y taxano más bevacizumab).

Segunda y tercera línea

Debe considerarse el Performance, dado que el mismo es el principal predictor de beneficio con la segundas y terceras líneas de tratamiento sistémico.

Pueden efectuar inhibidores del Checkpoint:

Nivolumab 240 mg EV cada 15 días.

Pembrolizumab 200 mg EV cada 21 días. (TPS ≥ 1)

Atezomizumab 1200 mg EV cada 21 días

Para utilizar Pembrolizumab se necesita porcentaje de expresión de PD-1 ≥1%, no así para Nivolumab, ni para Atezolizumab.

Los pacientes con alteraciones genómicas (EGFr/ALK) progresados a sus respectivos inhibidores o intolerancia severa pueden ser tratados con Atezolizumab asociado a quimioterapia y Bevacizumab.

Otras opciones: **Pemetrexed** 500 EV mg/m² cada 21 días.

Docetaxel 75 mg/m² EV cada 21 días.

Gemcitabine 1,000 mg/m² EV día 1,8 y 15 cada 28 días.

Vinorelbine 30 mg/m² semanal por vía endovenosa (se puede realizar por vía oral iniciando a dosis de 60 mg/m² semanal, y si hay buena tolerancia aumentar la dosis a 80 mg/m²).

Docetaxel 75 mg/m² EV día 1 cada 21 días + **Nindetanib** 200 mg vía oral, dos veces al día, día 2 a 21 (de elección en adenocarcinomas que hayan progresado dentro de los 9 meses de haber iniciado una 1º línea con platino).

En pacientes progresados a primera línea en base a Cisplatino puede utilizarse la asociación de **Ramucirumab** 10 mg/Kg con **docetaxel** 75 mg/m² EV cada 21 días. (ambas histologías)

Carcinoma epidermoide (Algunas consideraciones particulares)

El uso de la inmunoterapia en este tipo histológico mantiene las consideraciones generales antes descritas.

Primera línea avanzado

Carboplatino AUC 6 EV día 1 – **Gemcitabine** 1,000 mg/m² EV día 1,8,15 cada 28 días.

Cisplatino 75 EV mg/m² día 1 – **Gemcitabine** 1,250 mg/m² EV día 1 y 8 cada 21 días.

Cisplatino 75 mg/m² – **Docetaxel** 75 mg/m² EV día 1 cada 21 días.

Carboplatino AUC 6 día 1 – **Paclitaxel** 175-200 mg/m² EV día 1 cada 21 días.

Carboplatino AUC 6 día 1 – **Nab-Paclitaxel** 100 mg/m² EV día 1, 8 y 15 cada 21 días.

Combinación de estos esquemas con Anti PD-1/ PD L1

En pacientes con mutaciones EGFR (Ver, Pacientes con EGFr mutado)

Segunda o más líneas. Opciones

Los pacientes que no recibieron inmunoterapia en primera línea pueden recibirla en segunda .

Nivolumab 240 mg cada 15 días.

Pembrolizumab 200 mg cada 21 días. (TPS ≥ 1)

Atezomizumab 1200 mg cada 21 días

Para utilizar Pembrolizumab se necesita porcentaje de expresión de PD-1 ≥ 1 %, no así para Nivolumab, ni para Atezolizumab

Docetaxel 75 mg/m² EV cada 21 días.

Gemcitabine 1,000 mg/m² EV día 1, 8 y 15 cada 28 días.

Vinorelbine 30 mg/m² EV semanal (VO 60 mg/m² semanal, con buena tolerancia aumentar a 80 mg/m²).

Bibliografía

- Sundstrom S. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5-years of follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-72.
- Fried DB. Systematic review evaluating the time of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837-45.
- Auperin A. Prophylactic cranial irradiation for patients with limited-stage small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476-84.
- Bryan J, Schneider, Ashish Saxena, and Robert J. Downey. Surgery for Early-Stage Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:1132-1139.
- Hanna N. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage-disease-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:663-7.
- Slotman B. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *NEJM*. 2007;357:664-72.
- Le Chevalier T. Long term results of the International adjuvant lung cancer trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small-cell-lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008;26:s7507.
- Douillard JY. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected (stage I-III) non-small- cell lung cancer (NSCLC) patients—Final results after 70-month median follow-up, On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialists Association. *J Clin Oncol* 2005;23:s624.
- Winton T. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
- Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-1812.
- Curran WJ. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small-cell-lung-cancer: a randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-60.
- Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung cancer* 2015;87:232-240.
- Raedler, L. A. (2015). Zykadia (Ceritinib) Approved for Patients with Crizotinib-Resistant ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *American Health & Drug Benefits*, 8(Spec Feature), 163–166
- Rosell R. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell-lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
- Zhou C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell-lung-cancer (OPTIMAL): a multicentre, openlabel, randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.
- Mok T. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- Maemondo M. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell-lung-cancer with mutated EGFR. *N Eng J Med* 2010;362:2380-8.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-3334
- Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status. *Lung Cancer* 2010;68:198-203
- Becker K, Xu Y. Management of tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer with EGFR mutation. *World J Clin Oncol* 2014;5:560-567
- Martin Reck, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833

- T. S. Mok, Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer (AURA-3), 10.1056/NEJMoa1612674
- Schiller JH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346:92-98.
- Gronberg H. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell-lung-cancer. J Clin Oncol 2009;27:3217-24.
- Kosmidis PA. Paclitaxel and gemcitabine versus paclitaxel and vinorelbine in patients with advanced non-small-cell-lung-cancer: A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 2011;22:827-34.
- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13:247-255
- Martin Reck, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double blind, randomized controlled trial. Lancet oncol. 2014 Feb;15(2):143-55. Epub 2014 Jan 9.
- Borghai H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 057). N Engl J Med 2015;373:1627-1639
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 017). N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
- Roy S Herbst, Paul Bass, Dong-Wan Kim et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
- Shepherd FA. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell-lung-cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. JCO 2000;18:2095-103.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. J Thorac Oncol 2018; 13: 323–358.
- Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition, 1–241.

Mesotelioma

Introducción

Es una neoplasia poco frecuente originada en las células mesoteliales, siendo la pleura su localización más habitual, y en un 10% de los casos se localiza a nivel peritoneal o pelviano. Se diagnostica usualmente en la quinta década, con predominio en el sexo masculino, principalmente relacionado con la exposición al asbesto. La disnea y el dolor torácico son los dos síntomas más frecuentes en la presentación. El diagnóstico histológico no siempre es sencillo por lo que el patólogo tiene que estar entrenado y contar con paneles de inmunohistoquímica para su diagnóstico. La Tomografía es un buen método para evaluar su extensión, el PET FDG agrega datos sobre diseminación intratorácica y a distancia, y la mediastinoscopia es útil en aquellos casos en que se discute cirugía radical.

Estatificación
<p>Tumor primario (T)</p> <p>T1: Limitado a la pleura parietal ipsilateral, con o sin, compromiso de la pleura visceral, mediastinal o diafragmática</p>

T2: afección de ambas hojas pleurales (pleura parietal, mediastinal, diafragmática y visceral) con al menos, una de las siguientes características: infiltración del diafragma o afectación pulmonar.
 T3: Tumor localmente avanzado, potencialmente resecable, compromiso de todas las superficies pleurales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral), con al menos una de las siguientes características: compromiso de la fascia endotorácica, extensión a la grasa mediastinal, extensión a la pared torácica resecable y ausencia de compromiso transmural del pericardio.
 T4: Tumor localmente avanzado, irresecable, compromiso de todas las superficies de la pleura ipsilateral (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral), con al menos una de las siguientes características: extensión difusa o multifocal de la pared torácica, con o sin osteolisis costal, extensión transdiafragmática o a la pleura contralateral, infiltración de órganos mediastinales, columna, superficie interna del pericardio y/o miocardio.

Nódulos linfáticos (N)

N0 sin compromiso ganglionar

N1 afectación de ganglios broncopulmonares, hiliares, mediastinales ipsilaterales

N2 metástasis ganglionares mediastinales contralaterales o supraclaviculares

Metástasis a distancia (M)

M0 sin metástasis a distancia

M1 con metástasis a distancia

Estadios
E I A (T1N0M0)
E I B (T2-3 N0M0)
E II (T1-2 N1M0)
E IIIa (T3N1M0)
E IIIb (T1-3N2M0 o T4N1-2M0)
E IV (Cualquier T Cualquier N M1)

Tratamiento

Los pacientes pueden acceder a procedimientos quirúrgicos como pleuroneumectomía, decorticaciones, o resecciones locales en los mesoteliomas localizados, o localmente avanzados, y sin dudas deben ser evaluado en el marco multidisciplinario (Plantear mediastinoscopia).

La afectación hilar homolateral constituye un factor de muy mal pronóstico, pero no contraindicaría la pleuroneumectomía.

El rol del tratamiento adyuvante continúa siendo una indicación basada en recomendación de expertos, y el esquema utilizado es el mismo que en primera línea de enfermedad avanzada.

Quimioterapia en Mesotelioma
Primera línea (Adyuvante y avanzado)
<p>Cisplatino 75 mg/m² día 1 + Pemetrexed 500 mg/m² día 1 EV cada 21 días x 6 ciclos Carboplatino AUC 5-6 día 1 + Pemetrexed 500 mg/m² día 1 EV cada 21 días , en pacientes no elegibles para Cisplatino. Existe evidencia de la asociación de quimioterapia con Bevacizumab, en primera línea enfermedad avanzada con escaso impacto en supervivencia.</p>
Segunda línea

Cisplatino 75 mg/m² día 1 y **Pemetrexed** 500 mg/m² EV día 1 cada 21 días
Carboplatino AUC 6 mg/m² día 1 y **Pemetrexed** 500 mg/m² EV día 1 cada 21 días
Cisplatino o **carboplatino** y **Gemcitabina** 1000 g/m² EV día 1 y 8 cada 21 días
Gemcitabina 1000 g/m² día 1 y 8 EV cada 21 días monodroga
Vinorelbina 30 mg/m² día 1 y 8 EV cada 21 días puede considerarse el uso de **Vinorelbina oral** (60 mg/m² semanal, no se debe exceder los 120 mg por semana)
Carboplatino y Paclitaxel asociado a RTP

Cuando se elige el esquema de segunda línea, se sugiere tener en cuenta el intervalo de tiempo desde el último tratamiento sistémico (primera línea o adyuvancia). Si han pasado ≥ 6 meses debe considerarse el uso de esquemas de combinación con cisplatino/carboplatino. Si el intervalo a la recaída es < 6 meses, se sugiere la monoterapia.

En las guías de la NCCN la inmunoterapia es una opción

Radioterapia: Puede administrarse en un entorno adyuvante después de la cirugía o quimioterapia para reducir la tasa de fracaso local, y también asociada a quimioterapia como tratamiento único en pacientes irreseccables, considerando las restricciones estrictas para evitar la toxicidad en los órganos vecinos. Otra indicación frecuente es para paliación del dolor relacionado con el crecimiento del tumor.

Bibliografía

- Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute
- Abdel-Rahman O. Global trends in mortality from malignant mesothelioma; analysis of WHO mortality database (1994-2013). Clin Respir J 2018;12(6):2090-2100
- Carbone M, Kanodia S, Chao A, et al. Consensus report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. J Thorac Oncol 2016;11:1246-1262
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, 3rd, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;JCO2017766394.
- Armato SG, 3rd, Coolen J, Nowak AK, et al. Imaging in pleural mesothelioma: A review of the 12th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. Lung Cancer 2015;90:148-154.
- Armato SG, 3rd, Labby ZE, Coolen J, et al. Imaging in pleural mesothelioma: a review of the 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. Lung Cancer 2013;82:190-196
- Panou V, Vyberg M, Weinreich UM, et al. The established and future biomarkers of malignant pleural mesothelioma. Cancer Treat Rev 2015;41:486-495
- Chapel DB, Churg A, Santoni-Rugiu E, et al. Molecular pathways and diagnosis in malignant mesothelioma: A review of the 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. Lung Cancer 2019;127:69-75
- Dacic S, Butnor KJ, Baker TP, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with malignant pleural mesothelioma. Based on AJCC/UICC TNM, 8th edition. Protocol web posting date: June 2017: Collage of American Pathologists; 2017
- Shaikh F, Zauderer MG, von Reibnitz D, et al. Improved outcomes with modern lung-sparing trimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2017;12:993-1000
- Nguyen NC, Tran I, Hueser CN, et al. F-18 FDG PET/CT characterization of talc pleurodesis-induced pleural changes over time: a retrospective study. Clin Nucl Med 2009;34:886-890

Tumores de Timo

Introducción

Las neoplasias tímicas constituyen un grupo heterogéneo de tumores originados en dicha estructura. Frecuentemente son hallazgos en radiografías de tórax, o consultan por manifestaciones paraneoplásicas (Miastenia, aplasia roja, etc.) o síntomas torácicos inespecíficos. La clasificación histológica de la OMS incluye un extenso número de variedades histológicas. La evidencia que sustenta las recomendaciones de tratamiento son escasas, y se basan principalmente en serie de casos y opinión de expertos. La biopsia antes del tratamiento no suele ser necesaria si el diagnóstico de tumor epitelial tímico es altamente sospechoso y se puede lograr una resección quirúrgica completa. Si se requiere biopsia (compleja interpretación), los abordajes pueden consistir en biopsia percutánea con aguja gruesa o biopsia quirúrgica incisional a través de mediastinotomía o minitoracotomía. No se recomienda la aspiración con aguja fina. Analizaremos los tumores tímicos malignos de origen epitelial.

Estadificación

Aunque existan diversos sistemas de estadificación, la clasificación de Masaoka es la más utilizada en los timomas y carcinomas tímicos.

Estadificación clínica Masaoka-Koga modificada

I: Completamente encapsulado macroscópica y microscópicamente
 IIA: Invasión microscópica transcapsular
 IIB: Invasión macroscópica del tejido adiposo o groseramente adherida a él, pero que no compromete la pleura mediastínica o pericardio
 IIIA: Sin invasión de grandes vasos
 IIIB: Con invasión de grandes vasos
 IVA: Diseminación pleural o pericárdica
 IVB: Metástasis a distancia vía hematogena y/o linfática.

TNM 8ª edición AJCC

Tumor primario (T)
 TX: tumor primario no evaluado
 T0: sin evidencia de tumor primario
 T1a: sin compromiso de pleura mediastínica
 T1b: extensión a la pleura mediastínica
 T2: extensión al pericardio
 T3: infiltración del pulmón, vena braquicéfala, vena cava superior, pared torácica, nervio frénico, vasos pulmonares hiliares (extra-pericárdicos)
 T4: con compromiso de aorta, vasos del arco, arteria pulmonar principal, miocardio, tráquea o esófago

Nódulos linfáticos (N)
 NX: ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
 N0: sin afección ganglionar linfática
 N1: metástasis en ganglios linfáticos anteriores (peri-tímicos)
 N2: metástasis en ganglios linfáticos intratorácicos profundos o cervicales

Metástasis a distancia (M)
 M0: sin evidencia de enfermedad metastásica
 M1a: nódulo pleural o pericárdico aislado
 M1b: Metástasis intrapulmonar o a distancia.

Agrupación TNM simplificado

I: T1N0M0
II: T2N0M0
IIIa: T3N0M0
IIIb: T4N0M0
IVa: cualquier T, N1M0, N0/1,M1a
IVb: cualquier T, N2M0-1a, N,M1b.

Tratamiento

Estadio I: Se recomienda la escisión quirúrgica completa. No hay beneficio con la RT adyuvante en tumores no invasores. En pacientes que presentan factores de riesgo (invasión de la pleura/grasa mediastinal, tumor primario grande, margen quirúrgico positivo) se aconseja RTP post-operatoria.

Estadio II-III: Luego de cirugía, se aconseja RTP postoperatoria .

Estadio IVA: Debe efectuarse en caso de ser posible la resección completa. Puede indicarse RTP en carácter paliativo o con intención curativa en pacientes oligo-metastásicos muy seleccionados, con o sin resección.

En el caso de los pacientes con Timomas en estadios III y IV o estadios más tempranos recaídos, debe considerarse la utilización de QTP adyuvante con o sin radioterapia, luego del rescate quirúrgico. Otra estrategia es realizar tratamiento neoadyuvante con QTP con o sin RTP. En los pacientes inoperables se suele indicar tratamiento con radioterapia definitiva y quimioterapia asociada.

Los esquemas de quimioterapia a utilizar suelen ser semejantes a los del carcinoma tímico (Ver esquemas de quimioterapia en carcinomas Tímicos) o cisplatino monodroga.

Carcinoma Tímico

Estadio I-III: Debido al mayor riesgo de recaída local, en comparación con el timoma, se aconseja RTP post-operatoria. Ante la presencia de márgenes positivos o enfermedad residual, se sugiere agregar QTP.

En pacientes inoperables, se pueden utilizar 2 estrategias: RTP concurrente con QTP (cisplatino-etopósido) o QTP de inducción con esquema CAP para evaluar respuesta. Posteriormente se sugiere RTP secuencial o post operatoria.

Estadio IV: Se utiliza RTP paliativa para control del dolor y QTP sistémica.

Tratamiento de quimioterapia

Quimioterapia adyuvante/neoadyuvante

La QTP postoperatoria puede considerarse una opción en los carcinomas tímicos en estadio II/III/IV, especialmente si no se administra como tratamiento de inducción.

Quimioterapia definitiva

La QTP debe ofrecerse como tratamiento de modalidad única en pacientes avanzados, no resecables, no irradiables o metastásicos (estadio IVB).

Se indican tratamientos combinados, basados en Cisplatino.

La combinación de carboplatino y paclitaxel es una opción para el carcinoma tímico.

Los esquemas más utilizados son:

CAP: Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1 + Doxorrubicina 50 mg/m² día 1 + Cisplatino 50 mg/m² día 1 EV cada 21 días

PE: Cisplatino 60 mg/m² día 1 + Etopósido 120 mg/m² día 1-3 EV cada 21 días

CAP con Prednisona: Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1 + Doxorrubicina 20 mg/m² día 1-3 + Cisplatino 30 mg/m² EV día 1-3 + Prednisona 100 mg VO día 1-5 cada 21 días.

Carboplatino-Paclitaxel: Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 225 mg/m² EV cada 21 días

Recurrencias

Las recidivas de los tumores epiteliales tímicos se deben tratar según la misma estrategia que los tumores recién diagnosticados. Se recomienda la resección completa de las lesiones recurrentes, cuando sea posible.

Los regímenes preferidos para tratamiento de segunda línea incluyen carboplatino + paclitaxel, platino más etopósido y capecitabina más gemcitabina. Otras opciones son pemetrexed y etopósido oral.

En pacientes con timoma con diferenciación neuroendocrina octreoscan-positivo que no son elegibles para recibir QTP adicional, el octreotide solo o con prednisona puede representar una opción valiosa.

Terapia Sistémica de Segunda línea

Se pueden utilizar los siguientes esquemas:

Esquemas de segunda línea:

Pemetrexed 500 mg/m² cada 21 días EV

Gemcitabina 1000 mg/m² EV día 1 y 8 +/- Capecitabina 650 mg/m² VO cada 12 hs día 1-14 cada 21 días

SI octreoscan (+) (Neuroendocrinos):

Octreotida 0.5 mg SC 3 veces por día.

Lanreotida 30 mg IM + Prednisona 0.6-1 mg/Kg/día cada 28 días

Cuando son productores de ACTH se plantea el uso de inhibidores de aromatasa o suprarrenalectomía bilateral

Uso no aprobado: Investigacional o uso compasivo

Sunitinib 50 mg vía oral durante 4 semanas y 2 de descanso

La QTP se plantea de acuerdo al grado histológico y el Ki 67. (ver TNE)

Bibliografía

- Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D et al. Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the 2 European Society of Thoracic Surgeons database. Eur J Cardiothorac Surg 2014; 46: 361–368.
- Omasa M, Date H, Sozu T et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: The Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. Cancer 2015; 121:1008–1016.
- Kojima Y, Ito H, Hasegawa S et al. Resected invasive thymoma with multiple endocrine neoplasia type 1. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54: 171–173.
- Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. Int J Cancer 2003; 105: 546–551
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymic malignancies. V.1.2018. www.nccn.org (7 July 2015, date last accessed).

- Evans AG, French CA, Cameron MJ et al. Pathologic characteristics of NUT midline carcinoma arising in the mediastinum. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1222–1227.
- Ackman JB, Verzosa S, Kovach AE et al. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? *Eur J Radiol* 2015; 84: 524–533.
- Priola AM, Priola SM, Ciccone G et al. Differentiation of rebound and lymphoid Thymic hyperplasia from anterior mediastinal tumors with dual-echo chemical-shift MR imaging in adulthood: reliability of the chemical-shift ratio and signal intensity index. *Radiology* 2015; 274: 238–249.
- Henschke CI, Lee IJ, Wu N et al. CT screening for lung cancer: prevalence and incidence of mediastinal masses. *Radiology* 2006; 239: 586–590.
- Kaira K, Endo M, Abe M et al. Biologic correlation of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy- glucose uptake on positron emission tomography in thymic epithelial tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3746–3753.
- Marchevsky A, Marx A, Ströbel P et al. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 3): S1724–S1729.
- Wang H, Sima CS, Beasley MB et al. Classification of thymic epithelial neoplasms is still a challenge to thoracic pathologists: a reproducibility study using digital microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 658–663.
- Den Bakker MA, Roden AC, Marx A, Marino M. Histologic classification of thymoma: a practical guide for routine cases. *J Thorac Oncol* 2014; 9(Suppl 2): S125–S130.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485–2492.
- Koga K, Matsuno Y, Noguchi M et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and noninvasive thymoma. *Pathol Int* 1994; 44: 359–367.
- Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K et al. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 3): S1710–S1716.
- Detterbeck F. Towards a TNM based prognostic classification for thymic tumours. *J Thorac Oncol* 2013; 8(Suppl 2): S68 (abst. MS16.2).
- Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 3): S1698–S1704.
- Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification System for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9(Suppl 2): S65–S72.

4. Tumores del tracto digestivo superior

Cáncer de esófago

Introducción

El cáncer de esófago representa el octavo cáncer en el mundo. Más frecuente en hombres. Su incidencia aumenta con la edad, alcanzando un máximo en la séptima década de vida. Se diagnostica frecuentemente en estadio avanzado, y la supervivencia a largo plazo rara vez supera el 20%.

Tiene dos subtipos histológicos principales: el carcinoma de células escamosas de esófago (SCC) y el adenocarcinoma de esófago (AC) con distintas implicancias al momento de planear la estrategia terapéutica. Los principales factores de riesgo para el carcinoma escamoso son el tabaquismo y el consumo de alcohol, en cambio, el adenocarcinoma se asocia con la enfermedad por reflujo gastroesofágico y obesidad.

La evaluación endoscópica y por imágenes es muy importante.

La ecoendoscopia para lesiones tempranas, la video endoscopia con biopsia para acceder al diagnóstico y conocer extensión local de la lesión, la Tomografía computada con o sin técnica de neutro o Hidrotomografía permiten evaluar morfológicamente la lesión y ayudan a planear la estrategia terapéutica. En algunos casos el PET FDG puede aportar información valiosa para la estadificación y planear la estrategia.

Estudios moleculares pueden aportar variables pronósticas y principalmente predicativas como son: Her 2, Inestabilidad microsatelital y expresión de PD L1, útiles en el momento de definir terapéutica en estadios avanzados.

Estadificación TNM 8° edición

Tumor primario (T)

Tis: carcinoma in situ, displasia de alto grado (DAG)

T1 invasión de la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa

T2 invasión de la muscular propia

T3 invasión de la adventicia

T4 Invasión de estructuras adyacentes

T4a invasión de estructuras adyacentes como pleura, pericardio o diafragma (resecable)

T4b invasión de estructuras adyacentes como la aorta, columna vertebral o tráquea (irresecable)

Nódulos linfáticos (N)

N0 sin ganglios comprometidos

N1 uno o dos ganglios regionales comprometidos

N2 tres a seis ganglios regionales comprometidos

N3 siete o más ganglios regionales comprometidos

Metástasis a distancia (M)

M0 ausencia de metástasis

M1 metástasis a distancia

Grupos de estadificación

Carcinoma epidermoide de esófago

Estadio 0 Tis N0 M0

Estadio I T1 N0-1 M0

Estadio II T2 N0-1 M0 o T3 N0 M0
Estadio III T3 N1 M0 o T1-3 N2 M0
Estadio IVa T4 N0-2 M0 o cualquier T N3M0
Estadio IVb cualquier T cualquier N M1

Adenocarcinoma de la unión esofagogástrica

Estadio 0 Tis N0 M0
Estadio I T1 N0 M0
Estadio IIA T1 N1 M0
Estadio IIB T2 N0 M0
Estadio III T2 N1 M0 o T3 T4a N0-1 M0
Estadio IVa T1-4a N2 M0 o T4b N0-2 M0 o cualquier T N3 M0
Estadio IVb cualquier T cualquier N M1

Grado histológico

Gx: Grado no evaluable
G1 Bien diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3 Pobremente diferenciado

Tratamiento

Antes de realizar tratamiento en estos pacientes es muy importante destacar el beneficio de discutirlo en comité de tumores multidisciplinario, con equipos entrenados e imágenes adecuadas para su manejo.

Enfermedad limitada (cTis-T2 cN0 M0)

Para Tis y T1a: la resección endoscópica de la mucosa (EMR) y la disección endoscópica de la submucosa (ESD) se consideran técnicas eficaces, con tasas de curación similares a la cirugía convencional.

En **tumores T1b-T2** la cirugía es el tratamiento de elección, esofagectomía radical. Para pacientes inoperables o no dispuestos a someterse a una cirugía, la opción es la quimiorradioterapia (será desarrollado en tumores localmente avanzados), si bien se considera que la cirugía es la mejor opción terapéutica.

En el caso de pacientes operados por tumores tempranos, en los que se detecta afectación ganglionar (Estadificación incorrecta o sub-estadificación), pueden implementarse tratamientos post operatorios con CRT o quimioterapia según sea el caso, utilizando estrategias similares al cáncer gástrico, con menos apoyo de la literatura, pero avalada por la opinión de expertos. Esto pone en evidencia el valor de la discusión multidisciplinaria, reduciendo al máximo los pacientes sub-estadificados.

Enfermedad localmente avanzada (cT3 – T4 o cN1-3 M0)

El tratamiento preoperatorio es la indicación de CRT, con el esquema CROSS, basado en Carboplatino-Paclitaxel y RT concurrente seguido por cirugía (ver esquema más adelante). Otra alternativa es CRT con Cisplatino-5-FU o Folfox, este último con mejor perfil de toxicidad.

En pacientes con elevado riesgo quirúrgico (Situación frecuente), que presentan respuesta completa al tratamiento de CRT, (en casos seleccionados), pueden ser consideradas la observación, aunque en estos casos la dosis de radioterapia idealmente debería ser superior a la utilizada en el esquema CROSS, modificando el concepto de tratamiento preoperatorio a quimio radioterapia definitiva.

Es importante destacar que en la evaluación de respuesta, tanto la endoscopia como la tomografía, tiene riesgo de subestimar/sobrestimar la misma. Por lo que se sugiere que el paciente sea siempre remitido a cirugía, excepto en el caso de enfermedad metastásica. Por lo general, en los respondedores completos existen controversias sobre el beneficio de la cirugía, particularmente en el caso de los carcinomas epidermoides, se debe realizar un balance riesgo/ beneficio y discutirse con el paciente entre la cirugía y la vigilancia estrecha.

CROSS:

Carboplatino AUC 2 + Paclitaxel 50 mg/m² EV semanal, durante la radioterapia neoadyuvante

Cisplatino-Fluorouracilo:

Cisplatino 75 mg/m² día 1 + Fluorouracilo 1000 mg/m² EV día 1-4 cada 28 días

Aquellos pacientes que luego de tratamiento de CRT preoperatorio, presentan enfermedad residual, constituyen hoy un terreno incierto, ya que la evidencia no avalaría el tratamiento post operatorio, y en general la indicación del mismo se fundamenta en opinión de expertos.

Manejo de avanzado / metastásico enfermedad (M1)

El objetivo del tratamiento es la paliación de síntomas y la prolongación de la supervivencia. La quimioterapia está indicada en pacientes con buen PS. Los esquemas más utilizados varían de acuerdo al PS y también al tipo histológico, la mayor parte de los cuales son similares a los utilizados en cáncer gástrico.

Cisplatino-Fluorouracilo

Cisplatino 75 mg/m² día 1 + Fluorouracilo 1000 mg/m² EV día 1-4 cada 28 días

Folfox 6 modificado o sus variantes:

Oxaliplatino 85 mg/m² + Fluorouracilo Bolo 400mg/m² + Leucovorina Bolo 400mg/m² + Fluorouracilo 2400 IC 46 hs

Capox:

Capecitabina 1000 mg/m² VO cada 12 horas día 1-14 + Oxaliplatino 130 mg/m² EV día 1 cada 21 días

Otros esquemas: Ver Esquemas Cáncer Gástrico metastásico

En pacientes que han progresado luego de la primera línea de tratamiento o post-adyuvancia o neoadyuvancia, pueden ser tratados con esquemas de monodrogas o combinación, considerando el intervalo a la recaída, el PS y los esquemas que efectuó previamente. Para pacientes (Adenocarcinomas) con receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) sobreexpresado, basado en las recomendaciones de las guías de cáncer gástrico, deben tratarse con régimen que contenga trastuzumab (ver esquema Cáncer gástrico). Pacientes progresados a primeras líneas con inestabilidad microsatelital, pueden ser considerados para el uso de pembrolizumab (aprobación agnóstica). En pacientes progresados a quimioterapia por enfermedad avanzada, con tinción de PD-L1 $\geq 1\%$, se observó beneficio con tratamiento con Pembrolizumab. En pacientes portadores de cáncer epidermoide esofágico recurrente, metastásico progresados al menos a una línea de quimioterapia puede considerarse el uso de Nivolumab a dosis de 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Esta indicación aún no está aprobada en nuestro medio.

Tumores Unión Gastroesofágica (UGE)

Introducción

En contraposición con los tumores gástricos, los tumores de UGE han aumentado su incidencia, considerándolos como una de las localizaciones que más han crecido en frecuencia en el mundo. La mayoría son adenocarcinomas y lo que está claramente relacionado con la enfermedad es el reflujo gastroesofágico. Se clasifican dependiendo de la localización de la parte central del tumor, utilizando la clasificación de Siewert-Stein:

Clasificación de Siewert-Stein

Tipo I: Es la lesión en la que el centro del tumor se localiza desde 1 cm. por arriba de la línea Z (zona donde la mucosa del esófago, rosado pálido, se convierte a un color rojo salmón propio de la mucosa gástrica), hasta los 5 cm. en sentido oral. También se denomina adenocarcinoma del esófago distal.

Tipo II: Se localiza desde 1 cm por arriba de la línea Z hasta 2 cm. por debajo de esta. También se conoce como cáncer de cardias propiamente dicho.

Tipo III: Se localiza desde los 2 cm por debajo de la línea Z hasta 5 cm. en sentido caudal. También se denomina cáncer subcardial.

Tratamiento

Se realiza de acuerdo a su localización y estadio, según el manejo de guías de tumores tanto de esófago como estómago.

Estadio temprano: La cirugía electiva según la localización es el tratamiento recomendado. En aquellos pacientes en los que la anatomía patológica post operatoria, evidencia enfermedad de mayor estadio (Ej.: p T2 pobremente diferenciado, pT3-4, adenopatías) se recomienda realizar tratamiento adyuvante, con CRT y/o QTP, extrapolando datos de cáncer gástrico o esofágico.

Estadios localmente Avanzado: De acuerdo a la localización de tumor primario, se sugiere seguir una estrategia similar a cáncer de esófago en los tumores Siewert-Stein tipo I y II (neoadyuvancia con esquema CROSS seguida de cirugía electiva) y el los tipo III seguir protocolos de manejo del cáncer gástrico (ej.: QTP perioperatoria con esquema FLOT (Ver cáncer Gástrico).

Estadio Avanzado: Los tumores de la UGE avanzados/metastásicos presentan enfermedad incurable, el objetivo terapéutico es la paliación. Los pacientes con PS 0-2 se benefician de tratamiento, se suelen utilizar esquemas extrapolados de cáncer gástrico (ver cáncer gástrico).

Cáncer gástrico

Introducción

Constituye uno de los tipos de cáncer más frecuente y una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. Su incidencia varía ampliamente.

Se diagnostica mayormente en estadio avanzado, con una edad promedio de 68 años.

Los subtipos histológicos más prevalentes son: el carcinoma gástrico difuso y el adenocarcinoma.

En lo que se refiere a la estrategia terapéutica presenta muchas coincidencias con los adenocarcinomas esofágicos y los tumores de la UGE.

Estadificación TNM 8ª edición

Tumor primario (T)

Tx tumor primario no evaluable

T0 Tumor no encontrado en la pieza anatómica

Tis carcinoma in situ, sin invasión de la lámina propia, displasia de alto grado

T1 tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa

a- invade la lámina propia o muscularis mucosae

b- Invade submucosa

T2 tumor que infiltra la muscular propia

T3 tumor que invade hasta la subserosa sin invadir el peritoneo visceral, ni estructuras vecinas

T4 tumor infiltra la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes

a- invade la serosa (peritoneo visceral)

b- invade órganos/estructuras adyacentes

Nódulos linfáticos (N)

Nx Cadenas ganglionares no examinadas

N1 Metástasis en ≤ 2 ganglios regionales

N2 Metástasis en 3 a 6 ganglios regionales

N3 Metástasis en ≥ 7 ganglios regionales

a- Metástasis en 7 a 15 ganglios regionales

b- Metástasis en ≥ 16 ganglios regionales

Metástasis a distancia (M)

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 presencia de metástasis a distancia

Grupos de estadificación

Patológica

Estadio O: pTis N0M0

Estadio IA: pT1N0M0

Estadio IB: pT1N1M0 o pT2N0M0

Estadio IIA: pT1N2M0 o pT2N1M0 o pT3N0M0

Estadio IIB: pT1N3aM0 o pT2N2M0 o pT3N1M0 o pT4aN0M0

Estadio IIIA: pT2N3aM0 o pT3N2M0 pT4aN1N2M0 o pT4bN0M0

Estadio IIIB: pT1N3bM0 o pT2N3bM0 o pT3N3aM0 o pT4aN3aM0 o pT4bN1-2M0

Estadio IIIC: pT3N3bM0 o pT4aN3a-bM0 o pT4b N3a-N3b M0

Estadio IV: cualquier T, cualquier N, M1

Clínica

Estadio O: Tis N0M0

Estadio I: T1-2N0M0

Estadio IIA: T1-2N1-N3M0

Estadio IIB: T3-T4aN0M0

Estadio III: T3-T4aN1-N3M0

Estadio IVA: T4b cualquier N M0

Estadio IVB: cualquier T, cualquier N, M1

Tratamiento

Debido a su complejidad, es fundamental su evaluación en equipo multidisciplinario.

Estadio I: La resección endoscópica es adecuada para tumores muy tempranos (T1a), bien diferenciados, de ≤ 2 cm y no ulcerados. El riesgo de metástasis ganglionares en este grupo es muy bajo. No se recomienda tratamiento adyuvante.

Estadio IB-III: La gastrectomía radical está indicada para estadio IB–III. En un subgrupo de pacientes la gastrectomía puede ser subtotal, siempre que permita un margen adecuado. Independientemente de la cirugía, debe ser acompañada por linfadenectomía D2 por cirujanos entrenados. En cuanto a las estrategias terapéuticas que se pueden realizar en estos pacientes, se dividen principalmente en tratamiento perioperatorio y adyuvante. Si bien no hay estudios randomizados, que justifiquen la elección de una estrategia sobre otra, debido a la escasa sensibilidad/especificidad de las imágenes para la estadificación preoperatoria y a la mejor tolerancia de la QTP preoperatoria, en los pacientes con cáncer gástrico \geq cT2N0MO, sugerimos tratamiento perioperatorio. En la actualidad el esquema de QTP perioperatoria, recomendado es FLOT (ver esquemas perioperatorios), pero existen otros esquemas aceptados (ver cuadro).

Sin embargo, la cirugía como primera modalidad de tratamiento continúa siendo una opción aceptada, especialmente en tumores distales, cT2 no bulky, sin adenopatías peri-gástricas.

Esquemas perioperatorios más utilizados

Cisplatino - Fluorouracilo:

Cisplatino 75 mg/m² día 1 + Fluorouracilo 1000 mg/m² EV día 1-4 cada 28 días

FLOT:

Oxaliplatino 85 mg/m² + Fluorouracilo 2600 mg/m² IC 24 hs + Leucovorina 200 mg/m² + Docetaxel 50 mg/m² día 1, EV cada 2 semanas x 4 ciclos antes y después de la cirugía.

ECF:

Epirubicina 50 mg/m² EV día 1 + Cisplatino 60 mg/m² EV día 1 + Fluorouracilo 2000 mg/m² IC día 1-21 cada 21 días por 3 ciclos antes y después de la cirugía.

ECX:

Epirubicina 50 mg/m² EV día 1 + Cisplatino 60 mg/m² EV día 1 + Capecitabina 625 mg/m² VO cada 12 horas, día 1-21 cada 21 días por 3 ciclos antes y después de la cirugía.

EOX:

Epirubicina 50 mg/m² EV día 1 + Oxaliplatino 130 mg/m² EV día 1 + Capecitabina 625 mg/m² VO cada 12 horas, día 1-21 cada 21 días por 3 ciclos antes y después de la cirugía.

DCF:

Docetaxel 75 mg/m² EV día 1, Cisplatino 75 mg/m² EV día 1, leucovorina 400 mg/m² en infusión de 2 horas, Fluorouracilo 750 mg/m² EV en bolo, seguido por Fluorouracilo 2000 mg/m² IC por 5 días. cada 21 días.

DCF modificado:

Docetaxel 40 mg/m² EV día 1, Cisplatino 40 mg/m² EV día 1, leucovorina 400 mg/m² en infusión de 2 horas, Fluorouracilo 400 mg/m² en bolo, seguido por Fluorouracilo 2000 mg/m² en infusión de 48 horas. Se repite el ciclo cada 2 semanas.

Folfox 6 modificado o sus variantes:

Oxaliplatino 85 mg/m² EV día 1, Fluorouracilo 400 mg/m² Bolo EV día 1, Leucovorina Bolo 400 mg/m² EV día 1, Fluorouracilo 2400 IC 46 hs.

CROSS (Esofago y TUGE Tipo I/II)

Carboplatino AUC 2 + Paclitaxel 50 mg/m² EV semanal, durante la RTP neoadyuvante

Para pacientes con cáncer gástrico en estadio \geq IB que se han sometido a cirugía sin la administración de QTP preoperatoria se recomienda realizar tratamiento adyuvante. De acuerdo a la experiencia del grupo quirúrgico del centro, al nivel de la linfadenectomía realizada, al número de ganglios comprometidos y al estado general del paciente, se puede optar por CRT adyuvante o QTP adyuvante (ver esquemas tratamiento adyuvante). Si la linfadenectomía es D2 no hay rol para la RTP; el tratamiento adyuvante es QTP sola.

Esquemas de tratamientos adyuvantes

CRT: (preferentemente D2 inadecuado)

InterGroup 116:

Fluorouracilo 425 mg/m² en bolo EV por 5 días + leucovorina 20 mg/m² EV seguido de RTP concomitante. Se inicia el día 1, seguida de CRT a partir del día 28 después del inicio. La etapa de CRT concurrente consistió en 4500 cGy de radiación a 180 cGy por día, cinco días a la semana x 5 semanas, con fluorouracilo (400 mg/m²) y leucovorina (20 mg /m²) en los primeros cuatro y los tres último días de la RTP. A los 28 días después de la finalización de la RTP, se administran dos ciclos de cinco días de fluorouracilo (425 mg /m² día) más leucovorina (20 mg/m² día) cada 28 días.

QT: (preferentemente en D2 adecuado)

Cisplatino-Fluorouracilo:

Cisplatino 75 mg/m² día 1 + Fluorouracilo 1000 mg/m² EV día 1-4 cada 28 días

Folfox 6 modificado o sus variantes:

Oxaliplatino 85 mg/m² Fluorouracilo Bolo 400mg/m² Leucovorina Bolo 400 mg/ m² EV, Fluorouracilo 2400 IC 46 hs por 12 ciclos

Capox:

Capecitabina 1000 mg/m² VO cada 12 horas día 1-14 + Oxaliplatino 130 mg/m² EV día 1 cada 21 días x 8 ciclos

Enfermedad irresecable/metastásica: El objetivo del tratamiento en estos pacientes es paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia global.

A pesar del gran número de ensayos clínicos, no hay un esquema de QTP, que se acepte globalmente como estándar en los pacientes con tumores HER2 negativos.

Los esquemas de combinación, suelen presentar mayores tasas de respuesta, pero esto solo se traslada en escasos meses de beneficio en control de enfermedad y supervivencia global.

Tratamiento de primera línea

En todos los pacientes con adenocarcinoma gástrico y esofágico avanzado debe ser evaluada la presencia de sobreexpresión HER-2. De estar presente, se recomienda utilizar una primera línea de tratamiento considerando esto.

En los pacientes con tumores, sin sobreexpresión del HER-2, la elección del tratamiento es empírica. Para la mayoría recomendamos el doblete basado en Fluoropirimidinas y platinos. Usualmente oxaliplatino (Folfox, Capox, Cisplatino). En casos muy seleccionados, PS adecuado, se puede realizar un triplete (DCF).

El esquema de QTP Folfiri puede ser una opción en primera y segunda línea.

En pacientes ancianos o PS no favorable, se puede realizar 5-Fu, Capecitabina, irinotecan o taxanos en monodroga.

Hoy existen evidencias en primera línea que la inmunoterapia con nivolumab en adenocarcinoma asociada a quimioterapia independientemente de la expresión de PD L1 (aunque lo ideal sería > 5) mejoraría la supervivencia en lesiones de esofago, UGE, y tumores gástricos (CheckMate 649) . Lo mismo ocurrió con la quimioterapia asociada a pembrolizumab, beneficiando también a la histología epidermoide (ATTRACTION 4). Aunque estas indicaciones aún no cuentan con la aprobación del ANMAT.

Esquemas tratamiento enfermedad avanzada primera línea:

HER2 sobreexpresado:

ToGA trial:

Capecitabina 1000 mg/m² VO cada 12 hs día 1-14 o Fluorouracilo 800 mg/m² IC día 1-5 + Cisplatino 80 mg/m² EV día 1 + Trastuzumab dosis carga 8 mg/kg EV día 1 y mantenimiento 6 mg/kg cada 21 días.

Capox + Trastuzumab:

Capecitabina 1000 mg/m² VO cada 12 horas día 1-14 + Oxaliplatino 130 mg/m² EV día 1 cada 21 días + Trastuzumab EV dosis carga 8 mg/kg día 1 y dosis de mantenimiento 6 mg/kg cada 21 días.

Folfox 6 modificado o sus variantes + Trastuzumab

Oxaliplatino 85 mg/m² Fluorouracilo Bolo 400mg/m² Leucovorina Bolo 400 mg/m² EV día 1
Fluorouracilo 2400 IC 46 hs Trastuzumab 6 mg/Kg de carga y 4 mg/Kg mantenimiento cada 14 días.

HER-2 no sobreexpresado:

Cisplatino-Fluorouracilo:

Cisplatino 75-100 mg/m² EV día 1 + Fluorouracilo 1000 mg/m² IC día 1-4 cada 28 días

Folfox 6 modificado o sus variantes:

Oxaliplatino 85 mg/m² Fluorouracilo Bolo 400mg/m² Leucovorina Bolo 400mg/m² Fluorouracilo 2400 IC 46 hs

Capox:

Capecitabina 1000 mg/m² VO cada 12 horas día 1-14 + Oxaliplatino 130 mg/m² EV día 1 cada 21 días

FLOT:

Oxaliplatino 85 mg/m² EV día 1 + Fluorouracilo 2600 mg/m² IC 24 hs + Leucovorina 200 mg/m² EV día 1+ Docetaxel 50 mg/m² EV día 1

DCF:

Docetaxel 75 mg/m² , Cisplatino 75 mg/m², leucovorina 400 mg/m² en infusión de 2 horas, Fluorouracilo 750 mg/m² en bolo EV día 1, seguido por Fluorouracilo 2000 mg/m² IC por 5 días. cada 21 días.

DCF modificado:

Docetaxel 40 mg/m², Cisplatino 40 mg/m², Folinato de calcio 400 mg/m² en infusión de 2 horas, Fluorouracilo 400 mg/m² en bolo EV día 1, seguido por Fluorouracilo 2000 mg/m² IC de 48 horas, cada 2 semanas.

ECF:

Epirubicina 50 mg/m² día 1 + Cisplatino 60 mg/m² día 1 + Fluorouracilo 200 mg/m² día 1-21 cada 21 días

ECX:

Epirubicina 50 mg/m² EV día 1 + Cisplatino 60 mg/m² EV día 1 + Capecitabina 625 mg/m² VO cada 12 horas, día 1-21 cada 21 días

EOX:

Epirubicina 50 mg/m² EV día 1 + Oxaliplatino 130 mg/m² EV día 1 + Capecitabina 625 mg/m² VO cada 12 horas, día 1-21 cada 21 días

Capecitabina:

Capecitabina 2500 mg/m² VO día 1-14 cada 21 días

Paclitaxel semanal:

Paclitaxel 80 mg/m² EV día 1, 8, 15 cada 28 días

Irinotecan monodroga:

Irinotecan 180 mg/m² EV día 1 cada 14 días o sus variantes

Tratamiento de segunda línea y más

En pacientes que mantienen un adecuado performance existen opciones útiles que suelen contener agentes únicos o en combinación. La elección de la segunda línea debe estar basada en el beneficio obtenido con la primera línea y el PS. Paclitaxel-Ramucirumab ofrece los mejores resultados en términos de SG y RR en estudios controlados, si bien hay que considerar factores relacionados con los costos.

Otras opciones en segunda línea: taxanos (docetaxel, paclitaxel), irinotecan, Ramucirumab como agente único (8mg/ Kg), capecitabina.

En los pacientes que presentan PD-L1 positivo (CPS ≥1) o inestabilidad microsatelital, progresado a 2 líneas de QTP, se encuentra aprobado pembrolizumab.

Existen situaciones específicas que deben ser consideradas como es el caso de la metastasectomía en pacientes seleccionados.

Trifluridina Tipiracilo es una opción aprobada en tercera línea en pacientes con buen performance status.

Esquemas de tratamiento de enfermedad avanzada segunda línea**Paclitaxel + Ramucirumab**

Paclitaxel 80 mg/m² EV días 1, 8, 15 + Ramucirumab 8 mg/ Kg EV día 1 y 15 cada 28 días

Docetaxel

Docetaxel 60-75 mg/m² EV día 1 cada 3 semanas

Paclitaxel semanal

Paclitaxel 80 mg/m² EV días 1, 8, 15 cada 28 días

Irinotecan monodroga

Irinotecan 180 mg/m² EV día 1 cada 14 días o sus variantes

Ramucirumab monodroga. Ramucirumab 8 mg/kg EV día 1 y 15 cada 28 días.

Bibliografía

- Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and

epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)

- Castro C, Bosetti C, Malvezzi M et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol* 2014; 25(1): 283–290.
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381(9864): 400–412.
- Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2015; 12: 1–30.
- Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v50–v57.
- Muro K, Van Cutsem E, Narita Y et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2019; 30(1): 19–33.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 687–697.
- Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371(26): 2499–2509.
- Hasegawa S, Yoshikawa T, Rino Y et al. Priority of lymph node dissection for Siewert type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(13): 4252–4259
- Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(18): 3202–3210.
- van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98(3): 547–557.
- Choi J, Kim SG, Kim JS et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010; 24(6): 1380–1386.
- Wang J, Chang J, Yu H et al. A phase II study of oxaliplatin in combination with leucovorin and fluorouracil as first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell carcinoma of esophagus. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71(4): 905–911.
- Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(1): 61–67.
- Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18(3): 476–484. 56. Kimura Y, Fujii M, Masuishi T et al. Multicenter phase II study of trastuzumab plus S-1 alone in elderly patients with HER2-positive advanced gastric cancer (JACCRO GC-06). *Gastric Cancer* 2018; 21(3): 421–427.
- Ryu MH, Yoo C, Kim JG et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(4): 482–488.
- Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): e180013.
- Shitara K, Ozguroglu M, Bang Y-J et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10142): 123–133.
- Kang YK, Boku N, Satoh T et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10111): 2461–2471.
- Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut* 2015; 64(12): 1881–1888.
- Karimi P, Islami F, Ananda Sabapathy S et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(5): 700–713.
- Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4.). *Gastric Cancer* 2017; 20: 1–19.
- Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v38–v49.

- Muro K, Lordick F, Tsushima T et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2019; 30(1): 34–43.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 687–697.
- Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18(3): 476–484.
- Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H et al. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1). *Br J Cancer* 2014; 110(5): 1163–1168.
- Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509–2520.
- Amman Nagari N, Atasoy A. Current status of immunotherapy and immune biomarkers in gastro-esophageal cancers. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9(1): 196–207.
- Shitara K, Ozguroglu M, Bang Y-J et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10142): 123–133.
- Grimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8(2): 163–168.
- Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 36–46.
- Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20(4): 666–673.
- Ter Veer E, Ngai LL, Valkenhoef GV et al. Capecitabine, 5-fluorouracil and S-1 based regimens for previously untreated advanced oesophagogastric cancer: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 7142.
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(31): 4991–4997.
- Shah MA, Janjigian YY, Stoller R et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015; 33(33): 3874–3879.
- Liang R, Chen X-Y, Lin Y et al. Clinical efficacy and safety of standard versus modified DCF regimens in treatment of advanced gastric cancer. *Int J Exp Med* 2016; 9: 9404–9410.
- Yun J, Lee J, Park SH et al. A randomised phase II study of combination chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) or cisplatin and capecitabine (CX) in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(5): 885–891.
- Lu Z, Zhang X, Liu W et al. A multicenter, randomized trial comparing efficacy and safety of paclitaxel/capecitabine and cisplatin/ capecitabine in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2018;
- Hwang IG, Ji JH, Kang JH et al. A multi-center, open-label, randomized phase III trial of first-line chemotherapy with capecitabine monotherapy versus capecitabine plus oxaliplatin in elderly patients with advanced gastric cancer. *J Geriatr Oncol* 2017; 8(3): 170–175. *Annals of Oncology Special article Volume 30 | Issue 1 | 2019 doi:10.1093/annonc/mdy502 | 31*
- Bando H, Yamada Y, Tanabe S et al. Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19(3): 919–926.
- Kang JH, Lee SI, Lim DH et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1513–1518.
- Roy AC, Park SR, Cunningham D et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24(6): 1567–1573.
- Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer* 2016; 114(4): 381–387.

- Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2016; 27(4): 673–679.
- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1224–1235.
- Shitara K, Muro K, Shimada Y et al. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19(3): 927–938.
- Kang YK, Boku N, Satoh T et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10111): 2461–2471.
- Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2018; 19(11): 1437–1448.
- Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): e180013.
- Tey J, Choo BA, Leong CN et al. Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(22): e118.
- Ryu MH, Yoo C, Kim JG et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(4): 482–488.
- Le DY, Kavan P, Kim TW et al. KEYNOTE-164: pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36; Abstr 3514. Special article *Annals of Oncology* 32 | Muro et al. Volume 30 | Issue 1 | 2019
- Shah MA, Bang YJ, Lordick F et al. Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2-negative, MET positive gastroesophageal adenocarcinoma: the MET Gastric randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(5): 620–627.
- Desiderio J, Chao J, Maelstrom L et al. The 30-year experience-A meta analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017; 79: 1–14.
- Yang XJ, Huang CQ, Suo T et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(6): 1575–1581.

Cáncer de páncreas

Introducción

Constituye la cuarta causa de muerte por cáncer. El 80% de los casos se diagnostica con enfermedad avanzada. De todas formas, luego de una resección completa, el pronóstico también es malo, porque es alto el riesgo de recaída local como a distancia. El 95% son adenocarcinomas (la mayoría ductales), y el 70% surge en la cabeza del páncreas, el resto en el cuerpo y la cola, o incluso las tres áreas.

Los principales factores de riesgo están relacionados con los hábitos alimenticios (IMC, consumo de carne roja, bajo consumo de frutas y verduras, diabetes, consumo de alcohol), y el tabaco.

Existen mutaciones conocidas, algunas germinales y otras no, como BCRA y Palb2 que le otorgan algunas características que promueven estrategias diferenciales.

En la faz temprana suele ser asintomático y cuando se manifiesta sus síntomas típicos son: dolor abdominal y/o dorsal inespecífico, ictericia y pérdida de peso. El Ca 19-9 no es útil para el diagnóstico. Se encuentra aumentado en casi el 80% de los pacientes con enfermedad avanzada, siendo los niveles muy elevados de mal pronóstico.

La estadificación es clave para implementar una correcta terapéutica. La Resonancia Magnética es el mejor método para evaluar la extensión abdominal y pelviana. La Tomografía computada también es un método a considerar, que permite evaluar el Tórax. El PET FDG tiene un rol controversial en la estadificación aunque existen grupos que lo implementan para evitar laparotomías innecesarias o previo a la neoadyuvancia, aun así no es considerado estándar.

En lo que se refiere a la biopsia, especialmente en pacientes candidatos a quimioterapia ya sea para enfermedad avanzada o neoadyuvante, puede ser efectuada por vía percutánea bajo control tomográfico, o por vía endoscópica bajo control ecográfico (Ecoendoscopia, y también efectuar bloqueo analgésico por esta vía).

En algunas oportunidades efectuar una laparoscopia permite conocer la extensión de la enfermedad, tomar biopsia, y si hay dolor por infiltración plexual, plantearse su bloqueo analgésico. Esto último también puede realizarse por eco-endoscopia.

Estadificación TNM 8° edición

Tumor primario (T)

T0 sin evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ

T1 tumor primario < 2 cm

T2 tumor primario 2-4 cm

T3 tumor primario >4 cm

T4 envuelve: Tronco celíaco, arteria mesentérica superior y/o hepática común independientemente del tamaño del tumor

Nódulos linfáticos (N)

N0 no evidencia de metástasis ganglionar

N1 compromiso de 1 a 3 ganglios regionales

N2 ≥ 4 ganglios regionales comprometidos

Metástasis a distancia (M)

M0 sin metástasis a distancia

M1 metástasis a distancia

Grupo de estadificación
E0 Tis N0 M0 EIA T1 N0 M0 EIB T2 N0 M0 EIIA T3 N0 M0 EIIB T1,T2,T3 N1 M0 E III T1, T2, T3,N2 M0 T4 cualquier N M0 E IV cualquier N M1

Tratamiento: Luego de la estadificación, la enfermedad puede clasificarse como resecable, en el límite de resecabilidad (borderline), localmente avanzada o metastásica. Se debe tomar una decisión de tratamiento de acuerdo a estos hallazgos.

Criterios de resecabilidad

	Arterial	Venoso
Resecable	Sin contacto con arteria mesentérica superior (SMA)/ tronco celíaco (TC), Arteria hepática común (CHA).	Sin contacto con la vena mesentérica superior (SMV) o la vena porta (VP) o contacto <180° sin irregularidad en el contorno de la vena.
Borderline	Cabeza de páncreas/proceso uncinado: -Tumor sólido en contacto CHA sin extensión a TC o bifurcación de arteria hepática, permite reconstrucción/resección completa. -Contacto con SMA $\leq 180^\circ$ -Variante arterial anatómica (arteria hepática derecha accesoria) Cuerpo y cola de páncreas: -Contacto con TC <180° -Contacto con TC > 180° sin afectación de la aorta, y arteria gastroduodenal.	-Contacto con SMV o VP $\geq 180^\circ$, contacto de <180° con irregularidad del contorno de la vena o trombosis de la vena pero con vasos adecuados proximales y distales al sitio de afectación que permite una resección y reconstrucción de la vena completa y segura. -Contacto tumoral con la vena cava inferior (VCI)
Irresecables	-Metástasis a distancia/ Cabeza de páncreas/proceso uncinado: -Compromiso SMA >180° -Compromiso TC >180° -Contacto con la primera rama yeyunal de SMA Cuerpo y cola -Contacto con SMA y TC -Contacto con aorta	Cabeza pancreática / proceso uncinado SMV / PV no reconstruible debido a la afectación u oclusión por tumor -Contacto con la rama yeyunal de drenaje más proximal en SMV Cuerpo y cola -SMV / PV no reconstruible debido a la afectación u oclusión por tumor (puede deberse a un tumor o un trombo)

Para pacientes con tumores de cabeza de páncreas, la duodeno-pancreatectomía cefálica es el procedimiento estándar. Cuando la vena porta o mesentérica superior están comprometidas, su resección seguida de reconstrucción es lo indicado, pero se asocia a una

baja probabilidad de resecciones R0 y pobre supervivencia. No se recomiendan resecciones arteriales, salvo excepción, y la linfadenectomía extendida no está recomendada.

Enfermedad localizada: La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, pero menos del 20% de los pacientes tienen un tumor resecable. El objetivo principal de la cirugía es lograr márgenes de resección negativos (R0).

A todo paciente resecado que no recibió terapia preoperatoria se le debe ofrecer terapia adyuvante. Antes de iniciarla se recomienda re-estadificar al paciente con imágenes y Ca 19-9. En el momento de la indicación debe ser considerado el performance status.

Esquemas de QT adyuvante en cáncer de páncreas

Excelente PS (PS 0-1)

FOLFIRINOX modificado cada 14 días

Oxaliplatino 85 mg/m² Irinotecan 150 mg/m² EV + leucovorina 400 mg/m² EV día 1 + Fluorouracilo 2400 mg/m² en IC de 48 hs.

Buen PS:

ESPAC 4 cada 28 días (No recomendado en resección R1)

Gemcitabina EV (1000 mg/m² días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días) + Capecitabina VO (830 mg/m² administrado 2 veces al día durante los días 1 a 21)

Pobre PS. Alternativa:

Gemcitabina

Gemcitabina 1000 mg/m² EV día 1, 8 y 15 cada 4 semanas x 6 ciclos (de elección en esta población)

Fluorouracilo/leucovorina

Fluorouracilo 425 mg/m² + leucovorina 20 mg/m² EV días 1 a 5 cada 28 días

Capecitabina

Capecitabina 2500 mg/m² VO día 1 a 14 cada 21 días

El tratamiento adyuvante debería iniciarse dentro de las 12 semanas posteriores a la resección quirúrgica, suponiendo una recuperación completa.

La terapia neoadyuvante en tumores resecables, aún no es estándar, se puede considerar en pacientes de alto riesgo luego de confirmación histológica (Ca 19-9 muy elevado, dolor extremo, pérdida de peso extrema, Tumor grande o ganglios visibles sospechosos)

Enfermedad en el límite de la resecabilidad (Borderline)

Los pacientes con tumores borderline con alta probabilidad de resección R1 se benefician de tratamiento preoperatorio, preferentemente QTP, aunque algunos grupos asocian la RTP.

Enfermedad Localmente avanzada

El tratamiento de este grupo sigue siendo controvertido

	Régimen preferido	Otros	Útiles en ciertas circunstancias
BUEN PS	Folfirinox/folfirinox modificado (ECOG 0-1) Gemcitabine+Nab paclitaxel (ECOG 0-2) Mutación BRCA o PALB2 conocida: *Folfirinox/ folfirinox modificado *Cisplatino(50 mg/m2 d1 y 8) + gemcitabina (1000 mg/m2 d1 y 8)	GEMCAP Gemcitabine 5FU FOLFOX	*QT inducción con cualquier régimen preferido (4/6 ciclos) seguido de QT/RDT o SBRT *QT/RT(pacientes con dolor)
MAL PS	Gemcitabina 1 gr/m2 1,8,15 EV cada 28 días Capecitabina 5FU IC	ninguno	ninguno

En aquellos casos en que se decide implementar tratamiento radiante asociado a tratamiento sistémico, y el régimen preferido de CRT es: Capecitabina o 5-Fu en infusión continua.

Enfermedad metastásica

	Régimen preferido	Otros
BUEN PS PS 0-1	Folfirinox Gemcitabina + Nab paclitaxel Mutación BRCA o PALB2 (no estándar) Folfirinox cisplatino gemcitabina	Gemcitabina Gemcitabina+capecitabina Folfox Gemox
MAL PS >0=2	Gemcitabina 1 gr/ m2 días 1,8,15 cada 28 días Capecitabina y 5FU IC (cat 2b)	ninguno

Otros esquemas

Nab Paclitaxel-Gemcitabina:

Nab-paclitaxel 125 mg/m2 + Gemcitabine 1000 mg/m2 EV días 1, 8, 15 cada 28 días

Gemox (variantes):

Gemcitabina 1000 mg/m2 + oxaliplatino 85 mg/m2 EV cada 14 días

Segunda línea

Folfirinox, Folfiri o folfox se prefiere como terapia de segunda línea para pacientes que cumplen con los siguientes criterios: tratamiento de primera línea con gemcitabina más NAB-paclitaxel, un ECOG PS de 0 a 1, un perfil de comorbilidad relativamente favorable. Por más que no exista estudio Fase III que lo demuestre, los expertos recomiendan en pacientes con PS adecuado, Gemcitabina más NAB-paclitaxel como terapia de segunda línea a pacientes que efectuaron previamente tratamiento de primera línea o adyuvante con FOLFIRINOX.

Gemcitabina, Fluorouracilo o capecitabina monodroga se pueden considerar como una terapia de segunda línea para pacientes que tienen un ECOG PS de 2 o un perfil de comorbilidad que impide regímenes más agresivos.

No hay datos disponibles para recomendar la terapia de tercera línea (o superior) con un agente citotóxico.

En pacientes con PS adecuado, progresados a 2 líneas de quimioterapia para enfermedad metastásica, que presenten dMMR o MSI-H, se podría indicar Pembrolizumab (indicación agnóstica).

Hay un subgrupo de pacientes con cáncer de páncreas metastásico, que presentan una mutación en genes BRCA 1/ , y Palb2, que demostraron estabilidad con esquema basado en platinos con el mantenimiento con inhibidores PARP (aún no aprobado en la Argentina).

Es muy importante destacar que estos pacientes deberían tener consulta de asesoramiento genético particularmente pacientes jóvenes, con antecedentes familiares de tumores BRCA relacionados, como screening de síndrome de cáncer heredo-familiar.

Bibliografía

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA cancer J Clin Oncol* 2018 Jan;68(1):7-30.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2019 Pancreatic Adenocarcinoma.
- *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Sep;18(9):2397-405.
- Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 186–198.
- Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518: 495–501.
- Al Samarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;12(10):1635-44.e5; quiz e103.
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2007 May 1;120(9):1993-8
- Liao WC, Tu YK. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ*. 2015 Jan 2;350:g 7371.
- Humphris JL, Johns AL. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. *Cancer*. 2014 Dec 1;120(23):3669-75. Epub 2014 Oct 14
- Iqbal J, Ragone A. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2012 Dec 4;107(12):2005-9.
- Van der Gaag NA, Rauws EA. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):129-37.
- Andersson R, Vagianos CE, Williamson RC. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2004;6(1):5-12.
- Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Jun;3(2):105-19.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. . Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–277.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. . Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073–1081
- Assifi MM, Lu X, Eibl G, et al. . Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery* 2011; 150: 466–473.
- Denost Q, Laurent C, Adam JP, et al. Pancreaticoduodenectomy following chemoradiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 716–723.
- Landry J, Catalano PJ, Staley C, et al. . Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 101: 587–592.

- Loehrer PJ Sr Feng Y Cardenes Et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4105–4112
- Ciliberto D Botta C Correale Pet al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2013; 49: 593–603.
- Conroy T Desseigne F Ychou Met al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817–1825.
- Von Hoff DD Goldstein D Renschler MF. Albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine in pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 479–480.
- Oettle H Riess H Stieler JMet al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2423–2429.
- Cunningham D, Chau I. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *JCO*. 2009 Nov 20;27(33):5513-8.
- Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3946-52.
- Herrmann R1, Bodoky G, Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2212-7.
- Von Hoff DD1, Ervin T. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691-703.
- Goldstein D, El-Maraghi RH. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 31;107(2). pii: dju 413.
- Tabernero J, Chiorean EG. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncologist*. 2015 Feb;20(2):143-50.
- Peixoto RD, Ho M Eligibility of Metastatic Pancreatic Cancer Patients for First-Line Palliative Intent nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus FOLFIRINOX. *Am J Clin Oncol*. 2017 Oct;40(5):507-511.
- Suker M, Beumer BR. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):801-810.
- Kim YJ, Lee WJ, Woo SM, et al. Comparison of capecitabine and 5-fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2013;8:160.
- Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47–55
- Festa V, Andriulli A, Valvano MR, et al. Neoadjuvant chemo-radiotherapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analytical evaluation of prospective studies. *JOP* 2013;14:618–625.
- Ychou M, Desseigne F, Guimbaud R, et al. Randomized phase II trial comparing folfirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4516.

Cáncer de vía biliar

Representa menos del 1% de todos los tumores, e Incluye el cáncer de vesícula, al colangiocarcinoma intrahepático y al extrahepático (perihiliar o distal).

Cáncer de vesícula

Introducción

La incidencia varía según la región geográfica, y sus factores de riesgo son: Litiasis, vesícula en porcelana, pólipos, colangitis esclerosante primaria, malformación congénita, obesidad. Es más frecuente en mujeres y generalmente se diagnostica en estadio avanzado. El principal problema es que en general el diagnóstico se hace como hallazgo durante o después de la colecistectomía en la anatomía patológica, o con enfermedad avanzada, que lo convierte en un tumor de muy mal pronóstico.

En los casos en que existe sospecha previa, la resonancia magnética sería un método ideal para evaluar la lesión y planear la estrategia.

Estadificación TNM 8° edición

Tumor primario (T)

T0 sin evidencia de tumor primario

Tis carcinoma in situ

T1 Tumor invade la lámina propia o capa muscular

T1a tumor invade lámina propia

T1b tumor invade la capa muscular

T2 invade tejido conectivo perimuscular del lado peritoneal, sin compromiso de peritoneo visceral o del lado hepático pero sin extensión al hígado

T3 Perfora la serosa (peritoneo visceral) o directamente invade el hígado y/u órganos adyacentes como

estómago, duodeno, colon, páncreas, o conductos biliares extrahepáticos

T4 Tumor invade la vena porta o arteria hepática o dos o más órganos o estructuras extrahepática

Nódulos linfáticos (N)

N0: No compromiso ganglionar

N1: Metástasis en 1 a 3 ganglios regionales

N2: Metástasis ≥ 4 más ganglios regionales

Metástasis a distancia (M)

M0: Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Grupo de estadificación			
E 0	Tis	N0	M0
E I	T1	N0	M0
E IIA	T2a	N0	M0
E IIB	T2b	N0	M0
E IIIA	T3	N0	M0
E IIIB	T1-3	N1	M0
E IVA	T4	N0-1	M0
E IVB	cualquier T	N2	M0
	cualquier T	cualquier N	M1

Grados histológicos: G1 bien diferenciado, G2 Moderadamente diferenciado, G3 pobremente diferenciado

Estadios tempranos: La resección completa (colecistectomía con resección hepática, generalmente segmento IVB y V más linfadenectomía portal, con márgenes negativos) es el único tratamiento curativo.

Una colecistectomía simple sería suficiente para T1a.

La biopsia previa generalmente no es necesaria antes de la cirugía, y el hallazgo intraoperatorio incidental es un serio problema. En este caso se debe proceder según hallazgos en anatomía patológica: T1a con márgenes (-), observar.

La presencia de ganglio (+) a nivel del conducto cístico: considerar QTP y futura re-exploración, o re-exploración y conducta posterior según los hallazgos.

En $\geq T1b$ se debe re-estadificar, con laparoscopia previa. Si es resecable, cirugía, pudiéndose plantear QTP previa. Si no es resecable se debe plantear tratamiento sistémico.

Debe considerarse la resección de los orificios de los trocares o cicatrices para reducir el riesgo de recurrencia en la pared abdominal.

A pesar de la falta de evidencia, se sugiere terapia adyuvante a todos los cánceres de vesícula biliar resecados con invasión de capa muscular ($\geq T1b$), ganglios comprometidos o margen

(+). No hay consenso sobre cuál es el esquema óptimo pero dada la alta tasa de recurrencia (y los resultados del estudio BILCAB), se puede recomendar Capecitabina adyuvante x 6 meses.

En el caso de tumores resecados con márgenes negativos y sin ganglios comprometidos, otras opciones posibles son:

- Observar
- Clinical Trial

Tumor resecado R1 o ganglios comprometidos, debe realizar tratamiento, (PS/comorbilidades)

- QTP a base de fluoropirimidina y/o gemcitabina
- QRT a base de fluoropirimidinas
- QTP a base de fluoropirimidinas y/o gemcitabina seguido de RTP + fluoropirimidinas
- QRT a base de fluoropirimidinas seguido de QTP a base de fluoropirimidinas y/o gemcitabina

Tumores no resecables o metastásicos: La biopsia es necesaria para confirmar diagnóstico. En caso de ictericia se debe colocar drenaje de vía biliar y luego iniciar tratamiento. No existe un tratamiento aceptado como estándar (ver tabla).

Esquemas de quimioterapia cáncer de vesícula

Cisplatino-Gemcitabina:

Cisplatino 25 mg/m² + Gemcitabina 1000 mg/m² EV día 1 y 8 cada 21 días

QRT a base de fluoropirimidinas

Otras combinaciones a base de fluoropirimidinas o gemcitabina:

GEMOX, FOLFOX, CAPOX, Fluorouracilo o Gemcitabina monodroga.

En líneas ulteriores (PS adecuado)

QT en base a taxanos, irinotecan

De presentar inestabilidad microsatelital se podría indicar Pembrolizumab 240 mg EV cada 21 días en tumores inestables (indicación agnóstica).

Colangiocarcinoma

Introducción

Se clasifican en intrahepáticos y extrahepáticos. El 90% son extrahepáticos e incluyen a los hiliares (tumores de Klatskin). El intrahepático puede ser único, o múltiple, lo que en muchas oportunidades constituye un diagnóstico diferencial con metástasis.

El adenocarcinoma es la histología más frecuente, característicamente con desmoplasia, y los factores de riesgo son: infecciones por parásitos (Opisthorchis viverrini y Clonorchis sinensis) y virus (VIH, hepatitis B y C) e inflamación crónica (como es el caso de la colangitis esclerosante)

Estadificación TNM 8ª edición: Tumores intrahepáticos

Tumor primario (T)

T1a: tumor menor a 5 cm sin invasión vascular

T1b: tumor mayor a 5 cm sin invasión vascular

T2: tumor solitario con invasión vascular intrahepática o múltiples tumores con o sin invasión vascular

T3: tumor que invade el peritoneo visceral

T4: tumor que invade estructuras adyacentes

Nódulos linfáticos (N)

N0:sin ganglios comprometidos

N1 ganglios regionales comprometidos

Metástasis a distancia (M)

M0 sin metástasis a distancia

M1 metástasis a distancia

Grupo de estadificación

E 0	Tis	N0	M0
E IA	T1a	N0	M0
E IB	T1b	N0	M0
E II	T2	N0	M0

E IIIA	T3	N0	M0
E IIIB	T4	N0	M0
	cualquier T	N1	M0
E IV	cualquier T y N		M1

Siempre considerando la Gradación histológica

Estadificación TNM 8° edición: Tumores perihiliares

Tumor primario (T)

T1: Tumor confinado al conducto biliar

T2: Tumor que invade la pared del conducto biliar afectando el tejido adiposo o compromete el parénquima hepático adyacente

T3: Tumor que invade una rama de la vena porta o arteria hepática

T4: Tumor que invade vena porta o arteria hepática común

Nódulo linfático (N)

N0: Sin ganglio comprometidos

N1: Uno a tres ganglios comprometidos

N2: Cuatro o más ganglios positivos en los territorios arriba descritos

Metástasis a distancia (M)

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Con metástasis a distancia

Grupos de estadificación

E 0	Tis	N0	M0
E I	T1	N0	M0
E II	T2	N0	M0
E IIIA	T3	N0	M0
E IIIB	T4	N0	M0
E IIIC	cualquier T	N1	M0
E IVA	cualquier T	N2	M0
E IVB	cualquier T	cualquier N	M1

Siempre considerando la gradación histológica

Estadificación TNM 8° edición: Tumores distales

Tumor primario (T)

T1: Tumor invade conducto biliar menos de 5 mm

T2: Tumor invade conducto biliar de 5-12 mm

T3: Tumor invade conducto biliar con una profundidad mayor a 12 mm

T4: Tumor invade eje celíaco, mesentérica superior y/o arteria hepática común

Nódulo linfático (N)

N0: Sin compromiso ganglionar

N1: 1 a 3 ganglios regionales

N2: ≥4 ganglios regionales

Metástasis a distancia (M)

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Con metástasis a distancia

Grupos de estadificación

E 0	Tis	N0	M0
E I	T1	N0	M0
E II	T2a-b	N0	M0
E IIIA	T3	N0	M0
E IIIB	T4	N0	M0
E IIIC cualquier T		N1	M0
E IVA cualquier T		N2	M0
E IVB cualquier T cualquier N		M1	

Siempre considerando la gradación histológica

Tratamiento

Colangiocarcinoma intrahepático

Enfermedad resecable: La resección quirúrgica con márgenes negativos es la única opción curativa. Se recomienda linfadenectomía a nivel del ligamento hepato-duodenal.

Pacientes con Colangiocarcinoma Intrahepático R0, las opciones son:

1. Capecitabine 1250 mg/m² cada 12 hs, día 1-14 cada 21 días x 8 ciclos.
2. Observar, si no presenta factores de riesgo (N +, Márgenes mínimos, embolias, indiferenciación)
3. RT-QT no está recomendada (En adyuvancia)

Pacientes con Colangiocarcinoma Intrahepático con márgenes positivos o ganglios regionales comprometidos, las opciones son:

1. Capecitabine 1250 mg/m² cada 12 hs, día 1-14 cada 21 días x 8 ciclos.
2. Como opción, QT con Gemcitabina.
3. RT-QT basada en Fluoropirimidinas.

Enfermedad irresecable o metastásica:

Las opciones de tratamiento con QTP para este grupo de pacientes incluyen:

Cisplatino + Gemcitabina

Cisplatino 25 mg/m² + Gemcitabina 1000 mg/m² EV día 1 y 8 cada 21 días

Gemox

Gemcitabine 1000 mg/m² día 1, 8 y 15 + Oxaliplatino 100 mg/m² EV día 1 y 15 cada 28 días

En algunas oportunidades en pacientes con tumores localizados irresecables se puede plantear terapia locorregional en centros con experiencia: TACE (quimioembolización transarterial) / TARE (radio embolización transarterial)/ ablación por radiofrecuencia / Radioterapia.

Existen evidencias de respuestas con esquemas de segunda línea como FOLFOX o asociación de Carboplatino con paclitaxel, o el uso de tratamientos con monodrogas : Fluoropirimidinas, Carboplatino, Taxanos, Irinotecan.

Pacientes que han respondido a la QTP pueden ser rescatados con intención curativa.
En casos especiales el trasplante hepático puede ser considerado.
En paciente con MSI-H o dMMR evaluar tratamiento con pembrolizumab.

Colangiocarcinoma extrahepático

Enfermedad resecable

La resección quirúrgica con márgenes negativos es la única opción curativa, y la misma dependerá del sitio anatómico donde se encuentre el tumor.

Pacientes con colangiocarcinoma extrahepático operado, las opciones son:

1. Capecitabine 1250 mg/m² cada 12 hs, día 1-14 cada 21 días x 8 ciclos.
2. Como opción, QT con Gemcitabina.
3. RT-QT basada en Fluoropirimidinas

Enfermedad irresecable/metastásica:

Las opciones de tratamiento son:

Clinical trial

Trasplante de hígado en pacientes muy seleccionados: sin ganglios comprometidos ni metástasis intra o extra-hepáticas, tumores hiliares, <3cm, función hepática normal.

Quimioterapia sistémica (mismas opciones que en Colangiocarcinoma Intrahepático). En paciente irresecables con enfermedad locorregional, y buena respuesta, puede plantearse el rescate quirúrgico.

Adyuvancia

El rol de la adyuvancia está poco definido, y se reserva para pacientes con factores de riesgo.
Pacientes con resecciones R0 sin ganglios comprometidos:

- Observar (para lesiones tempranas sin factores de riesgo)
- CRT con Fluoropirimidinas (Casi exclusivamente reservado para lesiones extrahepáticas)
- QTP a base de fluoropirimidinas y/o gemcitabina

En **tumores intra y extrahepáticos** intervenidos quirúrgicamente con márgenes R1, R2 o N positivo:

-R2 continuar tratamiento como tumor irresecable

-R1 o N positivo: El tratamiento óptimo no está establecido:

- QTP en base a Platinos, gemcitabina y/o fluoropirimidinas
- CRT con fluoropirimidinas y/o gemcitabina seguido de CRT con fluoropirimidinas (En general de carácter paliativo)
-

Bibliografía

- Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115–125.
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA et al. . Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463–473; discussion 473–475.
- Bragazzi MC, Cardinale V, Carpino G et al. . Cholangiocarcinoma: epidemiology and risk factors. *Transl Gastrointest Cancer* 2012; 1: 21–32.
- Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002; 2: 10.

- Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 173–184.
- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303–1314.
- Nordenstedt H, Mattsson F, El-Serag H, Lagergren J. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2012; 106: 1011–1015.
- Bertran E, Heise K, Andia ME, Ferreccio C. Gallbladder cancer: incidence and survival in a high-risk area of Chile. *Int J Cancer* 2010; 127: 2446–2454.
- Park MJ, Kim YK, Lim S et al. . Hilar cholangiocarcinoma: value of adding DW imaging to gadoxetic acid-enhanced MR imaging with MR cholangiopancreatography for preoperative evaluation. *Radiology* 2014; 270: 768–776.
- Pitman MB, Layfield LJ. Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: a review. *Cancer Cytopathol* 2014; 122: 399–411.
- Bosman FT; World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: IARC Press 2010.
- Nakamura H, Arai Y, Totoki Y et al. . Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47: 1003–1010.
- In Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (eds). *Cancer Staging Handbook from the AJCC Cancer Staging Manual*. New York, NY: Springer 2010; 247–276.
- Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 31–38.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267.
- Andren-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *N Am J Med Sci* 2012; 4: 203–211.
- de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC et al. . Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3140–3145.
- Matsumoto N, Ebata T, Yokoyama Y et al. . Role of anatomical right hepatic trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2014; 101: 261–268.
- Dickson PV, Behrman SW. Distal cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 325–342.
- Ito H, Ito K, D'Angelica M et al. . Accurate staging for gallbladder cancer: implications for surgical therapy and pathological assessment. *Ann Surg* 2011; 254: 320–325.
- Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1934–1940.
- Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB et al. . SWOG S0809: a phase II Intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2617–2622.
- Thet Cho M. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel followed by 5 FU chemoradiation for patients with resected pancreaticobiliary cancers: a single-institution, phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl.): abstr e22243.
- Phelip JM, Vendrely V, Rostain F et al. . Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2975–2982.
- Fuller CD, Dang ND, Wang SJ et al. . Image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) for biliary adenocarcinomas: initial clinical results. *Radiother Oncol* 2009; 92: 249–254.
- Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 120–127.
- Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO et al. . Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593–600.
- Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK et al. . Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gallbladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4581–4586.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. . Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273–1281.
- Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al. . Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103: 469–474.
- Valle JW, Furuse J, Jitlal M et al. . Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014; 25: 391–398.

- Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25: 2328–2338.
- Malka D, Cervera P, Foulon S et al. . Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 819–828.

Hepatocarcinoma

Introducción

Durante la década del 70, el carcinoma hepatocelular (HCC) constituyó una de las principales causas de muerte en el planeta. La implementación de medidas sanitarias redujo su incidencia. Desde el 2000 en adelante ha aumentado nuevamente. En 2012 representó el quinto cáncer en hombres, y noveno en mujeres y la segunda causa de muerte relacionada con cáncer (746 000 casos), en el mundo. La incidencia varía, según la distribución geográfica de la hepatitis viral B (VHB) y C (VHC). Otro factor de riesgo es el consumo de alcohol y enfermedades hepáticas crónicas (por depósitos, etc.). La vacunación, el tratamiento antiviral temprano, la reducción del consumo de alcohol y el seguimiento adecuado de la patología hepática crónica (imágenes y alfafetoproteína), han sido la clave. La obesidad y diabetes tipo 2 en aumento, se acompaña de mayor incidencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lo que puede conducir a cirrosis y, con el tiempo, HCC. En África, la menor exposición a la aflatoxina B1, especialmente en pacientes con VHB, reduce el riesgo de HCC.

Su diagnóstico en las imágenes contrastadas suele ser característica. En algunos casos uno se puede apoyar en la elevación de la alfafetoproteína, a tal punto que valores elevados no requieren de biopsia confirmatoria (200 o 400 ng/ml según diferentes grupos). El laboratorio nos tiene que permitir evaluar la funcionalidad hepática y renal, y la búsqueda de factores predisponentes es mandatorio (como son las serologías virales).

Para su estadificación se debe realizar una RNM trifásica de hígado y TC de Tórax abdomen y pelvis para el resto de la evaluación, endoscopia digestiva para evaluar varices esofágicas, sinónimo de hipertensión portal. En caso de no contar con RNM puede efectuarse Ecografías con algunas técnicas contrastadas. En algunas circunstancias la biopsia debe ser efectuada pero es en general poco frecuente (conocer histología y situación del hígado sano).

Tumor primario (T)

- TX Tumor No evaluado
 T0 Tumor No evidenciado
 T1a Tumor ≤ 2 cm con o sin invasión vascular
 T1b Tumor > 2 cm sin invasión vascular
 T2 Tumor > 2 cm con invasión vascular no $> a 2$ cm, o múltiples tumores no $> a$ los 5 cm
 T3 Múltiples tumores alguno > 5 cm
 T4 Tumor con invasión de Tronco de la porta, vena hepática, o invasión directa de órgano (Incluye diafragma) o perforación a peritoneo.

Nódulos linfáticos regionales (N)

- Nx Nódulos linfáticos regionales no evaluados
 N0 Nódulos linfáticos regionales no afectados
 N1 Nódulos linfáticos regionales con metástasis

Metástasis a distancia (M)

- M0 Sin metástasis a distancia
 M1 Con metástasis a distancia

Estadio			
EIA	T1a	N0	M0
EIB	T1b	N0	M0
EII	T2	N0	M0
EIIIA	T3	N0	M0
EIIIB	T4	N0	M0
EIVA	Cualquier T	N1	M0
EIVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Los parámetros morfológicos son importantes pero a estos hay que agregarle los parámetros funcionales. Para eso se desarrolló la clasificación de Barcelona, que no sólo es pronóstica, si no que es también predictiva en términos de estrategia a seguir.

BCLC (BARCELONA CLINIC LIVER CANCER) Estratificación y Opciones terapéuticas				
Estadio		Tratamiento estándar	Variables de función y magnitud tumoral	Alternativa terapéutica
0-A	Tumor único cualquier tamaño	Resección	Adecuado tamaño y función hepática remanente	Radioablación (SBRT/ RTP estereotáxica) SIRT
	O 3 o más nódulos ≤ 3 cm	Trasplante	≤ 5 cm o menos de 3 nódulos	
	ECOG PS 0 Funcionalidad hepática normal	Ablación térmica	Accesibles ≤ 3 cm no adyacentes ni a los vasos ni a la vía biliar. Preferentemente menos de tres lesiones	

		TACE (Quimioembolización transarterial)	Contraindicación para resección y ablación térmica. puente al trasplante	
B	Tumor multinodular ECOG PS 0 Función hepática normal	TACE	5 a 10 cm Nódulos accesibles selectivamente	Resección Trasplante Tratamiento sistémico (progresados a TACE) SIRT (Buena funcionalidad)
C	Invasión portal Extensión extrahepática ECOG PS 1-2 Buena función hepática	Sorafenib o Lenvatinib (primera línea)	Child- Pugh A	SIRT (Buena funcionalidad)
		Regorafenib Cabozantinib Ramucirumab (segunda línea)	Child- Pugh A	
D	Cualquier Estadio Mala función hepática y PS	Cuidados paliativos		

Sin dudas esta división en estadios y funcionalidad nos permite tomar decisiones terapéuticas.

Enumeramos las alternativas y su lugar en cada caso.

Resección Hepática: Recomendada para pacientes con buena funcionalidad hepática (Ideal tumor único y con hígado sano) y siempre que puede ser completa (R0). En el caso de lesiones en hígado cirrótico, las mismas deben ser pequeñas y no poner en riesgo la reserva funcional. (Child Pugh A o B con aceptable reserva y lesión muy pequeña). En pacientes con Child Pugh C la cirugía está contraindicada.

Trasplante Hepático: Recomendado en pacientes con lesión única de hasta 5 cm, o hasta 3 lesiones no mayores a los 3 cm, sin invasión macrovascular, y sin evidencias de enfermedad extrahepática, ni a distancia ni por continuidad (Criterios de Milán). Hay criterios algo más complacientes, pero debe recordarse su discusión en el marco multidisciplinario. La TACE o la radiofrecuencia pueden ser procedimientos puentes al trasplante que deben ser tenidos en cuenta, especialmente cuando la llegada del trasplante se ve demorada por falta de donante.

Tratamiento adyuvante: No existen evidencias del mismo en pacientes operados ni trasplantados. Debe ser evaluado en el marco de la investigación.

Ablación térmica: Incluye la Ablación por radiofrecuencia (RFA) o la Ablación por microondas (MWA). Recomendado en lesiones muy tempranas (BCLC 0). Otra indicación es

para lesiones ≤ 3 cm, cuando la reserva funcional limita la resección, considerando como ideal un número no superior a tres lesiones. A medida que aumenta el tamaño y el número de las lesiones, el beneficio se aleja de lo óptimo. El potencial de la MWA en comparación con RFA no es conocido.

Radioablación conformada por altas dosis: Incluye RTP conformada con altas dosis (HDR), RTP corporal Estereotáctica (SBRT). Son alternativas reservadas para lesiones accesibles a las radiaciones por las imágenes, se fundamenta su indicación en base al tamaño, funcionalidad, localización, y a considerar en pacientes en los que ha fallado la RFA. Su indicación debe surgir del comité multidisciplinario.

Terapias trans-arteriales: Incluye TACE (Convencional con lipiodol o DC Beads con microesferas que liberan doxorubicina) cuya efectividad ha sido demostrada y con eficiencia similar entre ambos procedimientos.

SIRT (Selective Internal radiotherapy) que no son otra cosa que microesferas de resina que liberan Ytrio-90. Útil para pacientes no candidatos a cirugía ni para estrategias de ablación, o como puente al Trasplante en BCLC A o B asintomáticos y con buena funcionalidad hepática. A medida que aumenta el tamaño, extensión y volumen de las lesiones su eficacia se reduce significativamente.

No son procedimientos libres de complicaciones, por lo que su indicación debe ser efectuada en el marco multidisciplinario.

En el caso de SIRT no estaría recomendada en primera línea en pacientes de riesgo intermedio o avanzados.

En aquellos pacientes con muy buena reserva funcional hepática y metástasis, se ha visto beneficio de la asociación de SIRT con sorafenib por encima del Sorafenib solo.

Son procedimientos útiles en pacientes claramente seleccionados en el marco multidisciplinario indicado por profesionales entrenados.

Tratamiento sistémico en enfermedad avanzada: No existe rol para la QTP en estos pacientes. Existen varias alternativas hoy en día.

Tratamiento sistémico en el HCC
Alternativas en primera línea *
<p>Sorafenib. Es el tratamiento estándar en HCC avanzado (BCLC C) o en pacientes de riesgo intermedio (BCLC B) con aceptable función hepática progresados a medidas ablativas. La dosis recomendada es de 800 mg/día.</p> <p>Lenvatinib Tiene una eficacia al menos no inferior al sorafenib y con indicaciones semejantes. La dosis recomendada es:</p> <p style="padding-left: 40px;"> < de 60 Kg 8 mg/ día > de 60 Kg 12 mg/ día </p>
Alternativas en segunda línea
<p>Regorafenib. Es el tratamiento de elección para pacientes progresados a una primera línea y que mantienen aún un buen PS y funcionalidad hepática. La dosis recomendada es de 160 mg por día.</p> <p>Cabozantinib. Recomendado en pacientes con una o dos líneas de tratamiento previas y que mantienen un buen PS y funcionalidad hepática. La dosis recomendada es de 30 mg por día.</p>

Ramucirumab. Recomendado en pacientes progresados a sorafenib o por intolerancia al mismo, con niveles de alfafetoproteína > 400 ng/ml, con buen PS y buena reserva funcional hepática.

Inmunoterapia.

- **Nivolumab.** Indicado en pacientes progresados a Sorafenib. Dosis recomendada 240 mg/Ev cada 14 días, o 480 mg/Ev cada 28 días.
- **Pembrolizumab.** Indicado en pacientes progresados a Sorafenib. Dosis 200 mg/Ev cada 21 días.

* Existen evidencias acerca de la eficacia de la asociación de Atezolizumab con Bevacizumab en primera línea en Hepatocarcinoma avanzado con superioridad con respecto a Sorafenib e incluso incremento en la sobrevida global, aunque aún no cuenta con la aprobación del ANMAT.

Bibliografía

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: e359–e386.
- Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 361–379.
- Lee YJ, Lee JM, Lee JS et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015; 275: 97–109.
- Hanna RF, Miloussev VZ, Tang A et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 71–90.
- Bartolozzi C, Battaglia V, Bargellini I et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of 102 nodules in cirrhosis: correlation with histological findings on explanted livers. *Abdom Imaging* 2013; 38: 290–296.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons Inc. 2016.
- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301–1314.
- Clavien PA, Petrowsky H, De Oliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1545–1559.
- Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 2011; 253: 453–469.
- Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11–e22.
- Huang J, Yan L, Cheng Z et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903–912.
- Feng K, Yan J, Li X et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 794–802.
- Zeng ZC, Seong J, Yoon SM et al. Consensus on stereotactic body radiation therapy for small-sized hepatocellular carcinoma at the 7th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting. *Liver Cancer* 2017; 6: 264–274.
- Colletini F, Schreiber N, Schnapauff D et al. CT-guided high-dose-rate brachytherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 405–412.
- Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for localized hepatocellular carcinoma in nonsurgically managed patients: analysis of the national cancer database. *J Clin Oncol* 2018; 36: 600–608.
- Sangro B, Salem R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 435–443.

- Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 255–264.
- Burrell M, Reig M, Forner A et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using drug eluting beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012; 56: 1330–1335.
- Chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 2261–2273.
- Meyer T, Fox R, Ma YT et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 565–575.
- Brown KT, Do RK, Gonen M et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2046.
- Kudo M, Imanaka K, Chida N et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolization in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2117–2127.
- Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology* 2013; 58: 2188–2197.
- Vilgrain V, Pereira H, Assenat E et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1624–1636.
- Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 497–507.e2.
- Riaz A, Gabr A, Abouchaleh N et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: statistical confirmation of improved survival in responders by landmark analyses. *Hepatology* 2018; 67: 873–883.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34.
- Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67: 999–1008.
- Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–1173.
- Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESOURCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl 4): 207.
- Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J et al. REACH-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 2018; 36: 4003–4003.
- El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492–2502.
- Zhu AX, Finn RS, Edeline J et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–952.

5. Tumores del tracto digestivo inferior

En este capítulo analizaremos los tumores de colon, recto y ano, los cuales constituyen un grupo muy importante en lo que se refiere a la patología oncológica.

En el caso del cáncer colorrectal las medidas de prevención y de detección temprana tienen un impacto muy importante en la reducción de la morbimortalidad.

Cáncer de Colon

Bases moleculares

El cáncer colorrectal se inicia en pólipos adenomatosos benignos, que van adquiriendo displasia hasta transformarse en tumores invasivos. La pérdida de la estabilidad genómica es responsable de la adquisición de múltiples mutaciones que llevan al desarrollo del cáncer. El principal tipo de inestabilidad genómica implicada en el cáncer colorrectal es la cromosómica, que lleva al cambio de copias de cromosomas y de su estructura, afectando principalmente a genes supresores de tumores (APC, SMAD4, p53,). Es la que se produce con mayor frecuencia en los casos esporádicos y suele cumplir con la secuencia de adenoma-adenocarcinoma con la acumulación de mutaciones en los genes previamente nombrados y en ese orden cronológico del desarrollo tumoral. En esta vía de desarrollo tumoral está implicada la vía de regulación de proliferación de Wnt - β catenina. Mutaciones en el gen APC producen activación constitutiva de esta vía. Cuando esta mutación está presente en las células germinales se asocia al desarrollo de la poliposis adenomatosa familiar. Es más frecuente que se produzca la mutación de forma somática, produciendo cáncer de forma esporádica. También puede estar implicada esta vía en el caso de mutaciones en β catenina que la hacen resistente a su degradación.

En otro grupo de pacientes se produce inactivación de los genes involucrados en la corrección de errores de apareamiento de las bases del ADN. En el caso del síndrome de Lynch, esto se debe a la mutación en los genes de MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 (MMR). En los casos esporádicos se debe a metilación epigenética de MLH1.

También hay oncogenes involucrados en el desarrollo de este cáncer, como las mutaciones de RAS y BRAF, que producen activación constitutiva de la vía MAPK.

Otra vía asociada es la de PI3K, por mutaciones en PI3KCA, PTEN, IRS2 o AKT.

Existe además asociación con el aumento de ciertos factores de crecimiento como es la síntesis de prostaglandina E2 a través de la activación de COX-2.

Con las bases de estos conocimientos hoy día se divide a este cáncer según la vía implicada en su desarrollo: la **vía supresora o de la inestabilidad cromosómica** (la más frecuente), la **vía mutadora o de la inestabilidad de microsatélites**, y la **vía metiladora o serrada**, que permiten identificar diferentes fenotipos. Por ejemplo, la presencia de IMS alta da como consecuencia ciertos rasgos fenotípicos característicos, aunque no exclusivos, de este tipo de tumores. Así, existe una mayor frecuencia de tumores con diferenciación mucinosa, mayor frecuencia de tumores con células "en anillo de sello", con reacción linfocitaria tipo "Crohn", o con presencia de infiltrado linfocitario peritumoral, necrosis tumoral, o mayor frecuencia de tumores pobremente diferenciados, o de localización a nivel del colon derecho. En el caso de tumores de la vía serrada, se presentarían más en mujeres, con localización a nivel proximal

del colon, tumores pobremente diferenciados y, una mayor presencia de mutaciones del gen *BRAF*.

La importancia clínica de estos datos reside en que, ante la presencia de mutaciones en APC, MLH1 o MSH2, se realice un correcto asesoramiento genético para prevenir o detectar tempranamente la enfermedad. También como marcador pronóstico, con mejor expectativa en los tumores con IMS-alta, y peor escenario en la vía serrada y con mutaciones en RAS y BRAF. Y de respuesta a ciertos tratamientos (Ej.: tumores inestables - inmunoterapia, RAS WT – agentes anti EGFR).

Hoy también toma importancia la localización del tumor primario, ya que presenta diferencias en su características, vías moleculares implicadas y pronóstico.

Colon derecho	Colon izquierdo
Inestabilidad de Microsatélites, BRAF mutado, Hipermetilación, Kras mutado.	Kras predominantemente Wild Type, Sobreexpresión de EGFR, Sobreexpresión de Her-2.
Incidencia: 40%, en aumento	Incidencia: 60%, con tendencia decreciente
Pacientes mayores y más frecuente en mujeres.	Pacientes más jóvenes. Más frecuente en hombres.
Síntomas más sutiles. Estadios más avanzados o tumores sincrónicos. Diseminación peritoneal.	Menor estadiaje TNM. Más frecuentes metástasis a distancia.
Tumores de alto grado y de mayor tamaño. Subtipo mucinoso.	
Peor pronóstico.	Mejor pronóstico.

Introducción

El cáncer de colon es el segundo en frecuencia en ambos sexos. También es el segundo en mortalidad por cáncer. Los factores de riesgo más importantes son: dieta rica en carnes rojas y baja en vegetales y frutas, obesidad, falta de actividad física, tabaquismo y antecedentes familiares de pólipos o cáncer de colon. Los métodos de rastreo aplicados y validados reducen significativamente su mortalidad.

Existen evidencias de quimioprevención con aspirina, sobretodo para las formas asociadas con inestabilidad microsatelital.

Para su estadificación se recomienda en todos los pacientes realizar un examen físico completo, solicitar CEA, tomografía de tórax y tomografía de abdomen y pelvis o resonancia de abdomen y pelvis con contraste.

Clasificación según TNM 8° edición

Tumor primario (**T**)

Tx Tumor primario no accesible

T0 Sin evidencia de tumor primario

T1 Tumor que invade submucosa

T2 Tumor que invade muscular propia

T3 Tumor que invade subserosa o el tejido peri-colónico o perirrectal no peritonizado

T4 Tumor que invade órganos o estructuras adyacentes y/o perfora el peritoneo visceral

T4a Tumor que perfora el peritoneo visceral

T4b Tumor que invade órganos o estructuras adyacentes

Nódulos linfáticos (**N**)

NX Ganglios no accesibles

N0 Sin metástasis en ganglios regionales

N1 Metástasis en 1-3 ganglios regionales

N1a Metástasis en 1 ganglio regional

N1b Metástasis en 2-3 ganglios regionales

N1c Depósito tumoral

N2 Metástasis en 4 o más ganglios regionales

N2a Metástasis en 4-6 ganglios regionales

N2b Metástasis en 7 o más ganglios regionales

Metástasis a distancia (**M**)

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Con metástasis a distancia

M1a Metástasis confinadas a un órgano sin metástasis peritoneales

M1b Metástasis en más de un órgano

M1c Metástasis peritoneales con o sin compromiso de otros órganos

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1/N1c	M0

	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Estadio 0: De acuerdo con la profundidad de invasión y la presencia de factores de riesgo (invasión linfovascular, grado histológico 3, invasión en la submucosa, márgenes comprometidos o pólipo sésil, resección en fragmentos) se puede realizar polipectomía endoscópica completa en aquellos sin factores de riesgo o colectomía en los que si los tienen.

Estadio I, II y III: El tratamiento es la cirugía radical. La técnica dependerá de la experiencia del cirujano. La misma incluye la resección del segmento colónico comprometido y linfadenectomía. Los márgenes distal y proximal deben tener al menos 5 cm, y el conteo ganglionar al menos 12.

Ante la presencia de compromiso ganglionar tipo bulky y/o tumores T4 considerar neoadyuvancia con quimioterapia (NAC) (FOLFOX o CAPEOX). Según el estudio FOxTROT, que enroló pacientes con T3-4, N0-2, M0, para recibir 6 semanas con NAC y 18 semanas de quimioterapia postoperatoria, observando un importante down-staging del T y del N, así como beneficios en la tasa de recurrencia dentro de los 2 años (15.6% vs 19.5%). Estos resultados son más evidentes en tumores p-MMR (sin déficit de reparación), no lográndose estos beneficios en d-MMR (con déficit de reparación).

La adyuvancia está indicada en el estadio III y en estadio II de alto riesgo.

Definición de estadio II de alto riesgo
Recuento ganglionar insuficiente, <12 Tumor poco diferenciado (G3) Invasión vascular, linfática o perineural Tumor que se presentó con oclusión o perforación T4

Otro factor para considerar en la indicación de adyuvancia es la ausencia de inestabilidad microsatelital.

El esquema de QTP recomendado en estadio II de alto riesgo se basa en fluoropirimidinas (5-fluorouracilo+leucovorina o capecitabina). El oxaliplatino no otorga beneficios en la sobrevida global. De acuerdo con los datos del estudio IDEA, CAPOX x 3 meses es una opción para estadio II de muy alto riesgo (tumores estables y T4 o con más de un factor de riesgo). En pacientes con inestabilidad de microsatélites no se recomienda realizar tratamiento, ya que los resultados son detrimentales.

En estadio III se sugiere adyuvancia con esquema en base a fluoropirimidinas y oxaliplatino, FOLFOX o CAPOX. En la actualidad en pacientes con estadio III de bajo riesgo (T1-3N1) se puede considerar realizar 3 meses de esquema CAPOX, en el resto aún se recomiendan 6 meses (CAPOX O FOLFOX).

El seguimiento es sumamente trascendente, dado que los pacientes con metástasis detectados oportunamente pueden acceder a tratamientos con intención curativa.

Bibliografía

- Markowitz, S. D., & Bertagnolli, M. M. (2009). *Molecular Basis of Colorectal Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 361(25), 2449–2460. doi:10.1056/nejmra0804588
- J. Perea, M. Lomas y M. Hidalgo (2011). *Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado?* Rev. esp. enferm. dig. vol.103 no.1 Madrid
- Carlos Mario Muñetón Peña. *Describen las bases genéticas de la carcinogénesis del cáncer colorrectal*. siicsalud.com/des/expertos.php/96981
- Yamauchi M, et al. *Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum*. *Gut* 2012; 61:847-54.
- Markowitz, A. J., & Winawer, S. J. (1997). Management of colorectal polyps. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 47(2), 93–112.
- André, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T. de Gramont, A. (2004). Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(23), 2343–2351.
- André, T., Boni, C., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., Topham, C., de Gramont, A. (2009). Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 27(19), 3109–3116.
- André, T., de Gramont, A., Vernerey, D., Chibaudel, B., Bonnetain, F., Tijeras-Raballand, A., de Gramont, A. (2015). Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *Journal of Clinical Oncology*, 33(35), 4176–4187.
- Benson, A. B., Schrag, D., Somerfield, M. R., Cohen, A. M., Figueredo, A. T., Flynn, P. J., Haller, D. G. (2004). American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(16), 3408–3419.
- Grothey, A., Sobrero, A. F., Shields, A. F., Yoshino, T., Paul, J., Taieb, J., Iveson, T. (2018). Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(13), 1177–1188.
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. *Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07*. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198–2204.

- Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. *Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer*. J Clin Oncol 2011; 29: 1465–1471.
- QUASAR Collaborative Group. (2007). Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. The Lancet, 370(9604), 2020–2029.
- Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T et al. *Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients with high-risk stage II colorectal cancer*. J Clin Oncol 2019; 37 (18_Suppl): abstr 3501.
- D. Morton et al. *FOxTROT: An international randomised controlled trial in 1053 patients evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. On behalf of the FOxTROT Collaborative Group*. Annals of Oncology 30 (Supplement 5): v198–v252, 2019

Cáncer de Recto

Introducción

Igual que en el cáncer de colon se encuentra entre los tumores más frecuentes. Su incidencia en los últimos años está en ascenso, principalmente en menores de 50 años. La presencia de síntomas rectales o sangrado son su forma más frecuente de presentación, y el diagnóstico se basa en los hallazgos del tacto rectal y de la endoscopia, con la confirmación de la biopsia.

Clasificación según localización del cáncer de recto	
Recto superior:	10-15 cm margen anal
Recto medio:	5-10 cm del margen anal
Recto inferior:	< 5 cm del margen anal

El manejo multidisciplinario y la estadificación correcta son clave. Es muy importante que todos los pacientes tengan un estudio completo del colon, para descartar tumores sincrónicos. En aquellos en los que la cirugía fue efectuada sin estudio completo del colon, el mismo debería ser efectuado antes de los 6 meses de la cirugía.

No hay que olvidarse que el tacto rectal (por médico entrenado) es una pieza clave en la estadificación y planificación de estrategia local.

En los estadios tempranos la eco-endoscopia es útil para la adecuada estadificación local.

La resonancia magnética de abdomen y pelvis (protocolo recto) es imprescindible para la adecuada estadificación locoregional y a distancia, la evaluación de la invasión vascular extramural y de metástasis sincrónicas/metacrónicas. Ayuda a definir el tratamiento preoperatorio y la extensión de la cirugía.

La Tomografía computada es el método más indicado para la evaluación a distancia y la tomografía por emisión de positrones (No estándar) puede considerarse en pacientes con extensa invasión vascular extramural, valores altos de CEA, o sospecha de metástasis por tomografía, para descartar lesiones a distancia.

Estadificación TNM edición 8

Tumor primario (**T**)

Tx Tumor primario no accesible

T0 Sin evidencia de tumor primario

T1 Tumor que invade submucosa

T2 Tumor que invade muscular propia

T3 Tumor que invade subserosa o el tejido peri-colónico o perirrectal no peritonizado, de acuerdo con la infiltración más allá de la capa muscular propia, se subclasifican:

T3a <1 mm

T3b 1-5 mm

T3c 6-15 mm

T3d >15 mm

T4 Tumor que invade o está adherido a órganos o estructuras adyacentes y/o perfora el peritoneo visceral

T4a Tumor que perfora o está adherido al peritoneo visceral

T4b Tumor que invade o está adherido a órganos o estructuras adyacentes

Nódulos linfáticos (**N**)

NX Ganglios no accesibles

N0 Sin metástasis en ganglios regionales

N1 Metástasis en 1-3 ganglios regionales

N1a Metástasis en 1 ganglio regional

N1b Metástasis en 2-3 ganglios regionales

N1c Depósito tumoral

N2 Metástasis en 4 o más ganglios regionales

N2a Metástasis en 4-6 ganglios regionales

N2b Metástasis en 7 o más ganglios regionales

Metástasis a distancia (**M**)

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Con metástasis a distancia

M1a Metástasis confinadas a un órgano sin metástasis peritoneales

M1b Metástasis en más de un órgano

M1c Metástasis peritoneales con o sin compromiso de otros órganos

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1/N1c	M0

	T1	N2a	M0
IIIB	T1-T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1/N1c	M0
IIIC	T4a	N2a	
	T3-T4a	N2b	
	T4b	N1-2	
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Tratamiento: Los tumores T1 se clasifican también según:

Subgrupos de Haggitt's: tiene en cuenta la conformación pedunculada o no, el grado histológico, la presencia de invasión linfovascular y el crecimiento tipo budding. Son todos factores que predicen el riesgo de compromiso ganglionar, datos importantes para decidir el tipo de cirugía y el método por el cual se realizará.

Subgrupos de Kudo/Kikuchi: tiene en cuenta la conformación sésil o no, el nivel de infiltración en la submucosa y la profundidad de invasión en la misma.

La cirugía en bloque está indicada cuando los márgenes de resección endoscópica están comprometidos, así como en la profundidad. Las guías japonesas recomiendan cirugía radical + linfadenectomía en aquellos con factores de riesgo desfavorable (tumores poco diferenciados, con invasión linfovascular y la profundidad de invasión mayor a 1000 µm).

En el resto de los tumores, es decir, >T1 o con factores de riesgo, la cirugía indicada en tumores de recto es la excisión total del mesorrecto (TME) asociada a la resección de al menos 12 ganglios.

Tumores muy tempranos (T1 sm1 N0): Si no hay factores adversos basta con la resección endoscópica transanal. La RTP ± QTP puede ser una alternativa. Si hay factores adversos (SM 2 o más, grado 3, invasión vascular o linfática) la cirugía que está indicada es la resección total del mesorrecto. En el caso de pacientes de alto riesgo con resección transanal y factores adversos, una alternativa es la CRT perioperatoria.

Tumores tempranos o buenos (T1-T2, T3a/b N0 de recto medio o superior, N0 o N1 si es recto superior), MRC (margen radial circunferencial) no comprometido, sin invasión vascular extramural: cirugía (TME). Si se detectan factores de mal pronóstico en la pieza quirúrgica (CRM+, N2) considerar QTP +/- RTP. Una alternativa es CRT + watch and wait en pacientes (respuesta completa o progresiva) frágiles, de alto riesgo o en los que no aceptan cirugía.

Tumores intermedios (T3 de recto bajo, con elevadores sanos, margen radial circunferencias no comprometido, T3a/b con N1-2, sin invasión vascular extramural): cirugía sola (TME) sólo si se

prevé una cirugía de adecuada, con riesgo de recurrencia $\leq 5\%$, o RTP corta /CRT seguidas de TME. Puede considerarse watch and wait en pacientes con riesgo si obtienen respuesta completa.

Tumores malos (T3c/d o bajos, elevadores amenazados, fascia mesorrectal intacta, T3c/d de recto medio con o sin N1-2, extensión vascular extramural, T4aN0): RTP corta o CRT seguida de TME. Puede considerarse watch and wait en los que obtienen respuesta completa.

Tumores localmente avanzados (cT3 con compromiso de la fascia mesorrectal, T4a/b, compromiso de los elevadores, o ganglios comprometidos): CRT o RTP corta (se puede combinar con folfox y espera larga a la cirugía). RTP corta, como modalidad única, en pacientes frágiles o ancianos con comorbilidades.

No hay diferencias en los beneficios entre la CRT y la RTP corta en lo que respecta a la recurrencia local. En cambio, en los tumores en los que se requiere downstaging se recomienda la CRT ya que aumenta las chances de una cirugía R0, en comparación con la RTP como modalidad única y la variante corta. Existe una alternativa que es la radioterapia corta, con espera larga, a la cirugía para mejorar el downsizing.

Hay 2 formas de radioterapia preoperatoria
RTP corta (25 Gy totales con fracciones de 5 Gy durante una semana) seguida de cirugía inmediata (en menos de 10 día de la primera fracción), o con espera larga a la cirugía. Ambas tienen iguales beneficios, pero la segunda se acompaña de menos complicaciones postoperatorias.
CRT: 45-50 Gy en 25-28 fracciones más un boost hasta llegar a los 54 Gy en 3 fracciones. Esta modalidad se prefiere en los casos de CRM+. También en el caso de requerir tratamiento adyuvante. Cuando se realiza tratamiento concurrente de CRT se utilizan fluoropirimidinas.

Otra modalidad de tratamiento es realizar quimioterapia preoperatoria, de inducción o consolidación. Hay estudios modernos de tratamiento neoadyuvante total (TNT) en los que se plantea realizar QTP y RTP completa antes de la cirugía. El objetivo es tratar tempranamente las posibles micrometástasis, mejorar la toxicidad y la adherencia al tratamiento. Existen 2 modalidades: con inducción, en la que se inicia el tratamiento con QTP (FOLFOX/Capox) y luego se aplica la RTP, y con consolidación, se administra primero radioterapia y luego quimioterapia. Aún no está estandarizado cuál sería la modalidad más adecuada en cada caso, tampoco el mejor esquema de RTP ni QTP.

Se considera que en los tumores con alto riesgo de enfermedad micrometastásica (IVE+o N+) habría un mayor beneficio con la modalidad de inducción. En cambio, en aquellos con mayor riesgo local (T4 o con MRC +) la modalidad de consolidación sería la mejor estrategia.

La RTP preoperatoria no tiene beneficios en los tumores de recto alto (a más de 12 cm del MA) y por encima de la reflexión peritoneal, los que deben ser tratados como cáncer de colon.

Una vez completo el tratamiento, es clave la evaluación de la respuesta, y el momento en que se efectúa. El estándar para evaluación de respuesta, son los mismos que se utilizaron al inicio (Tacto, RNM, Rectoscopia y TAC).

Watch and wait: Luego del tratamiento neoadyuvante, 10-40% de los pacientes obtienen respuesta clínica completa (RCC) a las 12 semanas de iniciado el tratamiento. Se considera RCC a la ausencia de tumor palpable o irregularidades al tacto, ausencia de lesión visible en

la rectoscopia, y ausencia de lesión residual en RMN en el sitio del tumor primario y de los ganglios, y una biopsia negativa del sitio de la lesión primaria (este último factor debe ser discutido en forma multidisciplinaria). En la actualidad consideramos que esta estrategia sólo es aplicable a casos seleccionados en contexto de un comité de tumores.

Luego de la RTP corta, cuando no se busca downstaging, se recomienda la cirugía inmediata, dentro de los 7 días desde de la finalización de la neoadyuvancia, y dentro de los 3 días en mayores de 75 años (<10 días desde la primera aplicación).

La espera recomendada para la cirugía, luego de CRT, es de 4-12 semanas, en pacientes que realizaron RTP corta, no debe superar los 10 días, del inicio de los rayos. En casos seleccionados retrasar la cirugía permite aumentar la tasa de respuesta completa u optimizar la planificación quirúrgica.

Se debe considerar la CRT postoperatoria ante el hallazgo de factores adversos luego de la cirugía como: CRM ≤ 1 cm, tumor perforado, TME incompleta, pT4b, pN2, pN1c, IVE+, invasión perineural cercana a la fascia mesorrectal.

Se puede considerar la QTP postoperatoria luego de neoadyuvancia. El nivel de evidencia de su beneficio es menor que en el cáncer de colon y está limitado a la sobrevida libre de progresión. Todavía no está bien establecido si el estadio que se debe tomar en cuenta para la elección del esquema es el estadio clínico inicial o el estadio de la pieza quirúrgica. La incorporación del oxaliplatino depende del riesgo de toxicidad y de recaída.

Recurrencia local

En pacientes con recurrencia local que no han sido irradiados, se recomienda CRT preoperatoria y eventual cirugía. En casos seleccionados, y evaluado en comité de tumores, se puede considerar la re-irradiación para facilitar la resección curativa, o RTP corta seguida de QTP (a base de fluoropirimidina + oxaliplatino) seguido de cirugía de rescate, o QTP de inducción seguido de cirugía o CRT y eventual cirugía.

Enfermedad metastásica

La QTP sola puede ser insuficiente, y puede ser útil la RTP del tumor primario. Se prefiere la RTP corta seguida de QTP iniciándose dentro de las 2 semanas, para mejorar síntomas. En los pacientes oligo-metastásicos, se inicia tratamiento con QTP buscando el tiempo más adecuado para la cirugía con metastasectomía. En la elección del esquema sistémico, se pueden considerar las pautas para cáncer de colon metastásico.

Bibliografía:

- Willett, C. G., Compton, C. C., Shellito, P. C., & Efrid, J. T. (1994). Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer*, 73(11), 2716–2720.

- Clancy, C., Burke, J. P., Albert, M. R., O'Connell, P. R., & Winter, D. C. (2015). Transanal Endoscopic Microsurgery Versus Standard Transanal Excision for the Removal of Rectal Neoplasms. *Diseases of the Colon & Rectum*, 58(2), 254–261.
- Sauer, R., Liersch, T., Merkel, S., Fietkau, R., Hohenberger, W., Hess, C., Rödel, C. (2012). Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *Journal of Clinical Oncology*, 30(16), 1926–1933.
- Fernandez-Martos, C., Garcia-Albeniz, X., Pericay, C., Maurel, J., Aparicio, J., Montagut, C., Minsky, B. D. (2015). Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Annals of Oncology*, 26(8), 1722–1728.
- Dossa, F., Chesney, T. R., Acuna, S. A., & Baxter, N. N. (2017). A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(7), 501–513.
- Carvalho, C., & Glynne-Jones, R. (2017). Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *The Lancet Oncology*, 18(6), e354–e363.

Cáncer colorrectal metastásico

Diagnóstico:

La sospecha clínica o bioquímica de enfermedad metastásica debe ser confirmada por imágenes y eventualmente biopsia (En muchas oportunidades la escisión es el método para obtener histología). En todo paciente se debe contar con evaluación por imágenes de tórax, abdomen y pelvis.

En los pacientes con enfermedad hepática exclusiva debe hacerse una resonancia. En pacientes con patrón metastásico potencialmente curable, se sugiere PET FDG.

Los pacientes con enfermedad sistémica deben efectuar estudios moleculares (mutación de KRAS, NRAS y BRAF). Si bien el estudio de inestabilidad microsatelital no servirá para la elección de la primera línea, es útil como marcador pronóstico y predictivo de respuesta en líneas posteriores. En algunos pacientes puede detectarse amplificación del Her 2, el cual es un conocido blanco de tratamiento en otras patologías con evidencia científica de eficacia, pero sin aprobación aún en nuestro medio, pero útil para plantear en el marco investigacional o de uso compasivo.

Tratamiento:

Existen distintos escenarios clínicos a considerar:

Pacientes irresecables, potencialmente resecable y pacientes resecables.

Enfermedad oligo-metastásica: definición aún controvertida. El objetivo del tratamiento es la posibilidad de resección R0 o de tratamiento ablativo local. Cuando la enfermedad está confinada a un órgano o a pocos órganos la cirugía es la indicación estándar, y la única con intención curativa.

Metástasis hepáticas o pulmonares, técnicamente resecables: En los pacientes con metástasis claramente resecables y de buen pronóstico, puede no ser necesaria la quimioterapia perioperatoria (aunque la tendencia actual es hacer quimioterapia a la mayoría de los

pacientes). Las metástasis hepáticas menores a 2 cm y más de 1 cm de profundidad en el hígado tienen un riesgo mayor de desaparecer con las imágenes luego de QTP y deberían ser resecadas porque la respuesta completa patológica es rara. En pacientes con un pronóstico no tan claro o desfavorable, se debe administrar QTP perioperatoria (3 meses antes y 3 después de la cirugía) con esquema FOLFOX o CAPOX. La sugerencia actual es 2 meses de QTP y evaluación (no más de 2 meses por el impacto que tienen el Oxaliplatino y el Irinotecan en el tejido hepático sano) y luego 4 meses en el postoperatorio. Cuando no se puede definir el pronóstico o la resecabilidad, como ocurre en los pacientes con metástasis al diagnóstico, también se debe considerar la quimioterapia perioperatoria.

En los pacientes con cirugía de sus metástasis “upfront”, siempre debe efectuarse quimioterapia (la excepción sería el paciente politratado previamente con cirugía de salvataje). Los esquemas de adyuvancia utilizados son FOLFOX o CAPOX, no se recomienda realizar anticuerpos monoclonales adyuvantes.

En los pacientes con enfermedad hepática o pulmonar **potencialmente resecable**, se debe considerar realizar tratamiento sistémico previo.

Entre los pacientes con **enfermedad irresecable**, existen 2 grupos: aquellos que definitivamente nunca van a ser resecables (ej.: metástasis óseas múltiples) y aquellos que van a ser convertidos, luego de realizar tratamiento sistémico.

El tratamiento de conversión tiene como objetivo volver resecables a las metástasis irresecables. La resecabilidad debe estudiarse entre los 2 y 4 meses del tratamiento, ya que la tasa de resección tiene correlación con la respuesta al tratamiento sistémico.

No hay consenso sobre el mejor esquema de conversión. Considerar lateralidad del primario.

En pacientes con RAS/BRAF wild-type y primario izquierdo las opciones son: doblete de QTP + anti EGFR, (o FOLFOXIRI + anti EGFR hay estudios en fase 2 con altas tasas de respuesta).

En pacientes con RAS/BRAF wild-type y primario derecho las opciones son: Triplete solo o Triplete + Bevacizumab, o Doblete + Bevacizumab.

En pacientes con RAS/BRAF mutado y primario izquierdo las opciones son: FOLFOXIRI + bevacizumab, o doblete + bevacizumab.

En pacientes con RAS/BRAF mutado y primario derecho las opciones son: Triplete solo o Triplete + bevacizumab, o doblete + bevacizumab.

Los pacientes con BRAF mutado, son considerados un subgrupo de mal pronóstico, podrían ser tratados con triplete y bevacizumab.

Debe tenerse en cuenta que los tratamientos de inducción muy prolongados deterioran la reserva funcional hepática y pueden complicar la evolución postoperatoria.

En algunos pacientes, seleccionados, con enfermedad metastásica en sitios desfavorables o poco frecuentes, se pueden considerar tratamientos ablativos con o sin cirugía: Se recomienda iniciar el mejor tratamiento sistémico para inducir respuesta. Cuando se obtiene la “mejor respuesta” se evalúan las estrategias disponibles para tratamiento local, estas

pueden incluir: tratamiento ablativo (cirugía, ablación por radiofrecuencia, microonda, crioablación), SBRT, embolización (radio o quimioembolización).

En pacientes correctamente seleccionados, con enfermedad peritoneal (índice peritoneal favorable), se puede considerar la cirugía de citorreducción e HIPEC. Sólo debe realizarse en centros con experiencia.

Dentro de los pacientes pasibles de tratamiento con enfermedad metastásica irresecable existen 3 categorías:

- **Grupo 1A:** Tratamiento intensivo para obtener citorreducción y conversión a resecable o pasible para uso de técnicas de ablación.

- **Grupo 1B:** Tratamiento intensivo para obtener una rápida reducción del volumen de enfermedad por amenaza clínica inminente, o disfunción orgánica o síntomas severos.

- **Grupo 2:** No requiere tratamiento intenso y el objetivo es control de enfermedad.

Las opciones como primeras líneas de tratamiento son los dobletes: FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI. En pacientes seleccionados, triplete como FOLFOXIRI. El tratamiento con fluoropirimidinas como monodroga es una opción en pacientes asintomáticos, irresecables que no son candidatos para combinación de drogas.

Los agentes biológicos se indican en la mayoría de los pacientes en primera línea para enfermedad metastásica. El anticuerpo anti-VEGF, bevacizumab, se utiliza combinado con FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI, y con FOLFOXIRI en pacientes seleccionados, con el objetivo de mejorar tasa de respuesta para eventual citorreducción, especialmente ante la mutación de BRAF. También asociado sólo a fluoropirimidinas en los pacientes que no toleran dobletes. En pacientes con RAS/BRAF wild type otra opción son los anticuerpos anti-EGFR que se pueden combinar con FOLFOX o FOLFIRI. No se recomienda terapia anti EGFR con Capecitabina.

En los tumores primarios de colon derecho tiene mayor actividad el bevacizumab, mientras que en los izquierdos los anti-EGFR. Todavía existe controversia sobre el orden en que deben indicarse los esquemas. Lo cierto, es que todos los pacientes candidatos a tratamiento debieran recibir todos los citotóxicos y agentes biológicos disponibles, estrategia que se conoce como “continuum of care”.

Luego de un tratamiento de inducción inicial, una opción es el mantenimiento.

Esquema inicial	Mantenimiento
FOLFOX + bevacizumab	fluoropirimidinas + bevacizumab
CAPOX + bevacizumab	fluoropirimidinas + bevacizumab
FOLFIRI + bevacizumab	fluoropirimidinas + bevacizumab
FOLFOXIRI + bevacizumab	fluoropirimidinas + bevacizumab

Cuando existen síntomas o imágenes de progresión se puede reintroducir el esquema inicial o rotar a segunda línea.

El tratamiento de segunda línea está recomendado en pacientes que mantienen buen performance. El esquema de elección depende del que fue utilizado en la línea inicial, de la respuesta a dicho esquema y del tiempo de duración de la respuesta.

Primera línea	Opciones de Segunda línea
QTP ± anti-EGFR	Otro esquema de QTP + bevacizumab
QTP + bevacizumab	Otro esquema de QTP + bevacizumab o FOLFIRI + ramucirumab (si el esquema inicial fue FOLFOX)
QTP ± bevacizumab	FOLFIRI o irinotecan + anti-EGFR (RAS WT)

En el tratamiento de tercera línea, en pacientes RAS y BRAF wild type, que no han recibido anti-EGFR (cetuximab o panitumumab), estos anticuerpos deben considerarse una opción. Se prefiere utilizarlos con quimioterapia de combinación.

En tumores colorrectales con inestabilidad microsatelital (dMMR o MSI-H), luego de progresión a fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, se podría utilizar pembrolizumab (aprobado por ANMAT) o Nivolumab +/- ipilimumab (No Aprobado por ANMAT).

Otras opciones son **regorafenib** y **trifluridina-tipiracilo** en pacientes progresados a fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y anti-EGFR. Una consideración es cómo administrar el Regorafenib, la tendencia actual es empezar el 1er ciclo con dosis bajas e ir aumentando la dosis semanalmente (80 mg/día la 1ra semana, 120 mg/d la semana 2 y 160 mg/d la semana 3 si no aparece toxicidad grado 2 o más; estudio fase 2 REDOS).

Otra estrategia terapéutica es la reexposición a fármacos utilizados previamente, considerando si lo dejó en respuesta y el intervalo libre de progresión. En el caso de re-exposición con inhibidores de EGFR, se recomienda estudiar previamente el estado mutacional de RAS, tal como se realiza al diagnóstico de enfermedad metastásica, ya que los mayores beneficios se obtienen en aquellos pacientes sin mutaciones a este nivel. Se recomienda esto realizarlo a través de biopsia líquida.

En el marco de los tratamientos aún no aprobados en nuestro país, hay evidencia del uso de la combinación de encorafenib-binimetinib + cetuximab o panitumumab en tumores con mutación de BRAF V600E. De igual forma, otra opción es trastuzumab +/- pertuzumab o lapatinib, en pacientes con sobreexpresión de HER-2 y RAS y BRAF WT. Y, por último, larotrectinib o entrectinib en tumores que presentan fusión del gen NTKR.

Cuando se requiere respuesta rápida, por biología agresiva o en pacientes sintomáticos, se sugiere doblete + anti-EGFR o bevacizumab según RAS, y en pacientes seleccionados triplete ± bevacizumab.

Cuando el objetivo es postergar la progresión también se recomienda doblete + anti-EGFR o bevacizumab según RAS, y en pacientes seleccionados otra opción es triplete ± bevacizumab.

En pacientes con buena respuesta o al menos control de enfermedad se puede considerar tratamiento de mantenimiento. Si durante el mantenimiento ocurre progresión en los primeros meses, considerar rotar a otra línea de tratamiento. En cambio, si ocurre luego, se puede reintroducir el esquema completo de 1º línea. En pacientes ancianos con buen estado general el tratamiento recomendado es el mismo que en los jóvenes, ya que se espera el mismo beneficio.

Esquemas de Quimioterapia cáncer de colorrectal

Capecitabina 2,500 mg/m² día 1-14 cada 21 días.

5-Fu bolo:

Roswell Park: Fluorouracilo 500 mg/m² en bolo + Leucovorina 500 mg/m² semanal x 6 cada 8 semanas

Mayo Clinic: Fluorouracilo 425 mg/m² en bolo + Leucovorina 20 mg/m² día 1-5 cada 28 días

5-Fu infusional*:

De Gramont: Fluorouracilo 400 mg/m² en bolo + Fluorouracilo 2400 mg/m² ic 48 hs + leucovorina 400 mg/m² (existen distintas variantes de este esquema)

Irinotecan

Irinotecan¹ 350 mg/m² cada 21 días

Irinotecan 180 mg/m² cada 14 días

irinotecan 125 mg/m² día 1, 8, 15, 22 cada 42 días

Esquemas con dupletes

CAPOX cada 21 días

Oxaliplatino 130 mg/m² + Capecitabina 1000 mg/m² cada 12 hs día 1-14

FOLFIRI cada 14 días

Irinotecan 180 mg/m² + Fluorouracilo 400 mg/m² bolo + Fluorouracilo 2400 mg/m² IC + Leucovorina 400 mg/m²

FOLFOX 6 modificado cada 14 días

Oxaliplatino 85 mg/m² + Fluorouracilo 400 mg/m² bolo + Fluorouracilo 2400 mg/m² ic 46 hs + Leucovorina 200 mg/m² día 1 y 2 cada (existen distintas variantes aceptadas)

Tripletes de quimioterapia

FOLFOXIRI cada 14 días

Irinotecan 165 mg/m² + Oxaliplatino 85 mg/m² + Fluorouracilo 3200 mg/m² ic 48 hs + Leucovorina 200 mg/m²

Anticuerpos monoclonales

Bevacizumab

5 mg/Kg cada 14 días (en pacientes seleccionados se puede administrar 10 mg/kg)

7,5 mg/kg cada 21 días asociado a Fluoropirimidinas +/- Oxaliplatino

Cetuximab

semanal: dosis de carga 400 mg/m² y 250 mg/m² por semana mantenimiento
cada 14 días: 500 mg/m²

Panitumumab:

6 mg/kg cada 14 días

Ramucirumab:

8 mg/ Kg EV cada 2 semanas como parte de un esquema.

Otras:

Regorafenib 160 mg día 1-21 cada 28 días

Trifluridina/Tipiracilo 35 mg/m² cada 12 hs, día 1-5 y 8-12 cada 28 días

Pembrolizumab 200 mg EV cada 21 días

Nivolumab 240 mg EV cada 14 días

480 mg EV cada 28 días

***esquemas infusionales o basados en capecitabina fuertemente sugeridos por mayor eficacia**

1 en caso de toxicidad severa evaluar polimorfismo UGT1A1 en alelo 28

2 en caso de toxicidad severa medir déficit de DPD (dihidropirimidina dehidrogenasa)

Bibliografía

- Hadden, W. J., de Reuver, P. R., Brown, K., Mittal, A., Samra, J. S., & Hugh, T. J. (2016). Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB*, 18(3), 209–220.
- Van Cutsem, E., Nordlinger, B., Adam, R., Köhne, C.-H., Pozzo, C., Poston, G., Rougier, P. (2006). Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *European Journal of Cancer*, 42(14), 2212–2221.
- Baratti, D., Kusamura, S., Pietrantonio, F., Guaglio, M., Niger, M., & Deraco, M. (2016). Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010–2015. A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 100, 209–222.
- Folprecht, G., Gruenberger, T., Bechstein, W. O., Raab, H.-R., Lordick, F., Hartmann, J. T., Köhne, C.-H. (2010). Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 11(1), 38–47.
- Falcone, A., Ricci, S., Brunetti, I., Pfanner, E., Allegrini, G., Barbara, C., Masi, G. (2007). Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Journal of Clinical Oncology*, 25(13), 1670–1676.
- Alan P. Venook, Donna Niedzwiecki, Heinz-Josef Lenz, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR).
● Heinemann, V., von Weikersthal, L. F., Decker, T., Kiani, A., Vehling-Kaiser, U., Al-Batran, S.-E. Stintzing, S. (2014). FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 15(10), 1065–1075.
- Goldberg, R. M., Rothenberg, M. L., Van Cutsem, E., Benson, A. B., Blanke, C. D., Diasio, R. B., Viele, C. (2007). The Continuum of Care: A Paradigm for the Management of Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist*, 12(1), 38–50.
- Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C.-C., Arnold, D. (2015). Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16(13), 1355–1369.

- Goldstein, D. A., & El-Rayes, B. F. (2015). Considering Efficacy and Cost, Where Does Ramucirumab Fit in the Management of Metastatic Colorectal Cancer? *The Oncologist*, 20(9), 981–982.
- Gianluca Mauri, Elio Gregory Pizzutilo, et al. *Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies*. *Cancer Treat Rev*. 2019 Feb;73:41-53. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.12.006. Epub 2018 Dec 27.
- Grothey, A., Cutsem, E. V., Sobrero, A., Siena, S., Falcone, A., Ychou, M., Laurent, D. (2013). Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 381(9863), 303–312.
- Tanios S Bekaii-Saab, Fang-Shu Ou, et al. *Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study*. *Lancet Oncol*. 2019 Aug;20(8):1070-1082. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30272-4. Epub 2019 Jun 28.
- Mayer, R. J., Van Cutsem, E., Falcone, A., Yoshino, T., Garcia-Carbonero, R., Mizunuma, N., ... Ohtsu, A. (2015). Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(20), 1909–1919
- Overman, M. J., Lonardi, S., Wong, K. Y. M., Lenz, H.-J., Gelsomino, F., Aglietta, M., André, T. (2018). Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 36(8), 773–779.
- Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., Diaz, L. A. (2015). PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2509–2520.
- Van Cutsem, E., Huijberts, S., Grothey, A., Yaeger, R., Cuyle, P.-J., Elez, E., Tabernero, J. (2019). Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *Journal of Clinical Oncology*, JCO.18.02459.
- Andrea Sartore-Bianchi et al. Dual-targeted Therapy With Trastuzumab and Lapatinib in Treatment-Refractory, KRAS Codon 12/13 Wild-Type, HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer (HERACLES): A Proof-Of-Concept, Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):738-746.
- Thierry Andre, Kai-Keen Shiu, et al. *Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study*. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA4 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 18_suppl.
- G.D. Demetri et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372- 001. *Annals of Oncology* Volume 29 | Supplement 9 | November 2018
- Andrea Sartore-Bianchi et al. Dual-targeted Therapy With Trastuzumab and Lapatinib in Treatment-Refractory, KRAS Codon 12/13 Wild-Type, HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer (HERACLES): A Proof-Of-Concept, Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):738-746.
- G.D. Demetri et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372- 001. *Annals of Oncology* Volume 29 | Supplement 9 | November 2018

Cáncer de Ano

Introducción

El carcinoma escamoso de ano es una patología infrecuente, representando el 1-2% de los tumores digestivos. En su etiología está implicado el virus del papiloma humano (VPH), que representa el agente causal en 80-85% de los casos. Otros factores de riesgo son: la infección por VIH, la inmunosupresión por trasplante o por drogas (corticoides) y el tabaquismo.

El síntoma de presentación suele ser el sangrado. Puede haber masa, úlcera que no cura, picazón, secreción, incontinencia o fístula. Siempre se debe realizar biopsia para la confirmación histológica, para diferenciar de otras histologías. Se debe diferenciar el Carcinoma del MARGEN ANAL (más común en hombres, bien diferenciado) del Carcinoma del CANAL ANAL (más común en mujeres, indiferenciados)

Estadificación TNM 8° edición	
Tumor primario (T) Tx tumor primario no accesible T0 sin evidencia de tumor primario Tis lesión escamosa intraepitelial de alto grado T1 tumor ≤2 cm T2 tumor entre 2-5 cm T3 tumor > 5 cm T4 tumor de cualquier tamaño que invade órganos adyacentes (vagina, uretra, vejiga)	
Nódulos linfáticos (N) Nx ganglios regionales no accesibles N0 sin metástasis en los ganglios regionales N1 metástasis en ganglios inguinales, mesorrectales o en la cadena ilíaca interna o externa N1a metástasis en ganglios inguinales, mesorrectales o en la cadena ilíaca interna N1b metástasis en ganglios de la cadena ilíaca externa N1c metástasis en ganglios de la cadena ilíaca externa y en otros de N1a	
Metástasis a distancia (M) M0 sin metástasis a distancia M1 con metástasis a distancia	

	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T2	N0	M0
Estadio IIB	T3	N0	M0

Estadio IIIA	T1-2	N1	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
Estadio IIIC	T3-4	N1	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es mantener la curación, preservando la funcionalidad del ano.

Estadio 0: En lesiones no infiltrantes el tratamiento es local, resección o topicación con Imiquimod o fluorouracilo.

Estadio I-III: La cirugía solo se considera en lesiones menores de 2cm, bien diferenciadas, localizadas en el MARGEN ANAL, las cuales deben ser reseçadas con margen mayor a 5 mm, sin que comprometan la función anal. En el resto, el estándar es la CRT con esquemas basado en fluoropirimidina combinada con mitomicina (esquema de Nigro). Una alternativa es la capecitabina en lugar de 5-Fu en infusión continua.

El tratamiento que se recomienda en pacientes ancianos es el mismo.

Frente a una lesión local, que demuestra enfermedad infiltrante, se sugiere realizar CRT postoperatoria.

Estadio IV: Los pacientes que excepcionalmente debutan con cánceres metastásicos pueden efectuar en primera línea los mismos tratamientos de CRT que en tumores antes mencionados, la diferencia es que no tienen intención curativa, sino control de síntomas y prolongar la vida.

No existe consenso sobre el tratamiento quimioterápico a la recaída. En un estudio que comparó ambos esquemas, el perfil de toxicidad favoreció a Carboplatino/Paclitaxel.

Los recomendados son combinaciones como cisplatino-fluorouracilo, carboplatino-taxanos. En líneas subsiguientes, Nivolumab y Pembrolizumab cuentan con aprobación en otros países, pero no la tienen aún en Argentina.

Cirugía de salvataje: Se debe considerar en pacientes con persistencia local de la enfermedad, progresión o enfermedad recurrente.

Evaluación de la respuesta: Debe incluir: tacto rectal, anoscopia. Evaluación por imágenes. Ante una respuesta radiológica parcial se puede seguir controlando ya que puede haber regresión completa dentro de los 6 meses. La decisión sobre la cirugía de salvataje ante enfermedad persistente se debe hacer en el contexto de un equipo multidisciplinario, con una biopsia confirmatoria y no antes de las 26 semanas, salvo que se observe progresión clínica.

Esquemas de quimioterapia cáncer de ano

Esquema de Nigro (concurrente con radioterapia)

Fluorouracilo 1000 mg/m² IC día 1-4 y 29-32 + Mitomicina 10 mg/m² día 1 y 29 o

Fluorouracilo 1000 mg/m² IC día 1-4 y 29-32 + Mitomicina 12 mg/m² día 1

Capecitabina con Mitomicina

Capecitabina 825 mg/m² cada 12 hs día 1-5 semanal, x 6 semanas

Mitomicina 12 mg/m² día 1

Carboplatino-Paclitaxel cada 21 o 28 días

Carboplatino AUC 5 día 1

Paclitaxel 80 mg/m² d1, d8, d15 o 175 mg/m² día 1

Cisplatino-Paclitaxel cada 21 o 28 días

Cisplatino 60 mg/m² d1

Paclitaxel 80 mg/m² d1, d8, d15 o 175 mg/m² día 1

Cisplatino-Fluorouracilo cada 21 o 28 días

Cisplatino 60 mg/m² + Fluorouracilo 1000 mg/m² infusión continua d1-d4

También se puede utilizar esquemas como **FOLFOX** o **XELOX**

Bibliografía

- Nigro, N. D., Vaitkevicius, V. K., & Considine, B. (1974). Combined therapy for cancer of the anal canal. *Diseases of the Colon & Rectum*, 17(3), 354–356.
- Flam, M., John, M., Pajak, T. F., Petrelli, N., Myerson, R., Doggett, S., Murray, K. (1996). Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *Journal of Clinical Oncology*, 14(9), 2527–2539.
- Chai, C. Y., Tran Cao, H. S., Awad, S., & Massarweh, N. N. (2018). Management of Stage I Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *JAMA Surgery*, 153(3), 209.
- Rao, S., Sclafani, F., Eng, C., Gronlie Guren, M., Adams, R. A., Benson, A., Cunningham, D. (2018). LBA 21 InterAACT: A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease - An International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. *Annals of Oncology*, 29(suppl_8).
- Morris, V. K., Salem, M. E., Nimeiri, H., Iqbal, S., Singh, P., Ciombor, K., Eng, C. (2017). Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 18(4), 446–453
- Ott, P. A., Piha-Paul, S. A., Munster, P., Pishvaian, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Annals of Oncology*, 28(5), 1036–1041. 2017

6. Tumores Ginecológicos

Cáncer de Cuello Uterino

Introducción

El cáncer de cérvix constituye el segundo tumor más frecuente y el tercero en mortalidad, en países en vías de desarrollo (90% ocurren en países menos desarrollados).

La variación geográfica refleja diferencias en la implementación de campañas de tamizaje y en la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano (HPV), el cual es el factor causal en más del 95% de los casos. Los subtipos 16 y 18 son los más frecuentes. Existen vacunas que protegen contra la infección por este virus y han mostrado disminuir la mortalidad por cáncer de cérvix. Los métodos de tamizaje más utilizados son el Papanicolaou y la PCR de ADN del HPV.

Una citología anormal o un test positivo de HPV (de alto riesgo) requieren la realización de una colposcopia y/o biopsia o resección con escisión electroquirúrgica de asa o conización.

Los tumores de cuello uterino tempranos son frecuentemente asintomáticos mientras que aquellos localmente avanzados pueden causar sangrado o secreción vaginal anormal, dolor pélvico o dispareunia. No siempre son fácilmente detectables y pueden pasar desapercibidos en el examen.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce tres categorías de tumores epiteliales del cuello uterino: carcinoma **escamoso** (70-80%), **adenocarcinoma** (20-25%) y **otros** (carcinoma adenoescamoso, tumores neuroendocrinos y carcinoma indiferenciado). La histología epidermoide tiene mejor pronóstico.

Estadificación. Se estadifica utilizando el sistema de clasificación de FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) y de la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) 8ª edición.

Estadificación de cáncer de cuello uterino TNM 8° edición

Tumor primario (T)

TX El tumor primario no puede evaluarse.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

Tis* Carcinoma in situ (carcinoma pre-invasivo).

T1 Carcinoma cervical confinado al útero (la extensión al cuerpo no debe ser tenida en cuenta).

T1a** Carcinoma invasor diagnosticado sólo mediante microscopía. Invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y una extensión horizontal ≤ 7 mm. El compromiso del compartimento

vascular, venoso o linfático no afecta la clasificación.

T1a1 Invasión estromal ≤ 3 mm en profundidad y ≤ 7 mm de extensión horizontal.

T1a2 Invasión estromal > 3 mm y ≤ 5 mm en profundidad, con una extensión horizontal ≤ 7 mm.

T1b Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica mayor que T1a/IA2.

T1b1 Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su mayor diámetro.

T1b2 Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor diámetro. T2 II Carcinoma cervical que invade más

allá del útero, pero no compromete la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.

T2 Carcinoma se extiende más allá del útero, pero no a la pared pelviana o tercio inferior de la vagina

T2a Tumor sin invasión de parametrios.

T2a1 Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su mayor diámetro.

T2a2 Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor diámetro.

T2b Tumor con invasión de parametrios, sin llegar a la pared pelviana.

T3 Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o compromete el tercio inferior de la vagina y/o causa

hidronefrosis o alteración de la función renal.

T3a El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.

T3b El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.

T4 El tumor invade la mucosa de la vejiga o del recto y/o se extiende más allá de la pelvis (el edema bulloso no

es suficiente para clasificar un tumor como T4).

** Todas las lesiones visibles macroscópicamente, aun con invasión superficial, son consideradas como T1b.

Nódulos linfáticos (N)

NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

N0 No hay ganglios linfáticos regionales metastásicos.

N1 IIIB Presencia de ganglios linfáticos regionales metastásicos.

Metástasis a distancia (M)

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 IVB Metástasis a distancia.

Grupos pronósticos TNM 8 edición

Estadio 0*	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio IA	T1a N0 M0
Estadio IA1	T1a1 N0 M0
Estadio IA2	T1a2 N0 M0
Estadio IB	T1b N0 M0
Estadio IB1	T1b1 N0 M0
Estadio IB2	T1b2 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio IIA	T2a N0 M0
Estadio IIA1	T2a1 N0 M0
Estadio IIA2	T2a2 N0 M0
Estadio IIB	T2b N0 M0
Estadio III	T3 N0 M0
Estadio IIIA	T3a N0 M0
Estadio IIIB	T3b Cualquier N M0 T1-3 N1 M0
Estadio IVA	T4 Cualquier N M0
Estadio IVB	Cualquier T Cualquier N M1

Sistema de estadificación. Federación internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2018

- I Carcinoma confinado al cuello uterino
- IA Carcinoma invasor microscópico, <5 mm invasión
 - IA1 invasión estromal <3 mm de profundidad
 - IA2 invasión estromal ≥3 a <5 mm de profundidad
 - IB Carcinoma invasor ≥5 mm, limitado al cuello uterino
 - IB1 carcinoma invasor ≥5 mm invasión estromal y <2 cm diámetro mayor.
 - IB2 Carcinoma invasor ≥2 cm a <4 cm diámetro mayor
 - IB3 Carcinoma invasor ≥4 en diámetro mayor
- II Carcinoma con extensión más allá del útero, no hay extensión al tercio inferior de la vagina y/o pared pelviana
- IIA Compromiso hasta 2/3 superiores de la vagina sin extensión a parametrios
 - IIA1 Carcinoma invasor <4 cm de diámetro
 - IIA2 Carcinoma invasor ≥4 cm de diámetro
 - IIB Con compromiso de parametrios, pero no hasta pared pelviana
- III Carcinoma afecta tercio inferior de la vagina y/o pared pelviana y/o ganglios.
- IIIA Tercio inferior de la vagina sin compromiso de la pared torácica
 - IIIB Extensión hasta pared pelviana y/o hidronefrosis y/o riñón no funcionando
 - IIIC compromiso de ganglios pelvianos y/o paraaórticos
 - IIIC1 ganglios pelvianos
 - IIIC2 ganglios paraaórticos
- IV Extensión más allá de la pelvis verdadera o biopsia confirmatoria de compromiso mucoso de la vejiga y/o recto o metástasis a distancia
- IVA compromiso de órganos adyacentes
 - IVB metástasis a distancias

La estadificación se efectúa por medio del examen físico y ginecológico completo (el examen pélvico se recomienda con anestesia general), y estudios por imágenes como la tomografía computada (TAC) y la resonancia Magnética (RM). En casos seleccionados se recomienda efectuar cistoscopia y rectoscopia. Más recientemente, se demostró que la tomografía por emisión de positrones (PET) es útil para evaluar enfermedad ganglionar y metástasis a distancia.

Manejo de la enfermedad local/ locorregional

El tratamiento primario depende del deseo de la paciente, sus expectativas de fertilidad futura, sus comorbilidades y el estadio según FIGO y TNM. Las opciones son: Cirugía, RTP, o la combinación de CRT, dependiendo de la situación.

Estadio temprano (E IA1-IB2): Para la mayoría de las pacientes que se presentan con tumores tempranos y no tienen deseo de preservación de la fertilidad, se sugiere realizar histerectomía radical modificada o RTP primaria. El procedimiento quirúrgico es la operación de Wertheim-Meigs (Colpo-Anexohisterectomía total ampliada con linfadenectomía pelviana bilateral +/- paraaórtica). Los estudios que comparan cirugía vs. RT, en enfermedad temprana muestran que la cirugía es igual o más efectiva que los rayos y con menos toxicidades a largo plazo por lo que se recomienda como modalidad de tratamiento.

En algunos casos muy seleccionados con estadio IB2-IIA, con tumores pequeños y sin adenopatías algunos ginecólogos ofrecen histerectomía radical.

Hay ocasiones en las que se pueden considerar alternativas quirúrgicas a la histerectomía radical modificada. Incluyendo:

- Mujeres candidatas a cirugía no radical: Son aquellas con enfermedad microscópica, invasión del estroma <3 mm de profundidad (estadio IA1), sin características de riesgo intermedio o alto. Si la paciente presenta deseos de fertilidad, se puede realizar conización, o histerectomía extrafascial (simple) si no los tiene. En estadios IA1 con ILV, la evaluación quirúrgica de ganglios pélvicos debe ser discutida con la paciente (incluyendo ganglio centinela).
- Mujeres con deseo de fertilidad, con tumores >IA1: Pacientes seleccionadas con enfermedad temprana, se les puede ofrecer cirugías de conservación de la fertilidad.

Cuando se realizó una histerectomía radical, se sugiere indicar adyuvancia, ante la presencia de factores de riesgo:

Factores de riesgo de recaída
· Riesgo intermedio: tamaño tumoral >4 cm, invasión linfovascular, y/o invasión estromal profunda (1/3): Se sugiere RT adyuvante, en algunos casos con QT
· Riesgo alto: adenopatías, invasión parametrial o márgenes quirúrgicos (+): Se recomienda CRT

En los casos en que luego de la cirugía se detectan factores de riesgo intermedio, se sugiere agregar radioterapia pelviana + braquiterapia intracavitaria (sin QT) y con factores de alto riesgo, se indica, CRT basada en cisplatino monodroga o combinación (RTP y Braquiterapia).

CRT adyuvante (sin factores de alto riesgo)
RTP externa (RTE), dosis de 46 - 50 Gy en pelvis + braquiterapia + QTP concurrente con cisplatino semanal en dosis de 40 mg/m ² durante la RTP.

Ganglio centinela en cáncer de cérvix: Si bien existe evidencia de su utilidad en cáncer de cuello uterino, las guía aún no son claras. Debería considerarse en estadio FIGO I, en pacientes con tumores de ≤ 4 cm, idealmente < 2 cm. Sólo debe ser realizado en centros con experiencia.

En las pacientes con alto riesgo quirúrgico (situación frecuente): Pacientes obesas, comórbidas, o con edad mayor a 65 años y/o con antecedente de cirugía local inadecuada (Cono, traquelectomía): se recomienda CRT concurrente.

Quimioterapia neoadyuvante (NACT) seguida de cirugía: Se considera aún patrimonio de la investigación. Se suele utilizar en centros con escasa disponibilidad de RT y braquiterapia, a la espera de su implementación, pero esta modalidad no constituye un estándar en el tratamiento y se asocia a menor sobrevida libre de enfermedad.

Esquemas de neoadyuvancia posible
Carboplatino-Paclitaxel Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m ² EV cada 21 días por 2-3 ciclos.
Cisplatino-Fluorouracilo Cisplatino 75-100 EV mg/m ² + 5 Fluorouracilo 1000 mg/m ² IC día 1-4 cada 21 a 28 días
Seguidos de cirugía y /o RT

Estadios localmente avanzados (E IB3-IVA) Estas pacientes presentan mayor riesgo de recurrencia y muerte por su enfermedad. Con la cirugía, como modalidad única, la tasa de recaída es mayor al 30% y la supervivencia a 5 años, es del 80% en estadio IB, y del 30% en estadio III.

En pacientes con tumores localmente avanzados, la planificación de la RTP depende de información de estadificación certera. Por lo que es fundamental tener una adecuada evaluación ganglionar, ya que altera el TNM e impacta en el tratamiento.

De estar disponible, en este grupo de pacientes, se recomienda realizar PET FDG para evaluar extensión de enfermedad ganglionar para la planificación de la RTP.

Si se detectan adenopatías paraaórticas en la TC, algunos sugieren confirmación histológica (por punción o linfadenectomía). Otros consideran que la captación del FDG por PET FDG es suficiente. Si se observa uronefrosis, debe colocarse doble jota o nefrostomía.

El estándar de tratamiento en estos estadios es la CRT. El régimen más comúnmente usado es el cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m². Más recientemente, se ha incorporado CRT

con un régimen más intenso (Gemcitabina/Cisplatino) seguido de dos ciclos adicionales de quimioterapia adyuvante.

El rol de la cirugía, como consolidación, luego de CRT es controversial.

Cáncer de cérvix localmente avanzado
Estándar: Cisplatino 40 mg/m ² por 6 semanas concurrente con RTP externa 50.4 Gy en 28 fracciones, seguido de Braquiterapia
Opcionales: Cisplatino 40 mg/m ² y Gemcitabina 125 mg/m ² EV semanal por 6 semanas concurrente con RTP externa 50.4 Gy en 28 fracciones, seguido de Braquiterapia
Cisplatino 40 mg/m ² y Gemcitabina 125 mg/m ² EV semanal por 6 semanas concurrente con RTP externa 50.4 Gy en 28 fracciones, seguido de Braquiterapia y luego 2 ciclos de Cisplatino 50 mg/m ² día 1 + Gemcitabina 1,000 mg/m ² EV día 1 y 8 cada 21 días

Manejo de la enfermedad metastásica: La enfermedad recurrente o metastásica es usualmente una situación compleja. El uso de QTP con el fin de disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida se indica si la paciente tiene un PS ≤ 2 y sin contraindicaciones formales.

Los dobles basados en cisplatino con topotecan o paclitaxel demostraron superioridad a cisplatino monoterapia. La combinación de tres agentes (paclitaxel-ifosfamida-cisplatino) demostró resultados alentadores y se considera un régimen aceptable. Existen varias combinaciones en base a cisplatino sin mayores diferencias entre ellas, paclitaxel, vinorelbina, topotecan o gemcitabina, sin demostrar superioridad de un esquema sobre otro. A pesar de esto, paclitaxel-cisplatino obtuvo mayor consenso dada su menor toxicidad y discreta mayor respuesta (29%). La adición de bevacizumab a quimioterapia en pacientes con estadio inicial IV o enfermedad recurrente/persistente y buen PS prolonga la supervivencia significativamente.

La combinación de paclitaxel con carboplatino puede ser considerada una alternativa en pacientes no candidatos a cisplatino. Paclitaxel y cisplatino combinado con Bevacizumab es considerado el régimen de preferencia en el tratamiento de primera línea, en pacientes sin riesgo de fístulas genitourinarias o genito-rectales.

Segundas líneas: En pacientes que progresan a primera línea, diferentes agentes citostáticos han sido evaluados, incluyendo vinorelbina, topotecan, gemcitabina, capecitabina, o nab paclitaxel. Las tasas de respuesta son bajas y la duración de la respuesta suele ser corta.

Pembrolizumab demostró actividad como agente de segunda línea para aquellas pacientes con tumores PDL-1 positivos ($\geq 1\%$).

RECURRENTE O METASTÁSICO

Primera línea

Cisplatino 50 mg/m² + Paclitaxel 135 mg/m² EV cada 21 días
Carboplatino AUC 5-6 + Paclitaxel 135-175 mg/ m² EV cada 21 días
Cisplatino 50 mg/m² día 1 + Topotecan 0.75 mg/ m² día 1-3 EV cada 21 días
Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m² +/- Bevacizumab 15 mg/kg EV cada 21 días
Carboplatino AUC 6 día 1 + Gemcitabine 1000 mg/m² día 1 y 8 EV cada 21 días
Paclitaxel 135-175 mg/m² día 1 + Ifosfamida 1,2-1,5 g/m² EV día 1 a 3 (mesna 60-80% de la dosis de ifosfamida) cada 21 días

Segunda Línea

QTP agente único (Cisplatino, Carboplatino, Paclitaxel de acuerdo a lo utilizado en primera línea)
Vinorelbine 25 a 30 mg /m² EV semanal
Capecitabine 2400 mg /m² VO por 14 días cada 21 días
Topotecan 0,5 a 1,5 mg/m² (no más de 4 mg) por 5 días EV cada 21 días
Doxorrubicina 50 a 60 mg/m² EV cada 21 días.

Anti PD L1 Pembrolizumab (PDL1 +) 240 mg EV cada 21 días

Recurrencia local posterior a cirugía: Las opciones para pacientes que recurren en pelvis luego de cirugía son RT o exenteración pélvica. Los reportes de sobrevida varían entre 6% y 77%. Los pacientes con recurrencia central tienen mejor pronóstico. Los mayores factores pronósticos asociados a sobrevida posterior a RT de salvataje en pacientes con recurrencia pélvica incluyen intervalo libre de enfermedad, sitio de recurrencia (central o lateral) y tamaño.

Bibliografía

- Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65: 87–108.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high grade cervical lesion. N Engl J Med 2007; 356: 1915–1927.
- Jaura EA, Giuliano AR, Iversen OE et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015; 372: 711–723.
- Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 2014; 383: 524–532.
- Wagenaar HC, Trimos JB, Postema S et al. Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. Gynecol Oncol 2001; 82: 474–482.
- Brockbank E, Kokka F, Bryant A et al. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011; 4: CD008217.
- Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. Int J Gynecol Cancer 2000; 10: 305–312.
- Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G et al. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Eur J Cancer 1998; 34: 341–346.

- Sardi JE, di Paola GR, Cachau A et al. A possible new trend in the management of the carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 139–149.
- Paladini D, Raspagliesi F, Fontanelli R, Ntousias V. Radical surgery after induction chemotherapy in locally advanced cervical cancer. A Feasibility Study. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 296–300.
- Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2470–2486.
- Rydzewska L, Tierney J, Vale C, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007406.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144–1153. 31.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137–1143.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154–1161.
- Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606–1613.
- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802–5812.
- Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1678–1685.
- Tanderup K, Lindegaard JC, Kirisits C et al. Image guided adaptive brachytherapy in cervix cancer: a new paradigm changing clinical practice and outcome. *Radiother Oncol* 2016; 120: 365–369.
- Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD001774.
- Berman ML, Keys H, Creasman W et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1984; 19: 8–16.
- Gouy S, Morice P, Narducci F et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3026–3033.
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169–176.
- Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113–3119.
- Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626–4633.
- Moore DH, Tian C, Monk BJ et al. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 44–49.
- Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G et al. Evaluation of the paclitaxel– ifosfamide–cisplatin (TIP) combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1059–1065.

- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649–4655.
- Monk BJ, Sill MW, Burger RA et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1069–1074.
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734–743.
- Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open label randomized phase III trial JCOG 0505. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2129–2135.
- Friedlander M, Grogan M; U.S. Preventive Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7: 342–347.
- NCCN Guidelines for treatment of cervical cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (15 May 2017, date last accessed).
- Landoni F, Parma G, Peiretti M et al. Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107(Suppl 1): S125–S126.
- Plante M, Gregoire J, Renaud MC et al. Simple vaginal trachelectomy in early-stage low-risk cervical cancer: a pilot study of 16 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 916–922.
- Maneo A, Sideri M, Scambia G et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 557–560.
- Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C et al. Excisional cone as fertility sparing treatment in early-stage cervical cancer. *Fertil Steril* 2011; 95: 1109–1112.
- James D, Brierley JD, Gospodarowicz MK et al. (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc. 2016.
- Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 446–449.
- Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL Jr. A phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 213–215.
- Muggia FM. Relevance of chemotherapy dose and schedule to outcomes in ovarian cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(6 Suppl 15): 19–24.
- Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 103–107.
- Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM et al. Phase II trial of nabpaclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 451–455.
- Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L et al. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 428–431.
- Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol* 2010; 21: 61–66.
- Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997; 15: 625–631.
- Mackay HJ, Tinker A, Winquist E et al. A phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic cervical carcinoma: NCIC CTG Trial IND.184. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 163–167.

Cáncer de Endometrio

Introducción

El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente en países desarrollados, cuarto en incidencia y octavo en mortalidad. La edad media de aparición son los 63 años. Existen múltiples factores de riesgo relacionados como obesidad, síndrome metabólico, nuliparidad, ciclos anovulatorios, infertilidad y tratamientos hormonales (ej.: Tamoxifeno). El consumo de anticonceptivos (Estrógenos y progestágenos), reducirían su incidencia. Su presentación en menores de 50 años (5%) debe hacer pensar en síndromes hereditarios (Síndrome de Lynch o HNPCC y Li-Fraumeni.)

Habitualmente se presentan en estadios tempranos (80% estadio I), y la manifestación clínica más frecuente es metrorragia de la postmenopausia.

Frente a la sospecha clínica se recomienda: Realización de ecografía transvaginal (ETV), para valorar el grosor endometrial. Un endometrio ≥ 3 mm, en una mujer postmenopáusica, con metrorragia es indicación de biopsia. Cuando los hallazgos histológicos son insuficientes para confirmar el diagnóstico, se recomienda un legrado o biopsia histeroscópica.

No hay evidencia que el cribado con ETV reduzca la mortalidad por cáncer de endometrio. A nivel patológico y molecular se pueden distinguir dos tipos de carcinomas endometriales:

Tipo I: Incluye carcinomas endometrioides y variantes. La vía “adenoma-carcinoma” marcaba su génesis. Se caracteriza por estados hiperestrogénicos que inducen hiperplasia endometrial atípica (HEA) o neoplasia endometrioide intraepitelial (NEI). Eventualmente se desarrolla un adenocarcinoma endometrioide (70-90%), de bajo grado, diploide, con receptores hormonales (+).

Tipo II: No relacionado con estrógenos. Surge en úteros con endometrios atróficos. Incluye subtipos no-endometrioides como: carcinoma seroso, carcinoma de células claras, carcinoma indiferenciado, así como el carcinosarcoma, el tumor Mulleriano maligno mixto (10-20%), y algunos endometrioides altamente desdiferenciados y agresivos (G3). Son todos de alto riesgo con múltiples anomalías moleculares, extensión extrauterina al diagnóstico, y mayor tasa de recurrencia local. Las variantes mixtas, son considerados de alto grado. Los CE tipo II son descritos como aneuploides, con mutaciones de TP53, receptores hormonales (-) y asociados con riesgo alto de metástasis, y mal pronóstico.

	TIPO I	TIPO II
Status menopausia	Pre y peri menopausia	Post menopausia
Estímulo estrogénico	Presente	Ausente
Hiperplasia	Presente	Ausente
Grado histológico	Bajo	Alto
Invasión miometrial	Mínima	Extensa

Subtipo histológico	Endometriode Mucinoso Vello-glandular	Seroso Células claras Indiferenciado Endometriode G3 Carcinosarcoma
Receptores E y P	70 -73%	19 – 24%
Comportamiento	Benigno	Agresivo
Alteraciones genéticas	MSI (Lynch 75% - ESP 30%) PTEN (30 – 54%) Kras (10 – 30%) Pik3CA (40%) CTNNB1 (βCATENINA 20%)	LOH P53 (90%) E-Cadherina (80%) Her-2/neu (20% - 40%) STK15 (60%)

Lo tipos histológicos constituyen subgrupos con evolución y estrategias diferentes, esto debemos asociarlo a aspectos pronósticos como ser:

Grado tumoral: En los tipo I determinado por el porcentaje de tumor sólido. Un carcinoma bien diferenciado o G1 (<5% de tumor sólido), moderadamente diferenciado o G2 (5-50% de tumor sólido) y los pobremente diferenciados o G3 (>50% de tumor sólido). El componente escamoso no cuenta como tumor sólido.

En los **carcinomas**, tipo II (serosos, células claras y carcinosarcomas, endometrioides desdiferenciados), se determina el grado mediante el aspecto nuclear y se deben considerar de alto grado (G3). Los indiferenciados a veces se desarrollan a partir de carcinomas endometrioides grado 1-2, y se los llama carcinomas desdiferenciados. Estos pueden estar asociados con inestabilidad de microsatélites y síndrome de Lynch.

El **grado**, representa un factor pronóstico independiente, pero no determina el estadio en cáncer de endometrio.

Invasión linfovascular: Se considera que la invasión linfovascular (ILV) es uno de los primeros pasos en la extensión metastásica y por lo tanto un factor de recidiva y supervivencia, así como un predictor de metástasis linfática y pronóstico. Otras variables a considerar: Tal es el caso de la citología peritoneal o la metástasis anexial y/ o a distancia.

Estadificación: Producto de la evaluación clínica, imágenes y hallazgos intraoperatorios. La cistoscopia y/o rectosigmoidoscopia deben realizarse si existe sospecha de extensión vesical o rectal. El Ca 125 es útil para el monitoreo de los tratamientos. La RM se considera el mejor método para estadificar el CE de manera preoperatoria. La ETV puede determinar la invasión miometrial y cervical con buena exactitud. Cuando la RM no está disponible o no se puede realizar por problemas de la paciente, la TC puede usarse para determinar la presencia de enfermedad extrauterina (ganglionar o peritoneal). En general, la mayor limitación de las técnicas de imagen es la baja detección de metástasis ganglionares. Se ha establecido la alta capacidad del PET FDG para detectar la invasión miometrial y cervical así como la

presencia de metástasis ganglionares, y aunque se ha demostrado el valor pronóstico en estadios avanzados, su uso preoperatorio en estadios permanece en estudio.

Clasificación Clínica FIGO 1970	
I	Confinado al cuerpo uterino
Ia G 1 2 3	Confinado a cavidad uterina < 8 cm
Ib G 1 2 3	Confinado a cavidad uterina > 8 cm
II	Afecta al cuerpo y al cuello uterino, pero no se ha extendido fuera del útero.
III	Se extiende fuera del útero pero no fuera de la pelvis verdadera.
IV	Se extiende fuera de la pelvis verdadera o afecta a la vejiga o recto
IV a	Diseminado a órganos adyacentes
IV b	Diseminado a órganos distantes

El principal objetivo de las clasificaciones actuales en cáncer de endometrio es definir grupos de pacientes con pronósticos similares para estandarizar el manejo y permitir comparar estrategias terapéuticas. La clasificación de la FIGO y la TNM son las clasificaciones más usadas. Ambas basadas en estadificación quirúrgica e incluyen la evaluación del grado, invasión miometrial, compromiso cervical y extensión extrauterina (incluyendo metástasis ganglionares).

Estadificación: (AJCC UICC 8º edición y FIGO)		
Tumor primario (T)		
T	FIGO Est	T
TX		Tumor primario no puede ser evaluado
T0		Sin evidencia de tumor primario
T1	I	Tumor limitado al cuerpo, incluye compromiso glandular endocervical.
T1a	IA	Tumor limitado al endometrio o invadiendo menos de la mitad del miometrio
T1b	IB	Tumor invade la mitad o más de miometrio
T2	II	El tumor invade el tejido conectivo estromal del cérvix, pero no se extiende más allá del útero.
T3	III	El tumor invade serosa, anexos, vagina o parametrios.
T3a	IIIA	El Tumor invade serosa y/o anexo (extensión directa o metástasis)

T3b	IIIB	Compromiso vaginal (extensión directa o metástasis) o compromiso de parametrios.
T4	IVA	El Tumor invade vejiga/ intestino (edema buloso no es suficiente para clasificar como T4)
* Carcinoma Endometrial Intraepitelial debe ser considerado como T1		

Ganglios Regionales (N)		
N	FIGO Est	N
NX		No pueden ser evaluados
N0		Sin ganglios linfáticos regionales.
N0(i+)		Células tumorales aisladas en ganglios linfáticos regionales no mayores de 0.2mm.
N1	IIIC1	Metástasis en ganglios linfáticos pélvicos.
N1mi	IIIC1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales pélvicos (mayores a 0.2mm pero menores a 2 mm en diámetro)
N1a	IIIC1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales pélvicos mayores a 2.0mm de diámetro.
N2	IIIC2	Metástasis en ganglios linfáticos regionales para aórticos, con o sin compromiso de ganglios pélvicos.
N2mi	IIIC2	Metástasis en ganglios linfáticos regionales para aórticos (mayores a 0.2mm pero menores a 2 mm en diámetro) con o sin compromiso de ganglios pélvicos.
N2a	IIIC2	Metástasis en ganglios linfáticos regionales para aórticos mayores a 2.0mm de diámetro con o sin compromiso de ganglios pélvicos.

Grupos pronósticos			
T	N	M	Estadio
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T3a	N0	M0	IIIA
T3b	N0	M0	IIIB
T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0	IIIC1
T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0	IIIC2
T4	Any N	M0	IVA

Any T	Any N	M1	IVB
-------	-------	----	-----

Grado Histológico (G)	
Tumor endometrioide	
GX	No puede establecerse el grado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado o Indiferenciado
Los casos de carcinoma del cuerpo uterino deben ser agrupados de acuerdo al grado de diferenciación del adenocarcinoma endometrioide	
Grado en tumores no endometrioides	
G1	≤ 5% de patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular
G2	6 al 50% de patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular
G3	> 50% de patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular. Histología serosa papilar, células claras y carcinosarcoma son considerados grado 3.

La citología peritoneal (+) en la nueva clasificación de la FIGO debe ser reportada por separado, sin alteración en el estadio final, a pesar de estar asociada a mayor riesgo de recaída y muerte.

La clasificación de riesgo en el cáncer de endometrio no es estándar, es una sugerencia basada en la conferencia de consenso sobre el cáncer endometrial de ESMO-ESGO-ESTRO del 2016 y pone en evidencia la importancia de la invasión vascular linfática como factor de riesgo para la recaída y supervivencia global, y colabora en la decisión estratégica.

Clasificación de riesgo para el estadio I (no seroso-papilar y no células claras)			
Riesgo	Estadio	Grado	Inv. Linfo-vascular
Bajo	IA	1 o 2	Ausente
Intermedio	IB	1 o 2	Ausente
Intermedio alto	IA	3	Ausente o presente
	IA o IB	1 o 2	Presente
Alto	IB	3	Ausente o presente

Tratamiento

Estadio patológico I de riesgo bajo e intermedio: La histerectomía total y salpingooforectomía bilateral es el tratamiento de elección. En las pacientes de riesgo bajo no se recomienda la linfadenectomía pélvica y paraaórtica. En pacientes con lesiones de muy bajo riesgo tempranas, la ooforectomía está recomendada aunque no sería imprescindible. Considerar la linfadenectomía pélvica y paraaórtica asociada a braquiterapia postoperatoria en las pacientes de riesgo intermedio. Los tumores operados en estadio IA, grado 1 y 2 tienen un pronóstico excelente y no requieren terapia adyuvante. (en esta situación el sitio de riesgo aunque es bajo, es la recidiva en la cúpula que puede curarse con braquiterapia, con o sin RTP externa). Sin embargo, aquellas con riesgo intermedio presentan posibilidades de recidiva local superior por lo que la braquiterapia (siempre) y eventualmente la RTP externa estarían indicadas.

Estadio patológico I de riesgo intermedio alto, riesgo alto y estadio patológico II (No seroso-papilar y no células claras): Histerectomía total asociada a la salpingooforectomía bilateral, estudio del lavado peritoneal y linfadenectomía pélvica y paraaórtica (opcional). Después de la cirugía, recomendamos la braquiterapia endovaginal en las pacientes de riesgo intermedio alto y RT externa postoperatoria, en las pacientes de riesgo alto y en estadio II. En las pacientes IB grado 2, si se ha realizado el vaciamiento ganglionar linfático y existe seguridad de ser N0, se recomienda sólo braquiterapia. Para las pacientes con comorbilidades relevantes y enfermedad en estadio IA-IB, recomendamos solamente braquiterapia endovaginal, y para aquellas con el mismo perfil y enfermedad en estadio II recomendamos RT externa con braquiterapia. En las pacientes con carcinoma endometrioide estadio II con evaluación ganglionar quirúrgica negativa, grados 1 o 2 y sin invasión vascular linfática, la braquiterapia aislada adyuvante puede ser considerada.

El tratamiento inicial del carcinoma de endometrio de riesgo alto incluye la histerectomía total asociada a la salpingooforectomía bilateral. La linfadenectomía pélvica y paraaórtica para la mayoría de los expertos debe ser considerada. A pesar de la cirugía, las tasas de recidiva pueden alcanzar el 30%. Con el objetivo de aumentar las tasas de supervivencia se ha intentado además de RTP externa y braquiterapia, QTP en base a cisplatino, con resultados controvertidos, por lo que la quimioterapia en esta situación no estaría recomendada.

Estadios patológicos I y II seroso-papilar o de células claras : Las histologías seroso-papilares y de células claras, representan un factor pronóstico adverso con tasas altas de recaídas, incluso en estadios patológicos tempranos, como el IA. Las únicas situaciones en este tipo histológico en las que la evolución parece ser favorable solamente con la cirugía son el estadio IA restringido al endometrio o cuando el tumor está confinado al pólipo. En este caso se recomienda solamente la braquiterapia endovaginal adyuvante. Fuera de esta rara situación los pacientes con estos tipos histológicos en estadios tempranos deben ser tratados con abordaje multimodal posoperatorio. A pesar de las incertidumbres con relación al mejor tratamiento para estos tipos histológicos inusuales (seroso-papilar y células claras), así como de la agresividad y del patrón de recidiva pélvica y a distancia, se recomienda el tratamiento multimodal posoperatorio, preferiblemente la combinación de carboplatino y paclitaxel por 4-6 ciclos, seguida de braquiterapia endovaginal y/o RT externa en pacientes en estadios I a IVA

(excepto en aquellas con tumor restringido al endometrio y sin enfermedad residual en la pieza de la histerectomía o enfermedad confinada al pólipo).

Estadio patológico III y IVA: Para la mayoría de las mujeres con estadios III (o IVA resecable) se sugiere quimioterapia adyuvante (Carboplatino + Paclitaxel), con o sin braquiterapia vaginal, en lugar de EBRT. Cuando se administra QT, generalmente se hace por 6 ciclos. La braquiterapia ayuda al control local. En pacientes no candidatos a QT (por cualquier razón), se recomienda EBRT.

CRT concurrente con Cisplatino 50 mg/m² durante la primera y cuarta semana de Radioterapia, seguido de 4 ciclos de Carboplatino + Paclitaxel puede ser una opción para pacientes con tumores en estadio III.

La mayoría de las series mostraron beneficio con el uso de QTP. En esta población los resultados con RTP han sido controversiales y dispares, posiblemente por sesgos en la selección de las pacientes.

Parecería existir mayor beneficio de control sistémico con QTP y mayor control local con braquiterapia.

La RTP externa se reservará para pacientes con márgenes positivos o impedimento para efectuar QTP.

Otros esquemas útiles utilizan el cisplatino asociado a doxorubicina, asociado a RTP, principalmente a la braquiterapia.

En las pacientes ancianas con comorbilidades importantes o índice de desempeño limitado, recomendamos solamente la RT adyuvante, que incluye RT externa afectando la pelvis con o sin la región paraaórtica y braquiterapia endovaginal.

Estadio clínico IVB: Pacientes con histología endometrioide, grado histológico I o II, oligosintomáticas y/o enfermedad indolente con receptores de progesterona presentes la indicación es:

Hormonoterapia (Grado histológico I o II Enf. Receptores progesterona (+))
Acetato de megestrol 160 mg VO/día
Esquema hormonal alternante
Acetato de megestrol 160 mg VO/día, durante 3 semanas, seguido de Tamoxifeno 40 mg VO/día.
Medroxiprogesterona 500 mg VO día
Tamoxifeno 20 mg/día
Letrozol 2.5 mg VO/día

No está claro cuál tipo de hormonoterapia es más eficaz. La combinación de tamoxifeno y progestágenos alternados es una estrategia interesante, fundamentada en la observación de que este medicamento se vincula predominantemente al receptor de estrógeno, causando la

regulación positiva de los receptores de progesterona, lo que resulta en una mayor sensibilidad de los progestágenos.

En pacientes respondedores a progestágenos, es razonable efectuar segundas líneas con inhibidores de aromataasa.

Pacientes con histología no endometriode, grado histológico 3, síntomas importantes, enfermedad de comportamiento agresivo, receptores hormonales ausentes y/o progresión a tratamiento hormonal, pueden efectuar tratamiento con quimioterapia.

Quimioterapia. Pacientes con histología no endometriode (G3) Receptores progesterona (-) o (+) progresados
primera línea
Carboplatino AUC 5/6 + /Paclitaxel 175 mg/ m ² EV cada 21 días
Cisplatino 50 a 75 mg/m ² / Doxorrubicina 45 a 50 mg/ m ² EV cada 21 días
Opciones (agentes con respuestas objetivables > 15%)
Docetaxel 70 mg/m ² EV cada 21 días
Topotecan 0,5 a 1,5 mg/m ² EV x 5 días cada 21 días
Ifosfamida 1,2 gr/m ² EV x 5 días cada 28 días
Doxorrubicina Liposomal Pegilada 40 mg/m ² EV cada 21 días
Gemcitabina 800 mg/m ² EV días 1 y 8 cada 21 días

En aquellas pacientes con histología seroso papilar se suele hacer una analogía con el carcinoma de ovario en relación al tratamiento sistémico.

Cuando han efectuado esquemas basados en platino: Se puede repetir el tratamiento, extrapolando los datos del tratamiento del cáncer de ovario recurrente sensible al mismo, especialmente para las mujeres con intervalo largo libre de tratamiento (≥ 6 meses).

En pacientes con buen performance existen opciones en pacientes progresados a esquemas con platino, pueden acceder a otros agentes como: Docetaxel, Topotecan, Ifosfamida, Doxorrubicina, Gemcitabina, con una modesta tasa de respuesta, y sin ninguna preferencia especial por ninguna.

Pacientes con tumores con inestabilidad microsatélite (MSI) o deficiencia en MMR que fracasaron a régimen basado en platino una opción es:

Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas.

Una alternativa aún experimental consiste en la asociación de Pembrolizumab y Lenvatinib en pacientes progresadas a esquemas basados en platino, particularmente en aquellas pacientes sin inestabilidad microsatelital.

Cáncer de endometrio recurrente

Frente a esta situación deben tenerse en cuenta múltiples aspectos y en un marco multidisciplinario. La recurrencia del carcinoma de endometrio (5-35%) es detectada el 70% de las veces dentro de los 3 años post-tratamiento. La elección de la estrategia se basa en varios factores incluyendo las características histopatológicas, el intervalo, la localización única o múltiple, etc. El tratamiento quirúrgico solo debe ser considerado si se puede realizar una citorreducción completa, es decir, resección del tumor con márgenes oncológicos, sin dejar enfermedad macroscópica. La exenteración pélvica anterior, posterior o completa es de excepción y debe siempre ser empleado con intenciones curativas, por un equipo quirúrgico especializado, en pacientes que tienen una adecuada condición clínica, si se ha descartado presencia de enfermedad a distancia y si la paciente acepta los elevados riesgos de morbilidad postoperatoria. En metástasis aislada resecable: considerar la resección, seguida de tratamiento sistémico. Los tratamientos sistémicos son los mismos planteados en la enfermedad avanzada de inicio. Recaída Peritoneal: Cirugía de citorreducción + tratamiento sistémico.

Tratamiento de los carcinosarcomas

Estadios I a III: El manejo primario del carcinosarcoma limitado al abdomen es la cirugía, incluyendo la histerectomía total asociada a la salpingooforectomía bilateral con linfadenectomía pélvica/paraaórtica, omentectomía, biopsias de peritoneo y lavado peritoneal. La citorreducción completa está asociada al aumento de SG, incluso en las pacientes con enfermedad avanzada. La linfadenectomía tiene valor pronóstico y terapéutico y debe ser realizada en toda paciente con carcinosarcoma.

Los esquemas posibles en esta patología para estadios I a IV (R0 o R1)
cisplatino 20 mg/ m2 días 1 a 4 + a ifosfamida 1,5 gr / m2 días 1 a 4 + mesna ifosfamida 1,6 gr / m2 x 3 días y <u>paclitaxel</u> 175 mg/ m2 carboplatino AUC 5/6 + <u>paclitaxel</u> 175 mg/ m2 EV cada 21 días

Sobre la RT adyuvante, su papel es incierto desde la incorporación de la QT en este escenario, y estudios prospectivos evaluando esta cuestión son necesarios. Considerar la RT pélvica adyuvante (con o sin braquiterapia) después del tratamiento quimioterapéutico en las pacientes sin comorbilidades relevantes en estadios patológicos I y II. En el caso de enfermedad irresecable, considerar la RT pélvica con o sin QT.

Estadio IV: Carboplatino/Paclitaxel como primera elección o Ifosfamida/Paclitaxel. En pacientes tratados en primera línea con Carboplatino/Paclitaxel, segunda línea con Ifosfamida. En las pacientes con progresión después de estos regímenes y con desempeño para el tratamiento oncológico, se puede considerar los agentes quimioterápicos con actividad en el tratamiento del cáncer endometrial metastásico

Bibliografía

- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference

- Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):16-41.
- Ferlay J, Sojo Mataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–86.
 - Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2015;26:1635-1648.
 - Zhang Y, Liu H, Yang S et al. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2014; 29: e21-29.
 - Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50: 1365–74.
 - Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
 - Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2015 Apr;9(4):1495-1501.
 - Mai PL, Sherman ME, Piedmonte M, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy among women at increased ovarian cancer risk: Results from GOG-199. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl).
 - Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, Buchanan DD, Clendenning M, Young JP, et al. Female hormonal factors and the risk of endometrial cancer in Lynch syndrome. *JAMA*. 2015;314:61–.
 - Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lanke HA, Ali S, Cohn DE, Broaddus RJ, et al. Combined microsatellite instability, MLH1 methylation analysis, and immunohistochemistry for Lynch syndrome screening in endometrial cancers from GOG 210: an NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2015;33:4301–4308.
 - Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Febrero 2016.
 - Ayeni TA, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, McGree ME, Weaver AL, Haddock MG, Keeney GL, Long HJ, Dowdy SC, Podratz KC. Comparative outcomes assessment of uterine grade 3 endometrioid, serous, and clear cell carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2013;129(3):478-85.
 - Rauh-Hain JA, Vargas RJ, Clemmer J, Clark RM, Bradford LS, Growdon WB, Goodman A, Boruta DM, Schorge JO, del Carmen MG. Mucinous Adenocarcinoma of the Endometrium Compared With Endometrioid Endometrial Cancer: A SEER Analysis. *American Journal of Clinical Oncology* 2016;39(1):43-8.
 - Todo Y, Watari H, Okamoto K, Hareyama H, Minobe S, Kato H, Sakuragi N. Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129(3):472-7.
 - Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008;109:11–18
 - Chung HH, Lee I, Kim HS, Kim JW, Park NH, Song YS, Cheon GJ. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume measured by ¹⁸F-FDG PET/CT and MRI in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):446-51.
 - Matsuo K, Garcia-Sayre J, Medeiros F, Casabar JK, Machida H, Moeini A, Roman LD. Impact of depth and extent of lymphovascular space invasion on lymph node metastasis and recurrence patterns in endometrial cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2015;112(6):669-76.
 - Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1):10-7
 - Fung MF, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91:154-9.
 - Tamoxifen and uterine cancer. Committee Opinion No 601. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394-7.

- Sanam M, Majid MM. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp* 2015;16(12):4971-5.
- Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, et al. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial cancer sampling in patient with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 119.
- Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, Gupta JK, Bakour SH, van den Bosch T, van Doorn HC, Cameron ST, Giusa MG, Dessole S, Dijkhuizen FP, Ter Riet G, Mol BW. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: as systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116: 160-7.
- Singh P, Dwivedi P, Mendiratta S. Correlation of Endometrial Thickness with the Histopathological Pattern of Endometrium in Postmenopausal Bleeding. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 Feb;66(1):42-6.
- Helpman L, Kupets R, Covens A, et al. Assessment of endometrial sampling as predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *BJC* 2014; 110:609-15.
- Lee DO, Jung MH, Kim HY, et al. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2011. Smith PPr, O'Connor S, Gupta J, et al. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 799-803.
- Cristina Perez-Sanchez, Eva Colas, Silvia Cabrera, Orlando Falcon, Angel Sanchez-del- Rio, Enrique García, et al. Molecular diagnosis of endometrial cancer from uterine aspirates. *Int. J. Cancer* 2013; 133: 2383–2391.
- Colas E, Perez C, Cabrera S, Pedrola N, Monge M, Castellvi J, et al. Molecular markers of endometrial carcinoma detected in uterine aspirates. *Int J Cancer*. 2011 Nov 15;129(10):2435
- Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 560–66.
- Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014; 24: 1327–38.
- Hori M, Kim T, Onishi H, et al. Endometrial cancer: preoperative staging using three dimensional T2-weighted turbo spin-echo and diffusion-weighted MR imaging at 3 · 0 T: a prospective comparative study. *Eur Radiol* 2013; 23: 2296–305.
- Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Women's Health* 2008; 8: 8.
- Liu FY, Chao A, Lai CH, Chou HH, Yen TC. Metabolic tumor volume by ¹⁸F-FDG PET/CT is prognostic for stage IVB endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 566–71.
- Lai CH, Lin G, Yen TC, Liu FY. Molecular imaging in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 156–62.
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cáncer*. 1987;60(8 Suppl):2035–41.
- Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70(2):209–62.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106(2):413–25.
- Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 109.
- Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 110-1.

- Werner HM, Trovik J, Halle MK, et al. Stathmin protein level, a potential predictive marker for taxane treatment response in endometrial cancer. PLoS One 2014; 9: e90141.
- Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 1142–50.

Cáncer de Ovario

Introducción

Corresponde al 3,5 % de las neoplasias en mujeres y al 7% de las muertes por cáncer en este grupo. Es una neoplasia que diagnosticada en estadios tempranos suele tener buena evolución, pero dada su localización, la falta de métodos de rastreo, y sus síntomas inespecíficos, frecuentemente se diagnostica con enfermedad localmente avanzada. Más del 90% corresponde a los tumores epiteliales (borderline y de alto grado), los que serán desarrollados en este capítulo. La edad de aparición ronda en los 60 años, salvo para formas hereditarias (mutaciones de BCRA o Palb2, etc.) o tumores borderline en los que la edad suele ser menor. Los síntomas de presentación suelen relacionarse con algias pelvianas, y frecuentemente, la presencia de ascitis, que pone en evidencia la diseminación regional de la enfermedad. En algunas oportunidades se diagnostica al examen clínico, o en algún estudio por imagen solicitado por otra causa. Es una patología compleja que debe ser evaluada en forma multidisciplinaria. El examen clínico, la ecografía transvaginal, la Tomografía computada, y la resonancia nuclear magnética son buenos métodos para evaluar la enfermedad. En algunas oportunidades la PET FDG aporta información útil, pero hoy en día no constituye un estándar. El Ca 125 es un marcador tumoral, útil en el seguimiento, que a pesar de no utilizarse en el diagnóstico habitualmente, su elevación en presencia de masa pelviana o ascitis en una mujer, puede colaborar en la orientación diagnóstica. La laparoscopia es un procedimiento útil cuando es indicado oportunamente, ya sea para diagnóstico o para continuar o descartar una cirugía resectiva.

Estadificación de cáncer de ovario (FIGO 2014)/ TNM	
Estadio I: Tumor confinado al ovario/trompas de falopio	
IA:	Limitado a 1 ovario/ trompa, cápsula intacta, sin tumor en superficie ni células malignas en LA ó LP T1aN0M0
IB:	Igual a IA pero limitado a los dos ovarios/trompa T1bN0M0
IC:	Tumor limitado a 1 o los 2 ovarios/trompas de falopio
IC1:	Rotura de la cápsula durante la cirugía
IC2:	Rotura de la cápsula antes de la Cirugía o tumor en la superficie del ovario/trompa
IC3:	células tumorales en el LA o lavado peritoneal T1cN0M0
Estadio II: Tumor afecta a ovario y/o trompa(s) con extensión pélvica ó Tumor peritoneal primario	

IIA:	Extensión y/o implantes en útero y/o trompas de falopio y/o ovarios T2a-N0-M0
IIB:	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales T2b-N0-M0
IIC:	Cualquiera de los anteriores + ascitis o lavado peritoneal
Estadio III: diseminación peritoneal fuera de la pelvis y/ó M1 en los gls. retroperitoneales	
IIIA1:	Sólo ganglios retroperitoneales positivos (citológica o histológicamente confirmado):
IIA1(i)	Metástasis hasta 10mm (ii) Metástasis > 10mm ≤ T3a- N1-M0
IIIA2:	Afectación peritoneal microscópica extra-pélvica +/- ganglios retroperitoneales positivos T3a-N0/N1-M0
IIIB:	Afectación peritoneal macroscópica extra-pélvica ≤ 2 cm, +/- ganglios retroperitoneales positivos T3b-N0/N1-M0
IIIC:	Afectación peritoneal macroscópica extra-pélvica > 2 cm, +/- ganglios retroperitoneales positivos (cápsula hepática y esplénica) T3c-N0/N1-M0
Estadio IV: Metástasis a distancia excluyendo las peritoneales	
IVA:	Derrame pleural con citología +
IVB:	hepáticas/esplénicas Parenquimatosas M1 en órganos extra-abdominales (incluidos ganglios inguinales y gls fuera de la cavidad abdominal) M1
<p>Designar el origen primario (ovario, trompas de falopio o peritoneo). Si se desconoce: “ No designado”. Determinar tipo histológico y grado del tumor. Confirmación histológica/citológica de la afectación de los ganglios retroperitoneales. La afectación del omento hepático y esplénico (IIIC) debe ser diferenciada de las M1 parenquimatosas (IV). Tumores estadio I con adherencias densas que presenten células malignas pasarían a ser estadio II.</p>	

Estadio temprano. Manejo quirúrgico (Pacientes sin interés preservar fertilidad):

Laparotomía terapéutica y estadificadora (estándar) en pacientes con carcinoma de ovario, Incluye: Salpingooforectomía bilateral, histerectomía, con exploración completa del peritoneo, omentectomía, lavado peritoneal, biopsias peritoneales, Linfadenectomía pélvica y paraaórtica, y en tumores mucinosos incluir apendicectomía. Hay situaciones como la preservación de la fertilidad y tumores muy tempranos de bajo grado en que la cirugía conservadora es posible (salpingo-ooforectomía unilateral), siempre con estadificación quirúrgica completa (seguro en pacientes con estadio IA).

Cáncer de Ovario. Debe considerarse algunos aspectos

La cirugía debe ser realizada por un cirujano entrenado.

La ruptura de un tumor intacto podría alterar la estadificación FIGO y el pronóstico.

Cirugía mínimamente invasiva considerada en: Abordaje diagnóstico previo a conversión (determinación laparoscópica de factibilidad quirúrgica), re-estadificación en tumor con cirugía no oncológica o ruptura capsular.

La cirugía peritoneal de re-estadificación debe ser considerada en caso de detección incidental de lesiones carcinoma seroso tubario intraepitelial (STIC) aislada.

La tasa de recaída en estadíos IC2, IC3 (grado III) es alta principalmente en sitios extra ováricos por lo cual la cirugía de preservación de la fertilidad es discutible.

La cirugía de preservación de la fertilidad no tiene indicación en carcinoma de ovario epitelial (COE) superior al estadio FIGO I.

Estadío I

QT adyuvante debería ser ofrecida a pacientes con cáncer de ovario estadio I- IIA con la excepción de:

Seroso de bajo grado IA
Endometrioide de grado 1 y 2 IA
Mucinoso grado 1 y 2 IA
Lesiones STIC aisladas detectadas incidentalmente.

El beneficio de QT adyuvante es incierto. Para pacientes con algunas características:

Carcinoma de células claras estadio IA – IB – IC1
Endometrioide grado 1 y 2 – IB/IC
Seroso de bajo grado IB/IC
Mucinoso grado 1 y 2 IC
Mucinoso IA

Regímenes recomendados para pacientes con estadio temprano que requieran QTP adyuvante

Carboplatino monodroga

Carboplatino AUC 5/6 EV cada 21 días por 6 ciclos.

Carboplatino / paclitaxel

Carboplatino AUC 5/6 + Paclitaxel 175 mg/ m² EV cada 21 días por 3 ciclos (mínimo).

Excepción seroso de alto grado o estadio IC (cualquier histología) en quienes se recomiendan 6 ciclos.

Tumor de ovario borderline (TOBs) : Preservación de al menos una parte de un ovario y útero es el manejo estándar en pacientes jóvenes con TOBs. La salpingo-ooforectomía bilateral con o sin histerectomía es el manejo estándar en pacientes menopáusicas con TOBs, la cirugía unilateral es recomendada en TOBs no seroso. Quistectomía es un manejo aceptable en TOBs seroso, si se desea preservar la fertilidad.

Tumores de ovario borderline seroso con implante extraovárico: Se recomienda Cirugía peritoneal estadificadora en TOBs seroso. El beneficio de re-estadificación quirúrgica no está claro pero debería considerarse en pacientes con:

- **TOBs seroso con patrón micropapilar**
- **TOBs con exploración visual incompleta de la cavidad peritoneal.**
- **La apendicectomía no tiene un rol en TOBs.**
- **Todos los implantes peritoneales deben ser removidos.**

No hay beneficio de realizar linfadenectomía sistemática en estadio II/III del TOBs seroso.

La cirugía de preservación de fertilidad puede ser considerada en casos seleccionados con E II / III TOBs seroso.

Tratamiento sistémico adyuvante no está recomendado en TOBs seroso con implantes extra-ováricos invasivos / no invasivos.

Estadíos avanzados: Cirugía (Cx) debulking inicial vs QT neoadyuvante: La selección de pacientes para Cx de debulking inicial o QTP neoadyuvante debe ser realizada por un equipo multidisciplinario en centros especializados. La resección completa del tumor es el factor pronóstico más importante para pacientes con cáncer de ovario avanzado, y debe realizarse siempre que sea factible en forma completa (extirpando el tumor sin residuo macroscópico RO).

La factibilidad de la cirugía se asocia con la diseminación de la enfermedad (estadificación correcta) y condiciones inherentes al paciente (edad/ PS/ comorbilidades).

Luego de la evaluación inicial, la cual debe incluir examen físico e imágenes, y en caso necesario laparoscopia, definiendo la resección primaria o la necesidad de neoadyuvancia, y posterior rescate quirúrgico.

La cirugía primaria no estaría recomendada: En la infiltración difusa de la raíz mesentérica del intestino delgado, carcinomatosis difusa del intestino delgado, compromiso difuso / infiltración profunda de: Estómago / duodeno, Cabeza / cuerpo del páncreas, compromiso del tronco celíaco, arterias hepáticas, arteria gástrica izquierda.

Metástasis hepáticas centrales o multisegmentarias, pulmonares múltiples (preferiblemente biopsiadas),

adenopatías no resecables, y metástasis cerebrales.

Tratamiento recomendado en primera línea Adyuvante/ neoadyuvante

Carboplatino / paclitaxel cada 3 semanas permanece como QT estándar en el tratamiento de primera línea en cáncer de ovario.

Regímenes semanales en primera línea

- La incorporación de QT semanal en primera línea de tratamiento en cáncer de ovario epitelial no mejora la sobrevida libre de enfermedad ni la sobrevida global en países occidentales.
- El esquema de QT semanal con carboplatino (AUC 2) y paclitaxel (60 mg/m²) muestra mejora Q/V y reduce toxicidad (alopecia, neuropatía) comparado con esquemas estándares cada 3 semanas; por lo cual podría ser considerado en algunas circunstancias (Fragilidad).

Rol del bevacizumab en primera línea:

- Bevacizumab (15 mg/kg o 7,5 mg/kg cada 3 semanas por un máximo de 15 meses) mejora la sobrevida libre de progresión en pacientes con estadio III y IV de cáncer de ovario. Debería ser considerado en asociación con carboplatino y paclitaxel.
- Bevacizumab en neoadyuvancia podría ser considerado, aunque su rol no es conocido.

Rol de la QT intraperitoneal y QT hipertérmica intraperitoneal
<ul style="list-style-type: none">• QTP intraperitoneal tiene un lugar en el tratamiento de primera línea en tumores de alto riesgo con resección R0, solo en el ámbito de centros entrenados en su administración.• HIPEC no es estándar en el tratamiento de primera línea. Debe limitarse a ensayos clínicos.• Existen evidencias de QTP intraperitoneal (paclitaxel) no hipertérmica asociada a QTP sistémica (Carboplatino/cisplatino + paclitaxel) Laboriosa y sólo para centros de referencia.

Primera línea terapéutica en cáncer de ovario avanzado (FIGO III/IV) seroso no de alto grado:

- Cirugía de debulking inicial sin residuo macroscópico es de gran importancia debido a la baja quimio sensibilidad de tumores serosos de bajo grado, mucinoso y de células claras.
- Debulking con residuo de enfermedad < 1 cm en cáncer seroso de ovario de bajo grado podría mejorar la sobrevida aún cuando la cirugía completa no sea factible.

- Carboplatino/paclitaxel es el régimen estándar. Debería considerarse la adición de bevacizumab.
- Terapia antiestrógeno de mantenimiento luego de QT: podría considerarse en cáncer de ovario seroso de bajo grado.

Primera línea terapéutica en cáncer de ovario seroso no de alto grado recurrente:

- Cirugía de debulking secundaria: debería ser considerada con el objetivo de obtener enfermedad residual no macroscópica.
- Quimioterapia: es una opción, pero la magnitud del beneficio es incierto en carcinoma de ovario seroso de bajo grado, endometrioide de bajo grado, mucinoso y células claras.
- Terapia antiestrogénica: podría ser considerada en cáncer de ovario seroso de bajo grado y endometrial de bajo grado.

Enfermedad Recurrente:

Rol de cirugía en enfermedad recurrente:

- Cirugía citorreductora completa seguida de tratamiento sistémico: mejora la supervivencia libre de progresión y extiende el beneficio de las siguientes líneas terapéuticas en pacientes seleccionadas con cáncer de ovario en primera recaída.
- Predictores de resección:
 1. Intervalo libre de platino > 6 meses
 2. Score AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Score), positivo: buen PS, resección completa en la primera cirugía, volumen de ascitis < 500 ml
 3. Ausencia de lesiones probablemente irreseccables en imágenes
 4. Contraindicación para cirugía (comorbilidades severas, complicaciones de Cx previas)
 5. a) y b) son predictores de respuesta completa pero no deben usarse para excluir pacientes con posibilidad quirúrgica.
- La cirugía debe ser realizada en centros que cuenten con equipo multidisciplinario y recursos necesarios.
- La cirugía citorreductora completa en segundas o recaídas más tardías podría tener beneficio en pacientes seleccionados en centros especializados.

QTP intraperitoneal

- HIPEC, en cáncer de ovario recurrente, asociado a cirugía citorreductora: continua en el marco de la investigación clínica en centros especializados.
- QTP intraperitoneal no hipertérmica: Existe evidencia con impacto en supervivencia en pacientes con citorreducción primaria y secundaria (R0) en centros entrenados, con resultados aún en evaluación y mucha complejidad para su implementación.

Quimioterapia Intraperitoneal. No hipertérmica
Paclitaxel 135 mg/m ² en Infusión continua de 24 horas día 1 Cisplatino 100 mg/m ² Intra peritoneal día 2

Paclitaxel 60 mg/m ² Intra peritoneal día 8, cada tres semanas.
Quimioterapia Intraperitoneal. hipertérmica
Cisplatino 75-100 mg/m ² i.v. - Paclitaxel 135/175 mg/m ² mg/m ² i.v. 6 ciclos de quimioterapia i.v. Después 4 – 8 semanas de quimioterapia sistémica Second-look surgery + cisplatino 100 mg/ m ² i.p. a 41-43°C

Debe tener en cuenta que la supervivencia con estos esquemas intraperitoneales suele ser superior, pero con niveles de toxicidad y complicaciones que lo hacen de difícil implementación.

Cirugía paliativa:

Obstrucción maligna intestinal (OMI) ocurre frecuentemente en pacientes con cáncer de ovario recaído. Hay una falta de evidencia óptima en su manejo. Deberíamos valorar en estudios clínicos el manejo clínico, endoscópico y quirúrgico.

Integración de moléculas target en el manejo del cáncer de ovario recurrente

En presencia de recaída, la evaluación multidisciplinaria es clave para evaluar las diferentes alternativas disponibles.

Terapia anti- angiogénica:

- Bevacizumab en combinación con QTP en base a platino en segunda línea (gemcitabina o paclitaxel) seguido de mantenimiento con bevacizumab ha demostrado beneficio respecto a tasa de respuesta y sobrevida libre de progresión por lo cual podría ser recomendado.
- Bevacizumab en combinación con QTP sin platino en segunda o tercera línea (paclitaxel semanal, doxorubicina liposomal, topotecan) ha demostrado beneficio respecto a tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión, por lo cual podría ser recomendado.

Inhibidores PARP

- Inhibidores de PARP (olaparib, niraparib y rucaparib) cuando son utilizados como terapias de mantenimiento seguido a una respuesta a QTP en base a platino en segunda línea o posterior ha demostrado beneficio en sobrevida libre de progresión, mayor aún en pacientes con mutación de BRCA pero no exclusivamente.
- Los inhibidores de PARP (rucaparib, olaparib) son activos como monoterapias en pacientes con mutaciones de BRCA .
- En Argentina el olaparib ha sido aprobado:
 - en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado (estadios III y IV), trompa de Falopio o peritoneal primario, con mutaciones BRCA1/2 (germinal o somática), que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino (SOLO1 trial)

- como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario epitelial de alto grado recaído con BRCA mutado y sensible al platino (incluyendo trompa de Falopio o peritoneal primario) que estén respondiendo (RC o RP) a la QTP en base a platino. La duración del tratamiento está sujeta a investigación clínica.
- A pesar del incremento en el tiempo a la sub-siguientes líneas (TFST) demostrado por olaparib y niraparib, el beneficio de continuar el tratamiento más allá de la progresión no ha sido demostrado

Terapia sistémica en cáncer de ovario recaído:

- Resistencia a platino en cáncer de ovario recurrente es una definición orientada a la terapia:
- No hay biomarcadores moleculares para predecir respuesta a platino.
- Los pacientes con recaída a QTP de primera línea después de los seis meses pueden ser re expuestos al platino.

Duración del tratamiento en cáncer de ovario recurrente. QTP.

- Para QTP en base a platino, 6 ciclos son recomendados. Más o menos ciclos no han mostrado beneficio. Debería considerarse siempre la toxicidad limitante.
- Para QTP sin platino, el tratamiento podría prolongarse tanto como el beneficio clínico se mantenga, y en función de tolerancia / toxicidad limitante.

Bevacizumab:

- La duración del tratamiento no está clara
- El tratamiento es usualmente continuado hasta progresión de enfermedad
- La continuación del bevacizumab más allá de la progresión no ha sido evaluada en enfermedad recurrente.

Inhibidores de PARP:

- La duración del tratamiento no está clara
- A pesar del incremento en el tiempo a la sub-siguientes líneas (TFST) demostrado por olaparib y niraparib, el beneficio de continuar el tratamiento más allá de la progresión no ha sido demostrado

Esquemas de quimioterapia útiles en cáncer de ovario
Quimioterapia Neoadyuvante
Carboplatino paclitaxel Carboplatino AUC 5/6 + Paclitaxel 175 mg/m ² cada 21 días
Cisplatino paclitaxel Cisplatino 75 mg/m ² + Paclitaxel 135 mg/m ² cada 21 días
Quimioterapia Adyuvante

Carboplatino paclitaxel

Carboplatino AUC 5/6 + Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días

Bevacizumab (adyuvante)

Bevacizumab 15 mg/kg EV cada 21 días asociado a quimioterapia por 22 ciclos

Cisplatino paclitaxel

Cisplatino 75 mg/m² + Paclitaxel 135 mg/m² cada 21 días

Cisplatino ciclofosfamida

Cisplatino 75 mg/ m² + Ciclofosfamida 600 mg/ m² EV cada 21 días

Carboplatino monodroga

Carboplatino AUC 5/6 EV cada 21 días

Folfox 6 modificado o sus variantes: (considerar en tumores mucinosos de alto grado)

Oxaliplatino 85 mg/m² + Fluorouracilo Bolo 400mg/m² + Leucovorina Bolo 400mg/m² +
Fluorouracilo 2400 IC 46 hs

Quimioterapia avanzado o recaído

Carboplatino paclitaxel

Carboplatino AUC 5/6 + Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días

Cisplatino paclitaxel

Cisplatino 75 mg/m² + Paclitaxel 135 mg/m² cada 21 días

Cisplatino ciclofosfamida

Cisplatino 75 mg/m² + Ciclofosfamida 1000 mg/m² EV cada 21 días

Carboplatino monodroga

Carboplatino AUC 5/6 EV cada 21 días

Bevacizumab (Enfermedad avanzada o recurrente)

Bevacizumab 15 mg/kg EV cada 21 días (asociado a quimioterapia y luego mantenimiento hasta
progresión.)

Folfox 6 modificado o sus variantes (puede utilizarse en mucinosos de alto grado)

Oxaliplatino 85 mg/m² + Fluorouracilo Bolo 400mg/m² + Leucovorina Bolo 400mg/m² +
Fluorouracilo 2400 IC 46 hs

Líneas Ulteriores

Trabectedina asociado a Doxorubicina liposomal

Trabectedina 1,1 mg/ m² IC + Doxorubicina liposomal 30/50 mg/ m² EV cada 21 días

Docetaxel monodroga

Docetaxel 75 mg/ m² EV cada 21 días

Gemcitabina monodroga

Gemcitabina 1 gr /m² EV días 1, 8, 15 cada 28 días

Doxorubicina Liposomal monodroga

Doxorubicina Liposomal 50 mg/ m² Ev cada 28 días

Topotecan monodroga

topotecan: 0,5 a 1,5 mg/m² día 1 a 5 cada 21 días

Ifosfamida monodroga

Ifosfamida 1,8 gr/ m² EV días 1 a 4 cada 21 días

Melfalán oral monodroga

Melfalan 0,2 mg/ Kg día por 5 días cada 28 días

Situaciones especiales**Olaparib (BRCA mutado)**

Olaparib 300 mg cada 12 horas VO (por dos años en caso de mantenimiento posterior a primera línea y hasta progresión en caso de mantenimiento posterior a recaída platino sensible)

Tratamiento Hormonal

Tamoxifeno 20 a 40 mg por día VO

Letrozol 2,5 mg por día VO

Bibliografía

- Singh N, McCluggage WG, Gilks CB. High-grade serous carcinoma of tubo-ovarian origin: recent developments. *Histopathology* 2017; 71(3): 339–356. 6.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RHE. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th edition. Lyon: IARC 2014. 8.
- Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124(1): 1–5. 21.
- Prat J. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer staging: rationale and explanation of new FIGO staging 2013. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(6): 858–869. 22.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(13): 1302–1308. 24.
- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2039–2045. 26.

- Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011; 12(9): 852–861. 32.
- Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2495–2505. 34.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1382–1392. 35.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852–861. 36.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2154–2164. 39.
- Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2012; 125(3): 661–666. 43.
- Singh P, Kaushal V, Rai B et al. The chemotherapy response score is a useful histological predictor of prognosis in high-grade serous carcinoma. *Histopathology* 2018; 72(4): 619–625. 69.
- Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24(1): 4–25. 78.
- Bell DA. Low-grade serous tumors of ovary. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33(4): 348–356. 79.
- Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch* 2017; 470(2): 125–142. 82.
- Satoh T, Hatae M, Watanabe Y et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1727–1732. 97.
- Mannel RS, Brady MF, Kohn EC et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel x 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011; 122(1): 89–94. 126.
- Sneige N, Thomison JB, Malpica A et al. Peritoneal washing cytologic analysis of ovarian serous tumors of low malignant potential to detect peritoneal implants and predict clinical outcome. *Cancer Cytopathol* 2012; 120(4): 238–244. 170.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: meta-analysis. *JCO* 2002; 20(5):1248–1259. 174.
- Vergote IB, Van Nieuwenhuysen E, Vanderstichele A. How to select neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in patients with stage IIIC or IV ovarian carcinoma. *JCO* 2016; 34(32): 3827–3828. 175.
- Stuart GC, Kitchener H, Bacon M et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(4): 750–755. 177.
- Vergote I, Trope´ CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 943–953. 178.
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386(9990): 249–257. 179.
- Vergote I, du Bois A, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: on what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* 2013; 128(1): 6–11. 180.
- Michielsen K, Dresen R, Vanslebrouck R et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2017; 83: 88–98. 181.

- Vandecaveye V, Dresen R, De Keyzer F. Novel imaging techniques in gynaecological cancer. *Curr Opin Oncol* 2017; 29(5): 335–342. 183.
- Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(28): 3460–3473. 184.
- Brun JL, Rouzier R, Selle F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery for stage III/IV ovarian cancer: contribution of diagnostic laparoscopy. *BMC Cancer* 2009; 9: 171. 188.
- Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(8): 1156–1161. 189.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2473–2483. 193.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484–2496. 194.
- Chan JK, Brady MF, Penson RT et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 374(8): 738–748. 200.
- Pignata S, Scambia G, Katsaros D et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 396–405. 201.
- Gore M, du Bois A, Vergote I. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4528–4530. 212.
- Lim MC, Chang SJ, Yoo HJ et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *JCO* 2017; 35(15 Suppl): 5520. 218.
- van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018 2018; 378(3): 230–240. 220.
- Vergote I, Chiva L, du Bois A. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018 378(14): 1362–1363. 224.
- Afsar B, Kanbay M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1362. 225.
- Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017; 35(10): 1103–1111. 237.
- Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(34): 4015–4022. 242.
- Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 213: 123–139. 249.
- Joly F, Hilpert F, Okamoto A et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recommendations on incorporating patient-reported outcomes in clinical trials in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2017; 78: 133–138. 251.
- You JJ, Cline KJ, Gu CS et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography to diagnose recurrent cancer. *Br J Cancer* 2015; 112(11): 1737–1743. 254.
- Eeles RA, Morden JP, Gore M et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(35): 4138–4144. 261.
- Oza AM, Tinker AV, Oaknin A et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2

mutation: integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol* 2017; 147(2): 267–275. 284.

- Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol* 2017; 28(4): 727–732. 286.
- Vergote I, Debruyne P, Kridelka F et al. Phase II study of weekly paclitaxel/carboplatin in combination with prophylactic G-CSF in the treatment of gynecologic cancers: a study in 108 patients by the Belgian Gynaecological Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2015; 138(2): 278–284. 289.
- Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3323–3329. 296.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3312–3322. 297.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505.

7. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres. Usualmente el diagnóstico se realiza por palpación de un nódulo mamario, cambios en la forma de la mama, retracción o secreción del pezón, aparición de adenopatías o síntomas relacionados con enfermedad metastásica. En las poblaciones en las que se realiza screening, la forma más frecuente de presentación es la mamografía patológica.

Respecto al screening se sugiere realizar mamografía (anual o cada dos años) en mujeres entre 40 – 69 años, en las edades por fuera de este rango su beneficio no está tan establecido.

En mujeres con fuerte historia familiar de cáncer de mama, con o sin mutación BRCA se recomienda mamografía y resonancia mamaria anual (concomitante o alternante).

Antes de iniciar un tratamiento debe recordarse, en las mujeres en edad fértil, realizar consulta de preservación de fertilidad.

Consulta de asesoramiento genético

- Historia familiar de cáncer de mama, ovario, páncreas y/o próstata de alto grado o metastásico.
- Diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años.
- Diagnóstico de cáncer de mama 3N antes de los 60 años.
- Historia personal de cáncer de ovario o segundo cáncer de mama o cáncer de mama en hombres.

Al examen físico se debe prestar particular atención a las mamas y regiones ganglionares axilares y supraclaviculares.

Siempre debe obtenerse una mamografía bilateral y ecografía mamaria incluyendo ganglios regionales.

La Resonancia mamaria, considerar en caso de:

- Cáncer de mama familiar asociado a mutación BRCA
- Cáncer lobulillar
- Multifocal / multicentricidad
- Disociación entre examen físico e imágenes
- En pacientes candidatos a neoadyuvancia
- Tumor oculto en la mama con axila positiva
- Otras indicaciones:
 - § Mamas densas
 - § Implantes mamarios

La biopsia debe ser estudiada sistemáticamente. Los tumores deben agruparse a la histología e IHQ.

Si se va a plantear tratamiento sistémico neoadyuvante, se sugiere marcación previa del tumor y en caso de adenopatías sospechosas se sugiere su confirmación con biopsia guiada

por ecografía y marcación con clip o carbón para poder de escalar el tratamiento en caso de respuesta adecuada.

En las pacientes con axila clínicamente negativa, siempre, debe realizarse una ecografía axilar y supraclavicular.

El estadio de la enfermedad debe ser determinado acorde al octavo sistema de estadificación de la AJCC TNM.

En los pacientes que realizaron quimioterapia neoadyuvante, se sugiere evaluar respuesta según el Residual Cancer Burden (RCB).

Clasificación adaptada por IHQ en cáncer de mama (homologando subtipos intrínsecos):
Luminal A-like RE positivo HER2 negativo Ki67 bajo RP alto >20 Firma genómica de bajo riesgo (si disponible)
Luminal B-like (HER2 negativo) RE positivo HER2 negativo y KI67 alto o RP bajo <20 Firma genómica de alto riesgo (si disponible)
Luminal B-like (HER2 positivo) RE positivo HER2 positivo cualquier KI 67 cualquier RP
HER2 positivo (no luminal) HER2 positivo RE y RP negativo
Triple negativo RE y RP <10% HER2 negativo

La estadificación rutinaria, sistémica, no está indicada en estadios tempranos en ausencia de síntomas. Se pueden considerar estudios adicionales en pacientes de alto riesgo.

Tratamiento

Tratamiento sistémico adyuvante: Cuando se ha decidido realizar tratamiento sistémico adyuvante se debería iniciar antes de la 6ª semana luego de la cirugía y no más allá del tercer mes.

La decisión del tratamiento sistémico adyuvante se basa en el riesgo individual de recaída, comorbilidades y deseos de la paciente

En todos los tumores “Luminales-like” se debería utilizar terapia hormonal (TH).

Indicación de QT Adyuvante
Luminales: No suelen requerir QTP (beneficio < 5%), excepto aquellos con alta carga de enfermedad (≥ 3 adenopatías, tamaño, etc.). Plantearse FIRMA GENÓMICA
Luminales B: Depende del riesgo individual de recurrencia y de las preferencias del paciente.
HER2 positivo (con RH positivos o negativos): Suelen requerir QTP y terapia anti HER2. En pacientes con bajo riesgo (T1a-b, No), se recomienda terapia anti HER y 12 semanas de paclitaxel.
Triple negativos: Deben recibir QTP, con posible excepción de subtipos histológicos “especiales de bajo riesgo” ej.: tumores secretores o carcinomas adenoide quístico o tumores muy tempranos (T1a, No).
*Los tumores que presentan RH positivos, al finalizar la QTP, si la requieren, deben recibir TH.

En casos de indicación incierta de QTP adyuvante (debido a las características clínicas y patológicas) se puede utilizar firmas génicas para evaluar su beneficio (Ej.: Mammaprint, Oncotype Dx, Endopredict, PAM 50, BCI) todas tienen valor Pronóstico pero **solo Oncotype Dx ha demostrado tener valor Pronóstico y Predictivo en ganglios negativos**, NCCN guidelines versión 6.2020.

Si se va a realizar QTP, la TH debería ser secuencial, con la excepción de análogos LHRH usados para protección ovárica. El tratamiento anti HER2 puede combinarse rutinariamente con QTP sin antraciclinas, TH y radioterapia.

Cuando se va a realizar QTP, la RT debe ser usada posteriormente.

Pacientes Premenopáusicas: TH (Luminales): En las mujeres pre-menopáusicas, el tamoxifeno por 5-10 años es estándar.

Las mujeres que desarrollan su menopausia durante los primeros 5 años de tamoxifeno, pueden realizar switch a IA (inhibidores de Aromatasa), dependiendo del riesgo de recurrencia. En pacientes que requieren QTP, se puede considerar el agregado de supresión ovárica, al TH por 5 años.

En las pacientes premenopáusicas, con alto riesgo de recaída (adenopatías positivas, tumores grandes, alto grado, invasión linfovascular, alto riesgo de recurrencia por estudios genómicos y menores de 40 años) se sugiere agregar supresión ovárica.

El rol de reemplazar tamoxifeno con IA puede considerarse en pacientes de alto riesgo. Para lo cual es mandatorio una efectiva supresión de la función ovárica, con control regular del estado menopáusico.

El uso de Supresión de la función ovárica (SFO) durante QTP provee alguna protección a la función ovárica y no tiene impacto negativo en los resultados oncológicos. Sin embargo, este no debe ser el único método de preservación de la fertilidad.

Por opinión de expertos, algunas pacientes premenopáusicas con alto riesgo de recaída, luego de 5 años de LHRH con exemestano, pueden considerar extender el tratamiento hormonal.

Pacientes Postmenopáusicas: TH (Luminales): En mujeres postmenopáusicas, IA (no esteroideos/ esteroideos) y tamoxifeno son considerados tratamientos estándares. Los IA pueden usarse up-front, luego de 2-3 años de tamoxifeno o como terapia adyuvante extendida luego de 5 años de tamoxifeno (letrozol y anastrozol). La TH adyuvante extendida debería ser discutida en todas las pacientes, excepto en aquellas de muy bajo riesgo de recaída. Existe mínimo beneficio en el uso de IA más allá de 5 años.

Las pacientes con supresión de la función ovárica e IA, deben ser sometidas a determinación periódica de la densidad mineral ósea y tener consumo adecuado de calcio y vitaminas D.

Quimioterapia: La QTP está recomendada en la mayoría de los tumores triple negativos, tumores HER2 positivos y en tumores luminales de alto riesgo.

La QTP debe ser administrada por 12 - 24 semanas (4 - 8 ciclos). Los regímenes secuenciales en base a antraciclinas/taxanos son estándares para la mayoría de los pacientes. En pacientes seleccionados, que no presentan riesgo muy elevado, se puede considerar 4 ciclos de ciclofosfamida-docetaxel (TC) o 6 ciclos de CMF.

En las pacientes con riesgo de complicaciones cardiovasculares se pueden considerar esquemas sin antraciclinas.

Cuatro ciclos de docetaxel-ciclofosfamida (TC) han mostrado superioridad a cuatro ciclos de QT basada en antraciclinas.

Además 6 ciclos de docetaxel y ciclofosfamida (TC) podrían ser usados como una alternativa a la combinación de antraciclinas y taxanos.

Los regímenes en base a antraciclinas no deberían incluir 5 Fluorouracilo (EC o AC es estándar). El platino no debería usarse rutinariamente en adyuvancia.

El uso de esquemas con dosis densas (soporte con G-CSF) han mostrado ventajas en todas las pacientes según metaanálisis reciente (EBCTCG).

Quimioterapia Neoadyuvante/Adyuvante: Esquemas sin terapia anti Her

Regímenes preferidos

Dosis densa AC seguido de Paclitaxel cada 2 semanas

Doxorubicina 60 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1, cada 14 días x 4 ciclos, seguido de Paclitaxel 175 mg/m² en 3 hs. día 1 cada 14 días x 4 ciclos + G-CSF en todos los ciclos

Dosis densa AC seguido de Paclitaxel semanal

Doxorubicina 60 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 cada 14 días x 4 ciclos +G-CSF seguido de paclitaxel 80 mg/m² en 1 h. semanal x 12

TC

Docetaxel 75 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 + G-CSF en todos los ciclos
Cada 3 semanas x 4-6 ciclos

Útil en ciertas circunstancias

Dosis densa AC

Doxorubicina 60 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 + G CSF
Cada 14 días x 4 ciclos

AC (inferior respecto a TC)

Doxorubicina 60 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
Cada 21 días x 4 ciclos

CMF clásico de Bonadonna

Ciclofosfamida 100 mg/m² VO días 1 a 14 + Metotrexato 40 mg/m² días 1 y 8 + 5- Fluorouracilo 600 mg/m² días 1 y 8
Cada 28 días x 6 ciclos

AC seguido de Paclitaxel semanal

Doxorubicina 60 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1, cada 21 x 4 ciclos
Seguido de Paclitaxel 80 mg/ m² en 1 hora semanal x 12

Otros regímenes

AC seguido de Docetaxel

Doxorubicina 60 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1, cada 21 días x 4
Seguido de Docetaxel 100 mg/m² cada 21 días x 4 ciclos

EC

Epirubicina 100 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 830 mg/m² día 1
Cada 3 semanas x 8 ciclos

TAC

Docetaxel 75 mg/m² día 1 + Doxorubicina 50 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1 + G CSF en todos los ciclos
Cada 3 semanas x 6 ciclos

En seleccionados pacientes 3N en neoadyuvancia

Paclitaxel semanal + Carboplatino

Paclitaxel 80 mg/m² día 1,8 y 15 + Carboplatino AUC 6 día 1
Cada 21 días x 4 ciclos

Docetaxel + Carboplatino

Docetaxel 75 mg/m² día 1 + Carboplatino AUC 6 día 1
Cada 21 días x 4-6 ciclos

Adyuvancia post neoadyuvancia en 3N con enfermedad residual en AP

CREATE-X

Capecitabina 1250 mg/m² cada 12 hs, día 1-14 cada 21 días, 6-8 ciclos

Tratamiento anti HER2: Todas las pacientes con cáncer de mama temprano, HER2 positivo, que no tengan contraindicación para el uso de trastuzumab deberían recibirlo, con excepción de casos seleccionados con muy bajo riesgo (T1a No). Un año de trastuzumab adyuvante es el tratamiento estándar. En pacientes muy seleccionados, o con trastornos cardiovasculares que impliquen riesgo de cardiotoxicidad, que reciban QT en base a antraciclinas/taxanos se podría considerar esquemas cortos de trastuzumab por 6 meses. El trastuzumab se prefiere no utilizarlo con antraciclinas concomitantes. Es seguro combinarlo con quimioterapia sin antraciclinas (Ej.: taxanos) y de esta forma es más efectivo. La combinación de trastuzumab con RT y TH es segura, podría considerarse en casos seleccionados con técnicas especiales de RT (existen publicaciones de toxicidad relacionada con Paclitaxel concurrente).

Se debe realizar monitoreo de la función cardiaca (FEV) antes de iniciar el tratamiento y cada 3-4 meses durante el tratamiento con Trastuzumab.

El Bloqueo dual con Trastuzumab/Pertuzumab en adyuvancia puede considerarse en pacientes de alto riesgo, por ganglios positivos.

En casos de enfermedad residual invasora luego de completar quimioterapia neoadyuvante combinada con terapia anti HER2, el tratamiento adyuvante con trastuzumab debería ser reemplazado por T-DM1 adyuvante.

En pacientes seleccionados con alto riesgo de recaída, y receptores hormonales positivos, se puede considerar tratamiento extendido con neratinib por 1 año luego de completar el año de trastuzumab. Recordar realizar profilaxis para la diarrea en todas las pacientes.

En pacientes con axila negativa, sin otros factores de riesgos, la combinación de paclitaxel y trastuzumab es la opción más usada.

No hay datos que soporten la omisión de QTP en este grupo de pacientes sin embargo ante el uso contraindicado de QTP o negación del paciente, una opción aceptable podría ser combinación de TH y Trastuzumab.

Esquemas con terapia anti HER Adyuvancia
Recordar: Trastuzumab se puede administrar subcutáneo 600 mg cada 21 días

HER2 Positivo – Regímenes preferidos

AC seguido de Paclitaxel semanal + Trastuzumab

Doxorubicina 60 mg/m² ev. día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m² ev. día 1
Cada 21 días x 4 ciclos

Seguido de
Paclitaxel 80 mg/m² en 1 h. ev. semanal x 12 semanas
Con Trastuzumab 4 mg/kg ev. con la primera dosis de paclitaxel

Seguido de
Trastuzumab 2 mg/kg ev. semanal hasta completar 1 año de tratamiento
Como una alternativa
Trastuzumab 6 mg/kg ev. cada 21 días hasta completar 1 año

AC seguido de Paclitaxel semanal + Trastuzumab + Pertuzumab

Doxorubicina 60 mg/m² ev. día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m² ev. día 1
Cada 21 días x 4 ciclos

Seguido de
Pertuzumab 840 mg ev. día 1 seguido de pertuzumab 420 mg ev.
Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de trastuzumab 6 mg/kg ev.
Paclitaxel 80 mg/m² ev. día 1, 8 y 15
Cada 21 días x 4 ciclos

Seguido de
Trastuzumab 6 mg/kg ev. día 1
Pertuzumab 420 mg ev. día 1
Cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento

Dosis densa AC seguido de Paclitaxel + Trastuzumab

Doxorubicina 60 mg/m² ev. día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m² ev. día 1
Cada 14 días x 4 ciclos

Seguido de
Paclitaxel 175 mg/m² en 3 hs. ev. día 1
Cada 14 días x 4 ciclos
Con Trastuzumab 4 mg/kg ev. con la primera dosis de paclitaxel

Seguido de
Trastuzumab 2 mg/kg ev. semanal hasta completar 1 año de tratamiento
Como una alternativa
Trastuzumab 6 mg/kg ev. cada 21 días hasta completar 1 año

Paclitaxel + Trastuzumab (considerar en Tumores < 2 cm con ganglios negativos)

Paclitaxel 80 mg/m² en 1 h. ev. semanal x 12 semanas

Con Trastuzumab 4 mg/kg ev. con la primera dosis de paclitaxel

Seguido de

Trastuzumab 2 mg/kg ev. semanal hasta completar 1 año de tratamiento

Como una alternativa

Trastuzumab 6 mg/kg ev. cada 21 días hasta completar 1 año

TCH

Docetaxel 75 mg/m² ev. día 1

Carboplatino AUC 6 ev. día 1

Cada 21 días x 6 ciclos

Con Trastuzumab 4 mg/kg ev. semana 1

Seguido de

Trastuzumab 2 mg/kg ev. x 17 semanas

Seguido de

Trastuzumab 6 mg/kg ev.

Cada 21 días hasta completar 1 año

o Trastuzumab 8 mg/kg ev. semana 1

Seguido de

Trastuzumab 6 mg/kg ev.

Cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento

TCH + Pertuzumab

Docetaxel 75 mg/m² ev. día 1

Carboplatino AUC 6 ev. día 1

Cada 21 días x 6 ciclos

Con Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1

Pertuzumab 840 mg ev. día 1

Seguido de

Trastuzumab 6 mg/kg ev. día 1

Pertuzumab 420 mg ev. día 1

Ciclos cada 21 días hasta completar el tratamiento

PCT + Pertuzumab

Paclitaxel 80 mg/m² día 1 y 8

Carboplatino AUC 6 ev. día 1

Cada 21 días x 6 ciclos

Con Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1

Pertuzumab 840 mg ev. día 1

Seguido de

Trastuzumab 6 mg/kg ev. día 1

Pertuzumab 420 mg ev. día 1
Ciclos cada 21 días hasta completar el tratamiento

HER2 Positivo – Útil en ciertas circunstancias

Docetaxel / ciclofosfamida + trastuzumab

Docetaxel 75 mg/m² ev. día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² ev. día 1

Cada 21 días x 4 ciclos

Con Trastuzumab 4 mg/kg ev. semana 1

Seguido de

Trastuzumab 2 mg/kg ev. semanal x 11 semanas

Seguido de

Trastuzumab 6 mg/kg ev.

Cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento

o Trastuzumab 8 mg/kg ev. semana 1

Seguido de

Trastuzumab 6 mg/kg ev. cada 21 días hasta completar 1 año

HER2 Positivo – Otros regímenes recomendados

AC seguido de Docetaxel + Trastuzumab

Doxorubicina 60 mg/m² ev. día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² ev. día 1

Cada 21 días x 4 ciclos

Seguido de

Docetaxel 100 mg/m² ev. día 1

Cada 21 días x 4 ciclos

Con Trastuzumab 4 mg/kg ev. semana 1

Seguido de

Trastuzumab 2 mg/kg ev. semanal x 11 semanas

Seguido de

Trastuzumab 6 mg/kg ev.

Cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento

AC seguido de Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab

Doxorubicina 60 mg/m² ev. día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² ev. día 1

Cada 21 días x 4 ciclos

Seguido de

Pertuzumab 840 mg ev. día 1 seguido de 420 mg ev.

Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de 6 mg ev.

Docetaxel 75 a 100 mg/m² ev. día 1

Cada 21 días x 4 ciclos

Seguido de

Trastuzumab 6 mg/kg ev.

Pertuzumab 420 mg ev. día 1

Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento

Terapia sistémica primaria (neoadyuvancia): Se utiliza cuando se desea realizar un intento de preservación de la mama y/o es necesario el tratamiento precoz de la enfermedad micro-metastásica en tumores de alto riesgo (particularmente triple negativos y HER2 positivos).

Se recomienda el tratamiento secuencia con antraciclinas y taxanos. La adición de platinos (usualmente carboplatino) podría considerarse en tumores 3N.

En pacientes con tumores triple negativos de alto riesgo que no obtengan respuesta completa patológica luego de QTP neoadyuvante estándar, se recomienda la adición de 6-8 ciclos de capecitabina postoperatorio. En pacientes posmenopáusicas con tumores RH positivos/HER2 negativos que requieran neoadyuvancia y presenten contraindicación a la QT, podría considerarse la TH. Los IA son más efectivos que el tamoxifeno.

Neoadyuvancia esquemas con Anti-Her2

Recordar: Trastuzumab se puede administrar subcutáneo 600 mg cada 21 días

Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel seguido de FEC

Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel 75 – 100 mg/m² día 1 o Paclitaxel 80 mg/m² día 1, 8 y 15 cada 21 días x 4 ciclos seguido de Fluorouracilo 600 mg/m² día 1 + Epirrubicina 90 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 cada 21 días x 3 ciclos

Pertuzumab + TCH

Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel 75 mg/m² día 1 + Carboplatino AUC 6. día 1 cada 21 días x 6 ciclos

Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel + Carboplatino(Train-2, rama sin antranciclinas)

Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel 80 mg/m² día 1 y 8 + Carboplatino AUC 6 x 9 ciclos

*Pertuzumab 840 mg ev en la primera dosis y luego 420 mg ev cada 21 días
Trastuzumab 8 mg/kg carga y mantenimiento 6 mg/kg cada 21 días

Siempre que se realiza neoadyuvancia con Trastuzumab, debe completarse 1 año de tratamiento con el Trastuzumab (18 dosis)

Adyuvancia extendida en Her2 positivo

ExteNET (particularmente luminales Her 2): estadio 2-3, luego del tratamiento con Trastuzumab

Neratinib 240 mgs vo por un año

Katherine Trial (enfermedad residual post neoadyuvancia)

T-DM 1 (Trastuzumab emtansina) 3.6 mg/Kg cada 21 días x 14 ciclos

Tratamiento de pacientes arias: El tratamiento de estas pacientes debería ser adaptado a la edad biológica no cronológica. Utilizando regímenes menos agresivos en pacientes frágiles. Se recomienda valoración geriátrica previa a la toma de decisión, existen múltiples escalas como evaluación G8.

CDIS: Puede utilizarse tanto Tamoxifeno como IA, como tratamiento hormonal adyuvante. En pacientes seleccionadas pueden considerarse dosis menores de tamoxifeno.

Cáncer de mama avanzado

Incluye al cáncer de mama localmente avanzado y al metastásico. Si bien existe una amplia variedad de tratamientos, se considera incurable por definición, con una supervivencia global mediana de 3 años y a 5 años solo un 25% de las pacientes están vivas.

Cáncer de mama luminal avanzado

La principal recomendación para pacientes premenopáusicas es la supresión de la función ovárica/ ablación, a lo que se debe agregar un agente endocrino adicional. El método para conseguir esto, depende de preferencias de la paciente y accesibilidad (ooforectomía bilateral, análogos LHRH, radioterapia ovárica). Se debe confirmar que la función ovárica esté adecuadamente suprimida, cuando se elige el tratamiento con análogos, en especial si se acompañan con IA. Se prefiere la opción quirúrgica por ser más segura y efectiva.

El tratamiento preferido para los cánceres de mama metastásico, luminales (RH positivos/Her2 negativo) es la terapia hormonal (TH) en la mayoría de los casos, excluyendo solo a aquellos con crisis visceral. Al momento de la elección del tratamiento, se debe considerar los siguientes factores: estado de RH y HER2, terapias previas y sus toxicidades, intervalo libre de enfermedad, carga tumoral, edad biológica, PS, comorbilidades, estado menopáusico, necesidad de un control rápido de los síntomas.

La elección entre los diferentes agentes disponibles, así como su secuencia, depende en gran medida de qué agentes se administran previamente y la respuesta obtenida, debido a la eventual resistencia al tratamiento hormonal. Por esta razón, la exposición previa, y no solo la línea de tratamiento, debe guiar las recomendaciones.

Las opciones disponibles como TH con agente único inicial incluyen IA, fulvestrant y tamoxifeno. En los últimos años se aprobaron los inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK), palbociclib, ribociclib y abemaciclib. El uso de inhibidores de CDK en primera línea se ha asociado con beneficio en la SLP (Palbociclib) y SG (Abemaciclib y Ribociclib mas un metaanálisis). Todavía no queda del todo claro, si existe algún subgrupo de mujeres con tumores luminales, que no sea necesario los inhibidores de CDK (ancianas, comórbidas, muy baja carga de enfermedad).

Un 40% de pacientes postmenopáusicas o varones con receptores hormonales positivos y Her2 negativos, presentan una mutaciones activadoras del gen PI3CA. Alpelisib es un inhibidor selectivo de la isoforma alfa de este gen.

El estudio SOLAR 1, incluyó a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico progresado a inhibidores de aromatasa, en primera línea o adyuvancia, y que presentaban una mutación activadora de PI3K. En dicho estudio se observó una prolongación significativa del tiempo a la progresión motivo por el cual fue aprobado por ANMAT. Merecen atención particular sus efectos adversos metabólicos (hipoglucemia). También se puede emplear, asociado a exemestane, en pacientes hormonodependientes avanzados pretratados con fulvestrant everolimus.

Inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina primera línea:

Combinado con Letrozol 2,5 mg día/ Anastrozol 1 mg día

También puede utilizarse

combinado con Fulvestrant en hormono-resistencia primaria durante la adyuvancia con un IA

Palbociclib 125 mg día 1-21 cada 28 días (Letrozol)

Ribociclib 600 mg día 1-21 cada 28 días

Abemaciclib 150 mg cada 12 hs día

Inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina segunda línea Combinado con Fulvestrant 500 mg
Inhibidores PI3CA (alpelisib) Combinado con fulvestrant solo en postmenopáusicas y varones progresados a inhibidores de aromatasa (300 mgs día)
Exemestane monodroga o con Everolimus Pacientes progresados a tratamientos hormonales previos

La combinación de un agente endocrino (AI, tamoxifeno o fulvestrant) con everolimus ha mostrado beneficio, es una opción disponible para pacientes previamente expuestos a tratamiento hormonal. Todavía no está del todo clara la secuencia óptima y mejor manejo, especialmente en pacientes que progresaron a <1 año de adyuvancia con IA ya que estos pacientes han sido excluidos de la mayoría de los ensayos de terapia de primera línea.

Cáncer de mama HER2 metastásico

El tratamiento anti-Her2 debe ser ofrecido de forma temprana en todas las pacientes, salvo contraindicación formal a estas drogas. El bloqueo de la vía del Her2, debe mantenerse a la progresión y durante las sucesivas líneas de tratamiento. La elección del tratamiento anti-HER2 dependerá de los tratamientos previamente recibidos, el intervalo a la progresión y el estado general de la paciente. La secuencia ideal, no está del todo establecida. En pacientes que logran una remisión completa, se desconoce la duración óptima de la terapia de mantenimiento anti-HER2 y debe equilibrarse con la toxicidad. Se puede considerar la interrupción de la terapia, después de años de remisión completa sostenida en pacientes seleccionados.

Para los algunos pacientes, con cáncer de mama metastásico RH positivos/ HER2 positivo, se puede realizar tratamiento con HT + anti-HER2 como primera línea, una opción es el bloqueo dual anti-HER2 (con pertuzumab + trastuzumab o lapatinib + trastuzumab).

En quienes se considera quimioterapia + anti-HER2, se sugiere la combinación Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel o Paclitaxel como primera línea de tratamiento, si no ha utilizado Trastuzumab en adyuvancia/neoadyuvancia o ha sido utilizado con un intervalo > 1 año. Hay estudios con evidencia de eficacia del bloqueo dual con 6 meses de intervalo (VELVET). Es razonable utilizar HT + anti-HER2 como mantenimiento, al finalizar la quimioterapia. A la progresión a tratamiento basado en Trastuzumab o si realizó adyuvancia/neoadyuvancia con esta droga, con un intervalo <6 meses a 1 año, se recomienda la prescripción de T-DM1 (versus lapatinib + capecitabine). No hay evidencia categórica del uso de esta droga luego de la del bloqueo trastuzumab + pertuzumab.

En caso de progresión al tratamiento con Trastuzumab, la combinación de Trastuzumab + Lapatinib es una opción razonable en pacientes no candidatos a quimioterapia. Sin embargo, no hay información de este tratamiento luego de la progresión a Pertuzumab o T-DM1.

Respecto al esquema de QT, combinado con el tratamiento anti-Her2, las sugerencias son:

El doble bloqueo anti-Her2 (Trastuzumab-Pertuzumab) puede ser combinado con Taxanos (Docetaxel o Paclitaxel), Vinorelbina, Nab Paclitaxel o Capecitabina.

En líneas posteriores, se puede utilizar con las siguientes, pero no exclusivamente, Vinorelbina, Taxanos, Capecitabina, Eribulina, Doxorubicina liposomal, Platino, Gemcitabina o Ciclofosfamida-Metotrexato.

Esquema de QT Cáncer de mama HER2+ metastásico

Recordar: Trastuzumab se puede administrar subcutáneo 600 mg cada 21 días

HER2 Positivo – Regímenes preferidos

Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel Cada 21 días

Pertuzumab 840 mg ev. día 1 seguido de 420 mg ev.

Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de 6 mg/kg ev

Docetaxel 75 – 100 mg/m² ev. día 1

Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel

Pertuzumab 840 mg ev. día 1 seguido de 420 mg ev.

Ciclo cada 21 días

Trastuzumab 4 mg/kg ev. día 1 seguido de 2 mg/kg ev semanal

o Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de 6 mg/kg ev. cada 21 días

Paclitaxel 80 mg/m² ev. día 1 semanal

o Paclitaxel 175 mg/m² ev. día 1

Cada 21 días

HER2 Positivo – Otros regímenes recomendados

T-DM1

Trastuzumab emtansine (T-DM1) 3.6 mg/kg ev. día 1 .Ciclo cada 21 días hasta progresión

Paclitaxel / Carboplatino + Trastuzumab

Paclitaxel 175 mg/m² ev. día 1

Carboplatino AUC 6 ev. día 1

Cada 21 días

Trastuzumab 4 mg/kg ev. día 1 seguido de 2 mg/kg ev semanal

o Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de 6 mg/kg ev. cada 21 días

Paclitaxel / Carboplatino + Trastuzumab

Paclitaxel 80 mg/m² ev. día 1, 8 y 15

Carboplatino AUC 2 ev. día 1, 8 y 15

Cada 28 días

Trastuzumab 4 mg/kg ev. día 1 seguido de 2 mg/kg ev semanal

o Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de 6 mg/kg ev. cada 21 días

Paclitaxel + Trastuzumab

Paclitaxel 175 mg/m² ev. día 1 cada 21 días

o Paclitaxel 80 - 90 mg/m² ev. día 1 semanal

Trastuzumab 4 mg/kg ev. día 1 seguido de 2 mg/kg ev. semanal

o Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de 6 mg/kg ev. semanal

Cada 21 días

Docetaxel + Trastuzumab

Docetaxel 80 – 100 mg/m² ev. día 1 c 21 días o Docetaxel 35 mg/m² ev. día 1, 8 y 15 semanal

Trastuzumab 4 mg/kg ev. día 1 seguido de 2 mg/kg ev semanal

o Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de 6 mg/kg ev. cada 21 días

HER2 Positivo – Otros regímenes recomendados

Vinorelbina + Trastuzumab

Vinorelbina 25 mg/m² ev. día 1 semanal

o Vinorelbina 30 - 35 mg/m² ev. día 1 y 8 cada 21 días

o Vinorelbina 40 mg oral 3 veces por semana por 3 semanas y 1 descanso

Trastuzumab 4 mg/kg ev. día 1 seguido de 2 mg/kg ev semanal

o Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de 6 mg/kg ev. cada 21 días

Capecitabina + Trastuzumab

Capecitabina 1000 – 1250 mg/m² vo. cada 12 hs diariamente día 1 a 14

Cada 21 días

Trastuzumab 4 mg/kg ev. día 1 seguido de 2 mg/kg ev semanal

o Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de 6 mg/kg cada 21 días

Lapatinib + Capecitabina

Lapatinib 1250 mg vo. diariamente día 1 a 21

Capecitabina 1000 mg/m² vo. cada 12 hs diariamente día 1 a 14

Cada 21 días

Trastuzumab + Lapatinib

Lapatinib 1000 mg vo. diariamente

Trastuzumab 4 mg/kg ev. día 1 seguido de 2 mg/kg ev semanal

o Trastuzumab 8 mg/kg ev. día 1 seguido de 6 mg/kg ev. cada 21 días

Cáncer de mama metastásico, triple negativo

El cáncer de mama, triple negativo, históricamente se ha tratado con esquemas de quimioterapia. Usualmente se prefiere esquemas de monoterapia, pero en determinadas situaciones (pacientes sintomáticas, jóvenes) donde se requieren respuestas más profundas, se pueden utilizar esquemas combinados.

Recientemente se ha demostrado el beneficio de Atezolizumab, en combinación con Nab-paclitaxel, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN), localmente avanzado irresecable o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 ≥ 1 en las células inmunitarias infiltrantes del tumor, basado en beneficio en sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Cáncer de mama metastásico con mutación BRCA

Se demostró que los inhibidores PARP, tienen eficacia en este subgrupo de pacientes, el Talazoparib se ha aprobado en las pacientes con cáncer de mama, metastásico o localmente avanzado irresecable, que presentan mutación germinal, confirmada del gen de BRCA y HER2 negativo.

El Olaparib también ha mostrado beneficio en las pacientes con cáncer de mama metastásico, con mutación del gen BRCA 1 y 2 que mostraron progresión a antraciclinas y taxanos (en adyuvancia o en enfermedad avanzada)

Por este motivo consideramos, que todo paciente con cáncer de mama metastásico con HER2 negativo debería ser evaluado acerca de la presencia de la mutación BRCA.

Tratamiento cáncer de mama BRCA (+)
Talazoparib 1 mg día oral Olaparib 300 m g día

Esquemas de QT en tumores no Her2

HER2 Negativo – Regímenes preferidos

Antraciclinas

Doxorubicina 60 – 75 mg/m² ev. día 1 cada 21 días

Doxorubicina 20 mg/m² ev. día 1 semanal

Doxorubicina liposomal: 50 mg/m² ev. día 1 cada 28 días

Taxanos

Paclitaxel 175 mg/m² ev. día 1 cada 21 días

Paclitaxel 80 mg/m² ev. semanal

Antimetabolitos

Capecitabina 1000 – 1250 mg/m² vo. cada 12 hs. día 1 a 14 cada 21 días

Gemcitabina 800 – 1200 mg/m² ev. día 1, 8 y 15 cada 28 días

Inhibidores de microtúbulos

Vinorelbina 25 mg/m² ev. día 1 semanal

Eribulina 1.4 mg/m² ev. día 1 y 8 cada 21 días

Platinos

Carboplatino AUC 6 ev. día 1 cada 21 – 28 días

Cisplatino 75 mg/m² ev. día 1 cada 21 días

Atezolizumab + Paclitaxel unido a Albúmina

Atezolizumab 840 mg ev. día 1 y 15 + paclitaxel unido a albumina 100 mg/m² ev. día 1, 8 y 15

Ciclos cada 28 días

HER2 Negativo otros regímenes

Ciclofosfamida 50 mg vo. diariamente, día 1 a 21 cada 28 días

Docetaxel 60 - 100 mg/m² ev. día 1 cada 21 días

Docetaxel 35 mg/m² ev. semanal x 6 sem. seguido de 2 sem. de descanso luego repetir.

Paclitaxel unido a albumina 100 mg/m² o 125 mg/m² ev. día 1, 8 y 15 ciclos
Cada 28 días

Paclitaxel unido a albúmina 260 mg/m² ev. en 30 minutos cada 21 días

Epirubicina 60 – 90 mg/m² ev. día 1 cada 21 días

Ixabepilona 40 mg/m² ev. día 1 cada 21 días

HER2 Negativo – Regímenes útiles en ciertas circunstancias

AC

Doxorubicina 60 mg/m² ev. día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² ev. día 1

Ciclo cada 21 días

EC

Epirubicina 75 mg/m² ev. día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² ev. día 1
Cada 21 días

CMF

Ciclofosfamida 100 mg/m² vo. días 1 a 14
Metotrexato 40 mg/m² ev. días 1 y 8
5 Fluorouracilo 600 mg/m² ev. días 1 y 8
Ciclo cada 28 días

Docetaxel + Capecitabina

Docetaxel 75 mg/m² ev. día 1
Capecitabina 950 mg/m² vo. cada 12 h. diariamente día 1 a 14
Ciclo cada 21 días

GT

Paclitaxel 175 mg/m² ev. día 1
Gemcitabina 1250 mg ev. día 1 y 8
Ciclo cada 21 días

Gemcitabina + Carboplatino

Gemcitabina 1000 mg/m² ev. día 1 y 8
Carboplatino AUC 2 ev. día 1 y 8
Ciclo cada 21 días

Paclitaxel + Bevacizumab

Paclitaxel 90 mg/m² en 1 h. ev. día 1, 8 y 15
Bevacizumab 10 mg/kg ev. día 1 y 15.
Ciclo cada 28 días

Carboplatino + Paclitaxel

Carboplatino AUC 2 ev. día 1,8 y 15
Paclitaxel 100 mg/m² ev. día 1,8 y 15
Cada 28 días

O

Carboplatino AUC 6 ev, día 1
Paclitaxel 175-200 mg/m² ev. día 1
Ciclo cada 21 días

Carboplatino + Paclitaxel unido a albumina

Carboplatino AUC 2 ev. día 1 y 8
Paclitaxel unido a albumina 125 mg-m² ev. día 1 y 8
Ciclo cada 21 días.

Estadio 0	Tis	N0	M0	Estadio IIIA	T0	N2	M0
Estadio IA	T1	N0	M0		T1	N2	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
				Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Estadificación clínica pronóstica

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Estadio
Tis N0 M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
			Negativo		
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
	Negativo		Positivo		
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
			Negativo		
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo		
Negativo	Positivo				
			Positivo	Positivo	IB

	G3	Positivo		Negativo	IA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
	Negativo				

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Estadio
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
		Negativo			
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
	Negativo		Positivo		
		Negativo			
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
		Negativo			
Negativo		Positivo	Positivo	IB	
			Negativo	IIA	
	Negativo	Positivo			
Negativo		IIB			

	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
			Negativo	Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Positivo	
			Negativo		
TNM	Grado	HER2	ER	PR	Estadio
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
			Negativo	IIB	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
	Negativo		Positivo		
			Negativo		
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
			Negativo	IIB	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
	Negativo		Positivo		
			Negativo	IIIB	
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
Negativo		Positivo			
			Negativo		

		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Positivo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	IIIB

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Estadio
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
		Negativo			
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
	Negativo		Positivo	IIIB	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
		Negativo			
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
Negativo				IIIA	
Negativo	Positivo				

				Negativo	IIIB
G3	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIC
				Negativo	

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Estadio	
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA	
					Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo		
					Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	
					Negativo	
			Negativo	Positivo	Positivo	IIIC
					Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA	
					Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo		
					Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	
					Negativo	
Negativo			Positivo	Positivo	IIIC	
				Negativo		
	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB		
		Negativo				

	G3		Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIC
			Negativo	Positivo	
			Negativo		
			Positivo		
Cualquier T Cualquier N M1	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

Bibliografía

- F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, S. Zackrisson & E. Senkus, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - *Annals of Oncology* 30: 1194–1220, 2019
- F. Cardoso, E. Senkus, A. Costa, E. Papadopoulos, M. Aapro, F. André, N. Harbeck, B. Aguilar Lopez, C. H. Barrios, J. Bergh, L. Biganzoli, C. B. Boers-Doets, M. J. Cardoso, L. A. Carey, J. Cortés, G. Curigliano, V. Diéras, N. S. El Saghir, A. Eniu, L. Fallowfield, P. A. Francis, K. Gelmon, S. R. D. Johnston, B. Kaufman, S. Koppikar, I. E. Krop, M. Mayer, G. Nakigudde, B. V. Offeren, S. Ohno, O. Pagani, S. Paluch-Shimon, F. Penault-Llorca, A. Prat, H. S. Rugo, G. W. Sledge, D. Spence, C. Thomssen, D. Vorobiof, B. Xu, L. Norton & E. P. Winer. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer - 2018
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 3.2019 September 6, 2019 NCCN.org NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients
- Cardoso F, Spence D, Mertz S et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast* 2018; 39: 131–138.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
- Sundquist M, Brudin L, Tejer G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016. *Breast* 2017; 31: 46–50.
- Fietz T, Tesch H, Rauh J et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122–130.
- Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, Kaplan HG. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167(2): 579–590.
- Holzel D, Eckel R, Bauerfeind I et al. Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(9): 1701–1712.

- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28(10): 2340–2366.
- Noguchi S, Kim HJ, Jesena A et al. Phase 3, open-label, randomized study comparing 3-monthly with monthly goserelin in pre-menopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer* 2016; 23(5): 771–779.
- Masuda N, Iwata H, Rai Y et al. Monthly versus 3-monthly goserelin acetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(2): 443–451.
- Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi160–vi170.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(19): 2500–2510.
- Walsh SK, Ginsburg ES, Lehmann LS, Partridge AH. Oncofertility: fertile ground for conflict between patient autonomy and medical values. *Oncologist* 2017; 22(7): 860–863.
- Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10063): 2997–3005.
- Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 25–35.
- Finn R, Martin M, Rugo H et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(20): 1925–1936.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (18): 1738–1748.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib plus letrozole in hormone receptor-positive (HR⁺), HER2-negative (HER2⁻), advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2017; 35(15 Suppl): 1038.
- Tripathy D, Sohn J, Im SA et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. *Cancer Res* 2018; 78(4 Suppl): Abstract GS2-05.
- Di Leo A, Toi M, Campone M et al. 236O_PR. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for patients with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 5): mdx440.008.
- Goetz MP, Toi M, Klise A et al. MONARCH 3: a randomized phase III study of anastrozole or letrozole plus abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in first-line treatment of women with HR⁺, HER2-locoregionally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2015; 33(15 Suppl): TPS624.
- Rugo HS, Die´ras V, Gelmon KA et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 2018; 29(4): 888–894.
- Verma S, O’Shaughnessy J, Burris H et al. Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR⁺), human epidermal growth

factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib þ letrozole: results from MONALEESA-2. *J Clin Oncol* 2017; 35(15 Suppl): 1020.

- Harbeck N, Iyer S, Bhattacharyya H et al. Impact of disease progression status on time to deterioration of patient reported health related quality of life in first-line ERþ, HER2-advanced/metastatic breast cancer patients in the PALOMA-2 study. *Breast* 2017; 36: S43; Abstr OR65.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 425–439.
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HRþ/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25): 2875–2884.
- Harbeck N, Iyer S, Turner N et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27(6): 1047–1054.
- Verma S, Bartlett CH, Schnell P et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21(10): 1165–1175.
- Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HRþ/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(17): 5218–5224.
- Rugo H, Nanda S, Koustenis A. Abstract P6-11-12: subgroup analysis by prior treatment and disease burden in MONARCH 1: a phase 2 study of monotherapy abemaciclib, a CDK4 & 6 inhibitor, in patients with HRþ/ HER2- metastatic breast cancer (MBC) following chemotherapy. *Cancer Res* 2017; 77(4 Suppl): P6-11-12.
- Tolaney SM, Lin NU, Thornton D et al. Abemaciclib for the treatment of brain metastases (BM) secondary to hormone receptor positive (HRþ), HER2 negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(15 Suppl): 1019.
- Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2357–2362.
- Royce M, Bachelot T, Villanueva C et al. Everolimus plus endocrine therapy in the first- and second-line setting for postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer Special article *Annals of Oncology* 1656 |
- Pritchard KI, Burris HA III, Ito Y et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2- negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(6): 421–432.
- Gradishar WJ, Hegg R, Im SA et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs TþAI vs LþAI in postmenopausal women (PMW) with HER2þ, HRþ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2017; 35(15 Suppl): 1004.
- Swain SM, Kim SB, Cortes J et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 461–471.

- Traina TA, Miller K, Yardley DA et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(9): 884–890.
- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v103–v110.
- Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK et al. The role of genetic testing in patients with breast cancer: a review. *JAMA Surg* 2017; 152(6): 589–594.
- Robson M, Im S, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(6): 523–533.
- Litton JK, Blum JL, Im YH et al. A phase 3, open-label, randomized, parallel, 2-arm international study of the oral PARP inhibitor talazoparib (BMN 673) in BRCA mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer (EMBRACA). *J Clin Oncol* 2015; 33(15 Suppl): TPS 1107.
- Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(13): 1324–1334.
- Levin VA, Bidaut L, Hou P et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(5): 1487–1495.
- Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol* 2009; 94(1): 63–68.
- Boothe D, Young R, Yamada Y et al. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol* 2013; 15(9): 1257–1263.
- Wang Y, Pan L, Sheng X et al. Reversal of cerebral radiation necrosis with bevacizumab treatment in 17 Chinese patients. *Eur J Med Res* 2012; 17: 25.
- Tye K, Engelhard HH, Slavin KV et al. An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 2014; 117(2): 321–327.
- Delishaj D, Ursino S, Pasqualetti F et al. Bevacizumab for the treatment of radiation-induced cerebral necrosis: a systematic review of the literature. *J Clin Med Res* 2017; 9(4): 273–280.
- Bollet MA, Belin L, Reyal F et al. Preoperative radio-chemotherapy in early breast cancer patients: long-term results of a phase II trial. *Radiother Oncol* 2012; 102(1): 82–88.
- Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(5): 654–662.
- Bun S, Yunokawa M, Tamaki Y et al. Symptom management: the utility of regional cooling for hand-foot syndrome induced by pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26(7): 2161–2166.
- Gómez P, Lacouture ME. Clinical presentation and management of hand-foot skin reaction associated with sorafenib in combination with cytotoxic chemotherapy: experience in breast cancer. *Oncologist* 2011; 16(11): 1508–1519.
- Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G y otros Alpelisib para cancer de mama avanzado receptor positivo, PIK3CA mutado. *SOLAR 1N Eng J Med* 2019.

- Ulrike Nitz West German Study Plan B trial: adjuvant four cycles of epirubicin and cyclophosphamide plus docetaxel versus Docetaxel and Cyclophosphamide in Her 2 Negative early breast cancer, JCO 2019
- Mette S Van Ramshorst Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual Her 2 Blockade for Her 2 positive breast cancer. a multicentre open label randomised phase 3 trial, Lancet Oncol, 2018
- Von Minckwitz G, et al. trastuzumab emtasina for residual invasive her 2 positive breast cancer NEJM 2018
- Norikazu Masuda, M.D., Ph.D., Soo-Jung Lee, M.D., Ph.D., Shoichiro Ohtani, M.D. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. June 1 Nejm 2017
- Robson ME: OlmiaAD Phase III trial of olaprib monotherapy versus chemotherapy for patients with Her 2 negative metastatic breast cancer and germline BRCA mutation, Annals of Oncol 2019.

8. Tumores del tracto Urogenital

Cáncer de Riñón (CR)

Introducción

Es el sexto en frecuencia en nuestro país, representa el 3,5% de los nuevos casos de cáncer, y constituye la novena causa de muerte. Su incidencia va en aumento en relación al uso frecuente de estudios de imágenes y a un aumento de la edad de la población. Es más frecuente en el hombre, con una incidencia máxima entre los 60 y 70 años. La exposición al tabaco, la obesidad y la hipertensión son los factores de riesgo más importantes. El antecedente de un familiar de primer grado con diagnóstico de CR también incrementa el riesgo. La triada: Tumor, dolor y hematuria, hoy no es tan frecuente.

Los carcinomas de células renales son un grupo de tumores heterogéneos que se caracterizan por una biología molecular particular, una evolución clínica diferente y una respuesta a los tratamientos específica. Incluye al carcinoma de células claras, los tumores papilares (tipo I y II) y los tumores cromóforos, entre otros. El CR de células claras representa el 80% de los tumores malignos renales en el adulto.

En pacientes jóvenes, con tumores bilaterales o manifestaciones extra renales (relacionadas con formas hereditarias), está recomendado la consulta de consejo genético.

Los estudios de estadificación incluyen tomografía de tórax, abdomen y pelvis con contraste. El PET/CT no debería utilizarse de rutina.

Estadificación TNM 8° edición	
Tumor primario (T)	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor < 7 cm limitado al riñón
T1a	Tumor < 4 cm
T1b	Tumor > 4 cm pero < 7 cm
T2	Tumor > 7 cm limitado al riñón
T2a	Tumor > 7 cm pero < 10 cm
T2b	Tumor > 10 cm, limitado al riñón
T3	Tumor que se extiende a las venas mayores o tejidos periféricos pero no a la glándula suprarrenal ipsilateral y no más allá de la fascia de Gerota
T3a	Tumor con compromiso de la vena renal o de sus segmentarias, tumor que invade tejidos perirrenales y/o grasa del seno renal pero no más allá de la fascia de Gerota
T3b	Tumor que compromete a vena cava por debajo del diafragma
T3c	Tumor que compromete a vena cava por encima del diafragma o compromete la pared de la vena cava
T4	Tumor que invade estructuras más allá de la fascia de Gerota (incluyendo compromiso de la glándula suprarrenal ipsilateral)
Nódulos linfáticos (N)	
NX	Ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay evidencia de compromiso de los ganglios regionales
N1	Metástasis en los ganglios regionales
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Grupo de estadios				
Estadio I	T1	N0	M0	
Estadio II	T2	N0	M0	
Estadio III	T3	N0	M0	
Estadio IV	T1, T2, T3	N1	M0	
	T4	Cualquier N	M0	
	Cualquier T	Cualquier N	M1	

Tratamiento

Enfermedad localizada/localmente avanzada: La cirugía es el estándar. La nefrectomía parcial es apropiada en pacientes con tumores unilaterales estadio I a III cuando es técnicamente factible. La vía de abordaje puede ser abierta, laparoscópica o robótica. está recomendada en los pacientes con T1 y para los tumores $\geq T2$ se sugiere la nefrectomía radical, en lo posible por vía laparoscópica.

En tumores localmente avanzados (T3-T4), la nefrectomía radical abierta es el estándar de tratamiento, pero la vía laparoscópica o robótica puede ser considerada.

La ablación por radiofrecuencia, por microondas o crioablación son alternativas en el caso de tumores corticales pequeños (≤ 3 cm), especialmente en pacientes frágiles, con alto riesgo quirúrgico, aquellos pacientes con riñón único o con un síndrome hereditario y tumores múltiples y/o bilaterales.

Se recomienda realizar una biopsia renal para confirmar malignidad antes de proceder con alguno de estos métodos.

La vigilancia activa (con biopsia para confirmación histológica) es una opción en pacientes adultos mayores con comorbilidades significativas y baja expectativa de vida con tumores < 40 mm.

En enfermedad localizada pueden utilizarse nomogramas o sistemas pronósticos para evaluar el riesgo de recurrencia y discutir el uso de adyuvancia.

Tratamiento Adyuvante/Neoadyuvante

No existe un tratamiento adyuvante estándar, el tratamiento con sunitinib puede ser considerado en pacientes seleccionados con CR con subtipo histológico células claras que fueron resecaados y presentan características de alto riesgo (T3-T4, Fhurman grado 3-4 y/o ganglios positivos), principalmente en pacientes jóvenes con pocas comorbilidades. Se encuentran en curso protocolos con inhibidores de checkpoint.

Adyuvancia en cáncer de riñón células claras

Sunitinib 50 mg día x 28 días y 2 semanas de descanso por 9 ciclos (12 meses)

Manejo de la enfermedad metastásica

En estos pacientes es muy importante, clasificarlos de acuerdo a los scores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y/o el sistema de la International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) ya que estos subgrupos, no solo, establecen el pronóstico sino que modifican la indicación terapéutica.

Siempre debe recordarse que existe un subgrupo de pacientes que se beneficia con la observación (bajo volumen de enfermedad, IMDC riesgo favorable)

Score de Motzer

Intervalo del diagnóstico a la necesidad de tratamiento menor a un año
Karnovsky performance status (PS) <80%
Hemoglobina < valor normal
LDH > 1,5 valor normal
Calcio corregido > 10

La presencia de 0 factores de riesgo representa al subgrupo de riesgo favorable, 1-2 factores: subgrupo de riesgo intermedio y ≥ 3 subgrupo de pobre riesgo.

Score IMDC (Heng)

Karnovsky performance status (PS) <80%
Hemoglobina < valor normal
Tiempo del diagnóstico al inicio del tratamiento sistémico <1 año
Calcio corregido > valor normal
Plaquetas > valor normal
Neutrófilos > valor normal

La presencia de 0 factores de riesgo representa al subgrupo de riesgo favorable, 1-2 factores: subgrupo riesgo intermedio y ≥ 3 subgrupo de pobre riesgo.

La nefrectomía de citorreducción está recomendada previo al tratamiento sistémico en pacientes con buen PS, sin lesiones cerebrales, con riesgo favorable o intermedio (Con ≤ 1 factores de riesgo de Motzer/IMDC).

La nefrectomía de citorreducción secundaria está recomendada en pacientes con buen PS que han mostrado respuesta de la enfermedad al tratamiento sistémico. También puede estar recomendada en los pacientes con síntomas secundarios al tumor primario (ej. sangrado, dolor) independientemente de la clasificación de riesgo con fines paliativos.

En los pacientes con CR metastásico y enfermedad de riesgo favorable se sugiere ofrecer terapias ablativas incluyendo la resección de las metástasis, con el objetivo de lograr la resección completa. La cirugía o RTP de las metástasis se debe analizar en el marco multidisciplinario y no es el objetivo de esta guía.

Tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica

Se recomienda realizar la confirmación histológica previo al inicio del tratamiento. En los pacientes metastásicos con histología predominante de células claras de riesgo intermedio y alto por el score de IMDC, con indicación de tratamiento sistémico de primera línea, los regímenes recomendados son:

Tratamiento sistémico en 1 línea en cáncer de riñón células claras, según riesgo		
	Regímenes Recomendados	Regímenes alternativos
Riesgo Favorable	Pembrolizumab/Axitinib	Avelumab/Axitinib Sunitinib/Pazopanib*
Riesgo intermedio/alto	Ipilimumab/Nivolumab** Pembrolizumab/Axitinib Cabozantinib	Avelumab/Axitinib Sunitinib* Temsitrolimus*

*solo en caso de contraindicación a la inmunoterapia y no accesibilidad a Cabozantinib

**en tumores sarcomatoides se prefiere este esquema

No hay una secuencia estándar de tratamiento en los pacientes progresados a una primera línea, la elección del tratamiento debe realizarse en función de las características del paciente, la enfermedad y los tratamientos previos recibidos y su respuesta.

Luego de progresión de la progresión, al tratamiento de primera línea, en los pacientes metastásicos con histología predominante de células claras los regímenes recomendados son nivolumab, cabozantinib, axitinib, lenvatinib mas everolimus.

Tratamiento médico preferencial para histológicas no células claras: las opciones son:

Protocolo de investigación (**preferido**)

Sunitinib

Everolimus, principalmente en el subtipo cromóforo

Se encuentra en estudio el rol de los nuevos fármacos en estos subgrupos

Bibliografía

- Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7(5): 245–257.
- Marconi L, Dabestani S, Lam TB et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016; 69(4): 660–673.
- Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016; 70(1): 93–105.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinomas. *N Engl J Med* 2016; 374: 135–145.
- Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(10): 1490–1504.
- Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(18): 1968–1976.
- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366(10): 883–892.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc. 2016; 114–115.
- Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7): 1663–1671.
- Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3316–3322.
- Sun M, Shariat SF, Cheng C et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol* 2011; 60(4): 644–661.
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2530–2540.
- Ko JJ, Xie W, Kroeger N et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 293–300.
- Heng DY, Xie W, Regan MM et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5794–5799.
- Iacovelli R, Nolè F, Verri E et al. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2016; 11(2): 143–148.

- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277–1290.
- MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012; 61(5): 972–993.
- Jewett MA, Mattar K, Basiuk J et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011; 60(1): 39–44.
- Haas NB, Manola J, Uzzo RG et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10032): 2008.
- Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375(23): 2246–2254.
- Motzer RJ, Haas NB, Donskov F et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(35): 3916–3923.
- Sun M, Marconi L, Eisen T et al. Adjuvant vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Eur Urol* 2018; 74(5): 611–620.
- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cyto-reductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171(3): 1071–1076.
- Méjean A, Ravaud A, Thezenas S et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379(5): 417–427.
- Bex A, Mulders P, Jewett M et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(2): 164–170.
- Dabestani S, Marconi L, Hofmann F et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): e549–e561.
- Rini BI, Dorff TB, Elson P et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1317–1324.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605): 2103–2111.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115–124.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1061–1068.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 722–731.
- Motzer RJ, Nosov D, Eisen T et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(30): 3791–3799.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2271–2281.
- Choueiri TK, Hessel C, Halabi S et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018; 94: 115–125.
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807): 1931–1939.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9637): 449–456.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1803–1813.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1814–1823.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 917–927.

- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(15): 1473–1482.
- Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(3): 378–388.
- Tannir NM, Jonasch E, Albiges L et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016; 69(5): 866–874.
- De Meerleer G, Khoo V, Escudier B et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): e170–e177.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9422): 1665–1672.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1125–1132.
- Cella D, Grunwald V, Escudier B et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 297–310.

Cáncer de vejiga y vía excretora urinaria

Introducción

El cáncer de vejiga es la neoplasia del tracto urinario más frecuente. El 90% de los casos presentan histología urotelial. Estos tumores también pueden afectar a la pelvis renal, uréter y uretra. Existen factores relacionados con su génesis como ser el tabaquismo, contacto con sustancias como las anilinas, litiasis crónica de la vejiga, etc.

Debido a que la mayoría de los tumores uroteliales ocurren en la vejiga, nos dedicaremos a esta localización y esta información deberá ser extrapolada para el resto de las localizaciones.

El espectro de cáncer de vejiga incluye tumores no músculo invasivos (superficiales), músculo invasivo (músculo infiltrantes) y enfermedad metastásica. Desde el punto de vista de la evaluación y estudios de extensión, la cistoscopia es fundamental, no solo para obtener histología, sino para brindar control local, o como puente en la estrategia multidisciplinaria de los tumores localmente avanzados o de riesgo.

La TC y la RNM son métodos útiles en la estadificación de estos tumores. El PET FDG casi no tiene utilidad salvo en circunstancias especiales.

Estadio TNM 8° edición
<p>Tumor primario (T) T0 sin evidencia de tumor primario Ta carcinoma papilar no invasivo Tis Carcinoma urotelial in situ T1 invade la lámina propia T2 invade capa muscular a- mitad interna b- mitad externa T3 invade grasa perivesical a- microscópica b- macroscópica T4 invade órganos adyacentes</p>

a- invade estroma prostático, vesícula seminal, útero y vagina
 b- invade pared pélvica y/o abdominal

Nódulos linfáticos (N)

N0 sin evidencia de enfermedad ganglionar

N1 metástasis en 1 solo ganglio en pelvis (perivesical, obturador, ilíaca externa e interna o sacro)

N2 múltiples metástasis en ganglios pelvianos

N3 metástasis en ganglios ilíacos comunes

Metástasis a distancia (M)

M0 sin metástasis a distancia

M1(a- metástasis en ganglios más allá de ilíacas comunes y b- metástasis no ganglionares)

Estadio	(T).	(N)	(M)
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	Any N	M0
	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

Enfermedad no músculo invasivo (Ta, Tis, T1)

El tratamiento de los tumores no músculo invasivos, se basa en la resección transuretral máxima (RTUmax).

De acuerdo a las guías europeas, se clasifica a los pacientes de acuerdo al riesgo de progresión en:

Riesgo bajo (<4%):	Lesión solitaria, Ta bajo grado, <3 cm, no carcinoma in situ (CIS).
Riesgo intermedio (10-15%):	No cumple criterios de las otras categorías.
Riesgo alto (30-40%):	Alguna de las siguientes: CIS, enfermedad de alto grado, T1 o Ta bajo grado con múltiples tumores o > 3 cm.

En los pacientes con tumores no infiltrantes de vejiga, con riesgo alto de recaída o progresión, se sugiere repetir la RTU, antes de la aplicación de la terapia endovesical, para descartar enfermedad macroscópica, y disminuir el riesgo de sub-estadificación.

La sugerencia de tratamiento, depende del grupo de riesgo:

Recomendación de tratamiento adyuvante en carcinomas uroteliales no músculo invasivos

Riesgo bajo	RTUmax como modalidad única con o sin quimioterapia endovesical perioperatoria, ya que disminuye el riesgo de recaída local.
Riesgo intermedio	Inducción: BCG intravesical (semanal por 6 semanas), seguido de mantenimiento por 1 año
Riesgo Alto	Inducción: BCG intravesical (semanal por 6 semanas), seguido de mantenimiento por 3 años

En los pacientes con carcinoma urotelial no músculo infiltrante con alto riesgo, con carcinoma urotelial in situ, que no responden a BCG y no desean realizarse o tienen contraindicación a una cistectomía se aconseja Pembrolizumab.

Hay un subgrupo de pacientes con muy alto riesgo de progresión, en los cuales se debe considerar la cistectomía precoz: T1 alto grado con múltiples tumores y/o lesiones > 3 cm, T1 alto grado con CIS e histología micropapilar.

Una vez realizado el tratamiento, el seguimiento depende del grupo de riesgo.

Carcinoma urotelial músculo infiltrante (MIBC) (T2-4)

El tratamiento estándar en los MIBC es la cistectomía radical, con o sin realización de neovejiga.

A pesar de esta, el 50% de los pacientes con MIBC va a desarrollar enfermedad metastásica. Existe evidencia suficiente de que la quimioterapia neoadyuvante mejora la supervivencia global.

Esquemas de quimioterapia neoadyuvante

Gemcitabina-Cisplatino (variantes):

Gemcitabina 1000 mg día 1, 8 + Cisplatino 70 mg/m² día 1 cada 21 días

MVAC:

Metotrexato 30 mg/m² días 1, 15, 22 + Vinblastina 3 mg/m² días 2, 15, 22 + doxorubicina 30 mg/m² día 2 y Cisplatino 70 mg/m² cada 28 días

MVAC dosis densas:

Metotrexato 30 mg/m² días 1, Vinblastina 3 mg/m² días 2, doxorubicina 30 mg/m² día 2 y Cisplatino 70 mg/m² día 2 cada 14 días + con factores

CMV

Metotrexato 30 mg/m² días 1, 15, 22, Vinblastina 3 mg/m² días 2, 15, 22, y Cisplatino 70 mg/m² cada 28 días

Otra opción en MIBC, para pacientes seleccionados, es el tratamiento trimodal, que incluye RTU máxima seguida por radioterapia y quimioterapia; es una alternativa terapéutica para pacientes no candidatos a la cistectomía o que desean preservar su vejiga.

El candidato ideal para tratamiento trimodal es aquel con MIBC solitario, sin carcinoma in situ asociado, sin uronefrosis.

El esquema de quimioterapia para la concurrencia, aún no está claramente establecido, se prefieren los dobletes (Cisplatino-Fluorouracilo o Cisplatino-Paclitaxel). En pacientes no candidatos a cisplatino, se puede realizar mitomicina-fluorouracilo o gemcitabina.

Esquemas de QT concurrente para preservación de vejiga
Dobletes Cisplatino-Fluorouracilo Cisplatino 15 mg/m ² + Fluorouracilo 400 mg/m ² día 1-3, 15-17
Cisplatino-paclitaxel Cisplatino 40 mg/m ² + Paclitaxel 50 mg/m ² semanal con RT
Monodrogas Cisplatino 40 mg/m ² semanal con RT Gemcitabina 100 mg/m ² día 1, 8, 15, y 22 en 28 días de RT

Si no se alcanza la respuesta completa, se recomienda la cistectomía de salvataje.

Adyuvancia:

En el caso del paciente operado con factores de riesgo: pT2 con márgenes positivos o invasión vasculolinfática o pT3-T4 y/o ganglios positivos.

En pacientes con ganglios negativos se indican 4 ciclos y si presentaba ganglios afectados 6 ciclos. Los esquemas son basados en cisplatino de no tener contraindicaciones, o basado en carboplatino.

Recientemente se ha conocido que el estudio Checkmate 274 (Nivolumab adyuvante en pacientes con carcinoma urotelial músculo infiltrante con alto riesgo de recaída) ha alcanzado su objetivo primario de beneficio en supervivencia libre de enfermedad. Se aguarda su publicación y eventual aprobación por entes regulatorios.

Enfermedad metastásica (M1)

Los tumores uroteliales metastásicos son un grupo heterogéneos, para poder agruparlos de acuerdo a su evolución se utiliza la clasificación de Bellmunt: Karnofsky performance status (KPS) <80% y la presencia de metástasis viscerales (pulmón, hígado o hueso). La supervivencia global en los pacientes con 0, 1 y 2 factores de riesgo fue 33, 13.4 y 9.3 meses respectivamente (P =.0001).

La QTP basada en Cisplatino es el tratamiento preferido inicial para estos pacientes.

Existen reportes de que una pequeña proporción de pacientes metastásicos, en ganglios o pulmón, pueden ser curados con quimioterapia de combinación. Sin embargo, la toxicidad relacionada con este tratamiento es alta y no todos los pacientes son candidatos al mismo (ver criterios de fragilidad). Los pacientes que no presentan ninguno de estos criterios, se encuentra en condiciones de realizar cisplatino ("platino fit").

Criterios paciente frágil no candidato a Cisplatino
ECOG ≥2 o PS <60-70% Clearance de creatinina <60 mL/min Hipoacusia menor de 25 dB en 2 frecuencias contiguas Neuropatía periférica ≥ grado 2 Insuficiencia cardíaca clase funcional ≥III NYHA

Recientemente se han presentado los resultados del trial Javelin Bladder 100, estudio fase III que randomizó pacientes que habían presentado respuesta completa, parcial o enfermedad estable a la primera línea de quimioterapia basada en platinos a mantenimiento con Avelumab vs soporte clínico. Demostrando beneficio en supervivencia global (21,4 meses vs. 14,3 meses; HR 0.69) y libre de enfermedad. Por lo que se considera el nuevo estándar de tratamiento (aún no aprobado en Argentina).

En el ensayo clínico IMvigor 130 se ha demostrado que el agregado de Atezolizumab a la quimioterapia basada en cualquier platino (Cisplatino o Carboplatino) presentó beneficio en sobrevida libre de progresión al compararlo con Cisplatino Gemcitabina, se aguardan resultados de supervivencia (No aprobado por ANMAT).

1 era línea poliquimioterapia enfermedad metastásica

Platino-Gemcitabina-Atezolizumab: (Recomendado)

Cisplatino 70 mg/m² o Carboplatino AUC 4.5 día 1
Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días
Atezolizumab 1200 día 1
Cada 21 días a progresión

Cisplatino-Gemcitabina: (No acceso a inmunoterapia y fit platino)

Cisplatino 75 mg/m² día 1
Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días (y sus variantes)
Cada 21 días x 6

Otras opciones menos frecuentes

Paclitaxel-Gemcitabina-Cisplatino

Paclitaxel 80 mg/m² días 1 y 8
Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8
Cisplatino 70 mg/m² día 1
Cada 21 días x 6 ciclos

MVAC

Metotrexato 30 mg/m² días 1, 15 y 22
Vinblastina 3 mg/m² días 2, 15 y 22
Doxorubicina 30 mg/m² día 2
Cisplatino 70 mg/m²
Cada 28 días x 6 ciclos

MVAC dosis densas:

Metotrexato 30 mg/m² día 1
Vinblastina 3 mg/m² día 2
Doxorubicina 30 mg/m² día 2
Cisplatino 70 mg/m² día 2
Cada 14 días + con factores

CMV

Metotrexato 30 mg/m² días 1, 15 y 22
Vinblastina 3 mg/m² días 2, 15 y 22
Cisplatino 70 mg/m²
Cada 28 días x 6 ciclos

Los pacientes que no son "fit" para realizar cisplatino pero si eventuales candidatos a quimioterapia, hasta que no se apruebe el mantenimiento con Avelumab, se recomienda en

aquellos con tinción de PD-L1 alta realizar inmunoterapia y con escasa tinción o nula, realizar quimioterapia basada en carboplatino.

**Valor de tinción de PD-L1 para la elección de tratamiento en primera línea platino
“unfit” pero candidatos a carboplatino**

Atezolizumab: tinción en células inmunitarias infiltrantes $\geq 5\%$ del área del tumor

Pembrolizumab: tinción CPS (score combinado positivo) ≥ 10

En aquellos pacientes que no se encuentran en condiciones de realizar quimioterapia o progreso a quimioterapia basada en platino o que han pasado < 12 meses de haber finalizado quimioterapia neoadyuvante/adyuvante se recomienda inmunoterapia.

Segundas o terceras línea de quimioterapias

Vinflunina 320-280 mg/m² cada 21 días

Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días

Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días

Esquemas inmunoterapia 2-3 líneas

Atezolizumab 1200 mg cada 21 días

Pembrolizumab 200 mg cada 21 días

Nivolumab 240 mg cada 14 días o 480 mg cada 28 días

Bibliografía

- Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. J Urol 2017; 198:552.
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003; 349:859.
- Giacalone NJ, Shipley WU, Claman RH, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. Eur Urol 2017; 71:952.
- Mak RH, Hunt D, Shipley WU et. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. JCO. 2014;32(34):3801. Epub 2014 Nov 3.
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol. 2002;20(14):3061.
- Choudhury A, Swindell R, Logue JP, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. JCO. 2011 Feb;29(6):733-8. Epub 2011 Jan 4.
- Kent E, Sandler H, Montie J, Lee C. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. J Clin Oncol. 2004;22(13):2540.
- Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999; 17:3173.
- Lin CC, Hsu CH, Huang CY, et al. Prognostic factors for metastatic urothelial carcinoma treated with cisplatin and 5-fluorouracil-based regimens. Urology 2007; 69:479.
- Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer 2002; 95:751.

- Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010; 28:1850.
- Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002; 7:153.
- Sonpavde G, Pond GR, Fougerey R, et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. *Eur Urol* 2013; 63:717.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389:67.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE- 052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18:1483.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376:1015.
- Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, et al. Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:1579.
- Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019.
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909.
- Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J, et al. Atezolizumab (MPDL3280A) Monotherapy for Patients With Metastatic Urothelial Cancer: Long-term Outcomes From a Phase 1 Study. *JAMA Oncol* 2018; 4:537.
- Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391:748.
- Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1590.
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:312.
- Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, et al. Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. *J Clin Oncol* 2019; 37:1608.
- Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017.
- Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:3119.
- Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:e172411.
- Powles T, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020. PMID: 32945632 Clinical Trial.

Cáncer de Próstata

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el cáncer más frecuente en hombres; en nuestro país constituye la segunda causa de muerte por cáncer, siendo una enfermedad heterogénea habiendo tumores indolentes y otros muy agresivos.

Aún hoy el screening poblacional es controvertido, si bien reduce la mortalidad específica, lo hace a expensas de sobrediagnóstico y sobretratamiento.

Se sugiere siempre contar con biopsia confirmatoria si bien hay excepciones. Se recomienda tomar al menos 10 a 12 muestras por vía transrectal o transperineal de diferentes sitios que deben ser remitidos por separado para el estudio patológico.

La resonancia Magnética multiparamétrica es un método que permite una evaluación muy valiosa de la enfermedad localizada.

La TC puede aportar datos relacionados con diseminación a distancia. El PET Colina y PSMA, son métodos que aportan mucha información cuando son oportunamente solicitados, especialmente en la determinación de recaída, cuando el PSA se encuentra elevado con imágenes normales. Cabe mencionar que el PET PSMA es significativamente más sensible y específico que el PET colina.

Se estadifica de acuerdo al TNM (8° Edición AJCC/UICC). Se sugiere la clasificación de grupos de riesgo para establecer el pronóstico y guiar el tratamiento. Al informar el score de Gleason, debe agruparse de acuerdo a los grupos de grado de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP 2014). Es importante determinar el estado general de salud y evaluar las comorbilidades en cada paciente.

Clasificación de TNM (8° edición)

Tumor Primario (T)

TX – El tumor primario no puede ser evaluado

T0 – No hay evidencia de tumor primario

T1 – Tumor no palpable

T1a. Diagnóstico incidental en $\leq 5\%$ del tejido resecado

T1b. Diagnóstico incidental en $\geq 5\%$ del tejido resecado

T1c. Tumor identificado en una biopsia por punción (ej. a causa de elevación del PSA)

T2 - Tumor palpable confinado a la próstata

T2a. El tumor compromete \leq mitad de un lóbulo

T2b. El tumor compromete \geq mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos

T2c. El tumor compromete ambos lóbulos

T3 – El tumor se extiende más allá de la cápsula prostática

T3a. Extensión extracapsular (unilateral o bilateral) que incluye el compromiso microscópico del cuello vesical

T3b. El tumor invade las vesículas seminales

T4 – Tumor fijo e invade órganos vecinos más allá de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pelviana

Nódulos linfáticos (N)

NX – Ganglios regionales no pueden ser evaluados

N0 – No hay evidencia de compromiso de los ganglios regionales

N1 – Metástasis en los ganglios regionales

Metástasis a distancia (M)

M0 – Sin evidencia de metástasis a distancia

M1 – Presencia de metástasis a distancia

M1a. Metástasis ganglionares no regionales
 M1b. Metástasis óseas
 M1c. Otros sitios

**Clasificación de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP 2014)
 Grados ISUP score de Gleason**

Grupo grado 1 (Gleason 3+3)
 Grupo grado 2 (Gleason 3+4)
 Grupo grado 3 (Gleason 4+3)
 Grupo grado 4 (Gleason 4+4, 3+5, o 5+3)
 Grupo grado 5 (Gleason 4+5, 5+4, o 5+5)

Grupo de Riesgo	Características clínico/patológicas
Muy bajo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T1c y ▪ Gleason ≤6/grupo grado 1 y ▪ PSA <10 ng/mL y ▪ <3 cilindros de la biopsia positivos, ≤50% afección de cada cilindro y ▪ densidad del PSA <0.15 ng/mL/g
bajo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T1 a T2a y ▪ Gleason ≤6/grupo grado 1 y ▪ PSA <10 ng/mL
Intermedio favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T2b a T2c o ▪ Gleason 3+4 = 7/grupo grado 2 o ▪ PSA 10 a 20 ng/mL y ▪ <50% cilindros positivos
Intermedio desfavorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T2b a T2c o ▪ Gleason 3+4 = 7/grupo grado 2 o Gleason 4+3 = 7/grupo grado 3 o ▪ PSA 10 a 20 ng/mL
Alto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T3a o ▪ Gleason 8/grupo grado 4 o Gleason 4+5 = 9 /grupo grado 5 o ▪ PSA >20 ng/mL
Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T3b a T4 o ▪ Patrón primario Gleason 5 o ▪ >4 cilindros con Gleason 8 a 10/grupo grado 4 o 5

Tratamiento de la enfermedad local/ locorregional

Los pacientes deben ser informados sobre los potenciales riesgos y beneficios de cada una de las

alternativas terapéuticas para que participen en la elección.

La metodología de observar y esperar (watchful waiting) se puede ofrecer a los pacientes que no están en condiciones de recibir un tratamiento curativo. El tratamiento se debería comenzar (generalmente tratamiento hormonal) al momento de aparición de síntomas que alteren su calidad de vida.

La vigilancia activa (VA) es una estrategia que reserva el tratamiento curativo para los pacientes con evidencia de progresión. Se debería ofrecer a pacientes con bajo riesgo de progresión, con una expectativa de vida ≤10 años, cT 1-2, PSA ≤10 ng/dl, gleason ≤ 6, ≤ 2 cilindros afectados y compromiso mínimo de los cilindros (≤ 50%). Hay diferentes protocolos

de vigilancia activa, como así diferentes criterios de aplicación en relación a la alta seguridad de la misma en pacientes bien escogidos.

Tratamiento local

La prostatectomía radical o la radioterapia (radioterapia externa o braquiterapia) son opciones de tratamiento curativo para pacientes de bajo, intermedio o alto riesgo. No hay una clara evidencia

de que una estrategia sea superior a la otra.

Las opciones de tratamiento para los pacientes con una enfermedad de alto riesgo o localmente

avanzada pueden ser la radioterapia externa más tratamiento hormonal o la prostatectomía radical más linfadenectomía pelviana.

Existen diferentes modalidades de prostatectomía radical (abierta, laparoscópica, robótica) no hay evidencias de que una modalidad sea superior a otra en términos de eficacia. Se recomienda que el

paciente sea tratado con la modalidad con la cual el cirujano tenga mayor entrenamiento.

En pacientes con CP de bajo riesgo y pacientes de riesgo intermedio seleccionados, sin una resección transuretral previa, un volumen prostático ≤ 50 mL, asintomáticos se podría considerar la braquiterapia de baja tasa.

De realizar radioterapia, se recomienda, la técnica de intensidad modulada (IMRT).

Tratamiento hormonal

Se define terapia de deprivación androgénica a aquella que produce niveles de testosterona en rango de castración. Se considera castración al valor de testosterona plasmática ≤ 50 ng/dL (1.7 nmol/L). Existe evidencia de que alcanzar valores menores produce mayor control de enfermedad (≤ 20 ng/dL o 1 nmol/L). Las opciones terapéuticas para lograr la castración son: la orquiectomía quirúrgica, los agonistas de LHRH (Goserelin, Triptorelin, Leuprolide) y los antagonistas de LHRH (Degarelix). No hay evidencia que un método sea mejor que otro para lograr la castración. La cirugía produce un descenso inmediato de los valores circulantes de testosterona y los antagonistas LHRH producen una disminución rápida, logrando niveles de testosterona de castración en tres días. Los agonistas LHRH logran la castración en 2 a 4 semanas y pueden generar un aumento transitorio de la FSH y LH (efecto flare). Para evitarlo se administran inicialmente asociados con antiandrógenos.

Se recomiendan los antiandrógenos no esteroideos por sobre los esteroides, ya que presentan menor frecuencia de eventos cardiovasculares y de hepatotoxicidad.

Tratamiento adyuvante y neoadyuvante

Tratamiento radiante como tratamiento primario de enfermedad localizada

El tratamiento con TDA previo, durante y/o después del tratamiento radiante (neoadyuvante, concurrente y adyuvante) prolonga la supervivencia en un subgrupo de pacientes. Los principales estudios utilizaron el bloqueo androgénico completo (BAC), por lo que es lo recomendable.

Los pacientes con un riesgo intermedio y alto deberían realizar tratamiento neoadyuvante y concurrente por un periodo de 4 a 6 meses

En los pacientes con tumores de alto riesgo, se recomienda realizar hormonoterapia adyuvante por 2 a 3 años. Una opción es reducir el tiempo de tratamiento adyuvante a 18 meses.

Recomendaciones de hormonoterapia adyuvante en cáncer de próstata	
Riesgo bajo	no requiere tratamiento sistémico

Riesgo intermedio	Hormonoterapia neoadyuvante-concurrente y adyuvante, total 4-6 meses
Riesgo Alto	Hormonoterapia neoadyuvante-concurrente y adyuvante por 2 a 3 años. Una opción adyuvancia por 18 meses.

Tratamiento quirúrgico como tratamiento primario de enfermedad localizada

Al momento no hay evidencia de beneficio de realizar TDA neoadyuvante en los pacientes que

realizarán una PR como tratamiento definitivo.

Los pacientes que realizaron una PR y presentan invasión extracapsular (pT3), gleason ≥ 7 , márgenes quirúrgicos positivos (R1) o ganglios positivos presentan mayor riesgo de recurrencia (aproximadamente 50% a 5 años).

Si PSA postoperatorio es negativo (<0.1 ng/mL) se les puede ofrecer radioterapia externa adyuvante en el lecho quirúrgico, inmediata o como salvataje (si se indica con valor PSA ≤ 0.5 ng/mL no empeora la sobrevida). Si PSA postoperatorio es positivo (>0.1 ng/mL) implica persistencia de enfermedad y se debe considerar el tratamiento inmediato.

En los pacientes que presentan ganglios positivos en la muestra quirúrgica la TDA inmediata y continua demostró tener beneficio en sobrevida global en comparación con la observación. El continuar con TDA adyuvante es una opción, aunque debe evaluarse el riesgo beneficio de continuar con este tratamiento de forma indefinida.

Diagnóstico y tratamiento de la recaída bioquímica post prostatectomía radical.

Se define como recaída bioquímica, post prostatectomía radical a valores de PSA detectables en dos o más determinaciones (luego de haber logrado valores indetectables posterior a la cirugía). Se consideran valores detectable a ≥ 0.2 ng/mL. Se recomienda realizar radioterapia en el lecho de la prostatectomía de forma temprana con valores de PSA ≤ 0.5 ng/ml. El agregado de TDA al tratamiento radiante puede ser una opción de tratamiento.

El tratamiento con TDA como monoterapia a la recaída bioquímica no está recomendado de forma rutinaria a menos que haya síntomas locales, enfermedad metastásica o un tiempo de duplicación del PSA <3 meses. El tratamiento intermitente está recomendado por sobre el tratamiento continuo.

Post radioterapia externa

Se define recaída bioquímica, post RTP, al Incremento del PSA a ≥ 2 ng/dl sobre el nadir alcanzado luego del tratamiento radiante. En pacientes en buen estado general y luego de descartar enfermedad metastásica, el rescate quirúrgico es una opción. Se recomienda realizar una biopsia prostática confirmatoria previo a la toma de conducta. El PET/CT (colina o PSMA dependiendo el valor del PSA y disponibilidad) puede utilizarse para descartar la presencia de ganglios metastásicos o metástasis a distancia en pacientes en condiciones de realizar un tratamiento curativo. Si la biopsia es negativa se recomienda realizar TDA cuando el tiempo de duplicación del PSA sea <3 meses o haya síntomas locales.

Manejo de la enfermedad metastásica

Enfermedad castración sensible

Definición: Pacientes que presentan una enfermedad sensible a maniobras de TDA como monoterapia. Implica valores de testosterona por fuera del rango de castración (≥ 50 ng/dL). La TDA continua es recomendada como tratamiento de primera línea en estos pacientes. La TDA intermitente podría ser un estrategia de tratamiento válida para pacientes con efectos adversos significativos al tratamiento.

El tratamiento con TDA y antiandrógenos no esteroideos de primera generación no demostró beneficio es sobrevida global.

En los pacientes con alto volumen de enfermedad (lesiones metastásicas viscerales, 4 o más lesiones óseas al menos 1 fuera del esqueleto axial) el tratamiento con Docetaxel en combinación con TDA ha demostrado beneficio en sobrevida global. Análisis posteriores demostraron que en el subgrupo de bajo volumen también hay beneficio.

En los pacientes que debutan con enfermedad metastásica y tienen criterios de alto riesgo (gleason en enfermedad primaria de ≥ 8 , ≥ 3 lesiones óseas, presencia de metástasis viscerales) el tratamiento de abiraterona más prednisona en combinación con TDA a demostrado beneficio en sobrevida global.

Estudios recientes demuestran que el tratamiento combinado de TDA con Apalutamida 240 mg/día o Enzalutamida 160 mg/día lograron beneficio en sobrevida global en todos los pacientes, independientemente de volumen de enfermedad.

En pacientes con bajo volumen de enfermedad (ausencia de metástasis viscerales y 3 o menos lesiones óseas) la radioterapia del tumor primario en conjunto con la terapia sistémica ha demostrado ser una estrategia posible, falta evidencia categórica para ver el lugar de esta opción.

Enfermedad castración resistente metastásica

Definición: Presencia de testosterona circulante en niveles de castración (≤ 50 ng/dL o 1.7 nmol/L) mas:

a) Progresión bioquímica: tres ascensos consecutivos de PSA separados por una semana ≥ 2 ng/mL y con ascensos de ≥ 50 % por encima del nadir o

b) Progresión radiológica: aparición de nuevas lesiones, dos o más lesiones nuevas en el centellograma óseo o lesiones en tejidos blandos por criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). La sola progresión sintomática no debe tomarse como un criterio para definir castración resistencia y debe ser sometida a estudio.

La TDA se debe continuar, ya que todos los tratamientos que mostraron beneficio en sobrevida, han sido evaluados en combinación con TDA.

La secuencia óptima o combinación de las diferentes estrategias de tratamiento disponibles no

está determinada por un estudio prospectivo, por lo tanto, la elección del tratamiento debe realizarse basado en características clínicas del paciente, estudios por imagen, acceso y experiencia con el uso de la terapia.

El tratamiento con abiraterona más prednisona y enzalutamida han demostrado beneficio en sobrevida global, en expuestos o no al Docetaxel. Son recomendados como tratamiento inicial en esta situación de enfermedad en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos con baja carga de enfermedad que no hayan sido tratados con estas drogas previamente.

Existe resistencia cruzada entre estos antiandrógenos de nueva generación. El tratamiento secuencial con enzalutamida luego de abiraterona o viceversa no se considera una buena opción y debe ser reservado para casos particulares o de no haber otra opción de tratamiento.

El tratamiento con radium 223 es recomendado en pacientes con enfermedad ósea exclusiva y

presencia de síntomas tanto hayan sido tratados o no con docetaxel.

El docetaxel está recomendado en pacientes con alta carga de enfermedad, enfermedad visceral,

muy sintomáticos y aquellos progresados a terapias hormonales de segunda generación.

El cabazitaxel está recomendado en pacientes progresados a docetaxel, particularmente aquellos con rápida progresión o sin respuesta al docetaxel. Se encuentra en estudios de investigación el lutecio con PSMA con resultados tempranos, muy alentadores, todavía no disponible.

Tratamiento cáncer de próstata resistente a la castración metastásico
Abiraterona 1000 mg día + Meprednisona 5 mg cada 12 hs
Enzalutamida 160 mg día
Docetaxel 75 mg/m ² cada 21 días
Cabazitaxel 25 mg/m ² o 20 mg/m ² cada 21 días
Radium 223: 50 KBq (1,35 microcuries) / Kg cada 28 días por 6 ciclos

Enfermedad castración resistente no metastásica

Son aquellos pacientes que presentan una progresión por PSA bajo tratamiento con TDA y no se

observa la presencia de metástasis en tomografía computada ni en centellograma óseo. Los nuevos

métodos por imágenes (PET) no tienen un rol en la mayoría de estos pacientes.

Los pacientes con un tiempo de duplicación del PSA menor a 10 meses tienen mayor riesgo a desarrollar metástasis y muerte a dos años.

En estos pacientes el tratamiento de TDA más Apalutamida, Enzalutamida y Darolutamida (esta última no aprobada en la Argentina al momento de publicación de estas guías) demostraron beneficio en intervalo libre de metástasis. Se recomienda agregar enzalutamida o apalutamida a la TDA en pacientes de estas características.

Tratamiento cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico
Apalutamida 240 mg/día
Enzalutamida 160 mg/día
Darolutamida 600 mg/día (No aprobado en Argentina)

Se recomienda el seguimiento con examen físico y PSA, dado que son tratamientos de alto costo y existiendo otras alternativas, permite tomar decisiones oportunas.

Tratamientos utilizados que no han demostrado beneficio en supervivencia global, pero son utilizados, con actividad
Dietilestilbestrol Metilprednisona Bicalutamida y relacionados Estramustina Mitoxantrona

Consejo Genético

Distintas sociedades recomiendan consulta con asesoramiento genético a los pacientes con cáncer de próstata Gleason ≥ 7 y 1 familiar de primer grado con cáncer de mama (<50 años) y/o cáncer de ovario o ≥ 2 familiares con cáncer de mama, ovario y páncreas independientemente de la edad o cáncer de próstata metastásico.

Debido al impacto terapéutico que esta información tendrá en poco tiempo, nosotros aconsejamos consulta en todo paciente con enfermedad metastásica y/o localizada de alto riesgo.

Bibliografía

- Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524.
- C. Parker, S. Gillissen, A. Heidenreich, A. Horwich. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015.
- Cesaroni, Silvana Patricia Terapia de alto costo en el tratamiento del cáncer de próstata localizado y metastásico / Silvana Patricia Cesaroni ; Julia Celsa Ismael ; María Celeste Díaz. - 1a ed. . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2015. CD-ROM, PDF ISBN 978-987-3945-14-4 1. Cáncer. 2. Próstata. 3. Política sobre Drogas. I. Ismael, Julia Celsa II. Díaz, Maria Celeste III. Título CDD 616.9946
- Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 1: CD004720. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>
- Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb III, R. L., Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., Team, for the P. P. (2012). Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 104(2), 125–132. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr500>
- Bolla, M., van Poppel, H., Tombal, B., Vekemans, K., Da Pozzo, L., de Reijke, T. M., Collette, L. (2012). Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet*, 380(9858), 2018–2027. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61253-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61253-7)
- Ilic, D., Neuberger, M. M., Djulbegovic, M., & Dahm, P. (2013). Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004720.pub3>
- Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Bourke, L., Cornford, P., De Santis, M., Wiegel, T. (2018). EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018. In *European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition: Vol. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018*. Retrieved from <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> LK - Prostate Cancer Uroweb%7Chttp://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/%7C FG - 0
- Nabid, A., Carrier, N., Martin, A.-G., Bahary, J.-P., Lemaire, C., Vass, S., Souhami, L. (2018). Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *European Urology*, 74(4), 432–441. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.018>
- Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L. J., Zappa, M., Nelen, V., Auvinen, A. (2014). Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*, 384(9959), 2027–2035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60525-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60525-0)
- Sonn, G. A., Chang, E., Natarajan, S., Margolis, D. J., Macairan, M., Lieu, P., Marks, L. S. (2014). Value of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance – Ultrasound Fusion in Men with Prior Negative Biopsy and Elevated Prostate-specific Antigen. *European Urology*, 65(4), 809–815. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.025>
- Thompson, I. M., Tangen, C. M., Paradelo, J., Lucia, M. S., Miller, G., Troyer, D., Crawford, E. D. (2009). Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of Urology*, 181(3), 956–962. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.032>
- Wiegel, T., Bartkowiak, D., Bottke, D., Bronner, C., Steiner, U., Siegmann, A., Miller, K. (2014). Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96–02/AUO AP 09/95 Trial. *European Urology*, 66(2), 243–250. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.03.011>
- Moffat, L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 1990. 18 Suppl 3: 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2151272>

- Schroder, F.H., et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol*, 2004. 45: 457. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041109>
- Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 2546. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226323>
- Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*, 2002. 60: 64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231053>
- Wadhwa, V.K., et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int*, 2009. 104: 800. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338564>
- Montgomery, R.B., et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*, 2008. 68: 4447. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519708>
- Bayoumi, A.M., et al. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92: 1731. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058616>
- James, N.D., et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*, 2015. 67: 1028. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301760>
- Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*, 2003. 169: 164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478127>
- Gravis, G., et al. Prognostic Factors for Survival in Non castrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol*, 2015. 68: 196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277272>
- Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 737. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>
- Hussain, M., et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3984. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>

Cáncer de pene

Introducción

El cáncer del pene es una neoplasia infrecuente, en la mayoría de los países desarrollados. La tasa es menor de 1 por cada 100,000 hombres por año. Aunque puede llegar al 10% de los carcinomas en hombres en ciertas áreas como África, Asia y Sudamérica, variando según etnia, origen racial y localización geográfica. Tienen fuerte relación con la infección por virus de papiloma humano.

Su incidencia disminuye en los varones circuncidados al nacer.

Clasificación histológica

Carcinoma verrugoso

Carcinoma condilomatoso (verruciforme)

Carcinoma basaloide

Al evaluar a estos pacientes, debemos considerar antecedentes de fimosis congénita o adquirida, prepucio redundante o infección por el virus del Papiloma Humano. Cuando se examina se debe prestar atención a las lesiones tumorales en el glande, prepucio y cuerpo del mismo, satelitosis en la piel y a las regiones inguinales en búsqueda de adenopatías. La estadificación debe incluir la evaluación del tórax, abdomen y pelvis.

El Rol del PET FDG no es claramente conocido , pero es una buena indicación en algunas oportunidades, como sería el caso de tumores localmente avanzados para programar la RTP. Siempre debe realizarse una biopsia de la lesión del pene y PAAF (Punción aspiración con aguja fina) de las posibles adenopatías.

Estadificación TNM 8° edición
<p>Tumor primario (T) T0 no evidencia de tumor primario Tis carcinoma in situ Ta carcinoma verrucoso no invasivo T1 Carcinoma infiltrante con invasión del tejido subepitelial a- sin invasión linfovascular ni pobremente diferenciado (grado 3-4) b- con invasión linfovascular o pobremente diferenciado (grado 3-4) T2 Carcinoma infiltrante con invasión del cuerpo esponjoso o cavernoso T3 Carcinoma infiltrante invade uretra T4 Carcinoma infiltrante invade estructuras adyacentes</p> <p>Nódulos linfáticos (N) clínico cN0 no ganglios palpables o visibles cN1 adenopatía, única, móvil unilateral cN2 adenopatías múltiples móviles o bilaterales cN3 adenopatías fijas inguinales o pelvianas unilaterales o bilateral N0 no adenopatías N1 metástasis inguinal única N2 metástasis inguinales múltiples o bilaterales N3 Metástasis con extensión extra-capsular o pelvianas uni o bilaterales</p> <p>Metástasis a distancia (M) M0 sin metástasis a distancia M1 con metástasis a distancia</p>

Grupos pronósticos
<p>Estadio Tis-TaN0M0 Estadio T1aN0M0 Estadio II T1b-T3N0M0 Estadio IIIa T1-3N1M0 Estadio IIIb T1-3N2M0 Estadio IV T4 cualquier NM0, cualquier TN3M0 o cualquier T cualquier NM1</p>

Tratamiento

Tis o Ta: Tratamientos tópicos, circuncisión y escisión local.

T1 G1-2: escisión local, terapia láser, Radioterapia externa o braquiterapia.

T1 G3-4 o T ≥ 2: depende del volumen de enfermedad

- Tumor <50% del glande, sin invasión del cuerpo cavernoso: escisión local extensa o glandectomía.
- Tumor con invasión de cuerpo cavernoso: penectomía parcial o total.

T1-2, N0 y tumor < 4 cm: circuncisión seguida de braquiterapia o externa con o sin quimioterapia.

T1-2, N0 y tumor > 4 cm: circuncisión seguida ya sea por radioterapia externa con quimioterapia o

braquiterapia en casos selectos.

T3-4 o N+: Circuncisión seguida por radioterapia externa con quimioterapia concurrente.

Manejo de los ganglios inguinales:

No palpables:

- Bajo riesgo (Tis, Ta, T1G1) e intermedio (T1G2) sin invasión vasculolinfática: candidatos a vigilancia.
- $\geq T1G2$ debe realizarse ganglio centinela:
 - Si ganglio centinela +, vaciamiento inguinal.
 - Si no está disponible ganglio centinela, vaciamiento basado en factores de riesgo.
- Ganglio inguinal palpable unilateral o bilateral:
 - Si presenta ganglios palpables, siempre debe realizarse PAAF:
 - Si PAAF negativa: puede confirmarse con biopsia escisional o seguimiento estricto.
 - Si PAAF positiva: vaciamiento
- Si presenta ganglios positivos, el manejo sugerido es el siguiente:
 - 0-1 ganglio +: Control
 - Si ≥ 2 ganglios positivos o compromiso extranodal: disección pelviana (considerar radioterapia postoperatoria).
 - Adenomegalias pelvianas: QTP o CRT concurrente.
 - Paciente con ganglios fijos deben ser considerados para CRT neoadyuvante.
 - QTP adyuvante es recomendada en pacientes con pN2-3

Cáncer de Pene metastásico

La cirugía paliativa puede considerarse para control local de la lesión del pene y los ganglios inguinales para evitar complicaciones (necrosis, infección y hemorragia).

La radioterapia puede ser paliativa para el tumor primario, para la adenopatía regional y para las metástasis óseas.

Esquemas de quimioterapia con más eficacia en cáncer de pene

TIP

Paclitaxel 175 mg/m² día 1 + Ifosfamida 1.2 g/día 1 a 3 + Mesna 1,2 g/día 1 a 3 + Cisplatino 25 mg/día 1 a 3
Cada 21 o 28 días

PF

Fluorouracilo 1g/m² I. C. día 1 a 5 + Cisplatino 75 - 100 mg/m² día 1 Cada 21 días

Esquemas de quimio radioterapia en cáncer de pene

Cisplatino

Cisplatino 100 mg/m² cada 21 días
Cisplatino 40 mg/m² semanal

PF

Fluorouracilo 1g/m² I. C. día 1 a 5 + Cisplatino 75 - 100 mg/m² día 1
Cada 21 días

Capecitabina

Capecitabina 825 mg/m² cada 12 hs durante la RT

Bibliografia

- Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S et al. EAU Penile cancer guidelines 2009. *Eur Urol* 2010; 57: 1002–1012.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
- Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ et al. Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. *J Urol* 2003; 170: 783–786.
- Leijte JA, Hughes B, Graafland NM et al. Two-center evaluation of dynamic sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3325–3329.
- Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for inguinal lymph node staging of penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Urol* 2012; 187: 25–31.
- Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors. UICC International Union Against Cancer, 7th edition. West Sussex, UK: Wiley Blackwell 2009; 239–242.
- Solsona E, Algaba F, Horenblas S et al. EAU Guidelines on penile cancer. *Eur Urol* 2004; 46: 1–8.
- Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ et al. American Brachytherapy Society Groupe Européen de Curiethérapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2013; 12: 191–198.
- Chen MF, Chen WC, Wu CT et al. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. *World J Urol* 2004; 22: 60–66.
- Pedrick TJ, Wheeler W, Riemenschneider H. Combined modality therapy for locally advanced penile squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 501–505.
- Eliason M, Bowen G, Bowen A et al. Primary treatment of verrucous carcinoma of the penis with fluorouracil, cis-diamino-dichloro-platinum, and radiation therapy. *Arch Dermatol* 2009; 145: 950–952.
- Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999; 161: 1823–1825.
- Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3851–3857.
- Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2009; 55: 546–551. 34. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997; 32: 5–15.
- Leijte JA, Kerst JM, Bais E et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007; 52: 488–494. 36. Bermejo C, Busby JE, Spiess PE et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 1335–1338.
- Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). *Ann Oncol* 2008; 19: 1304–1307.
- Power DG, Galvin DJ, Cuffe S et al. Cisplatin and gemcitabine in the management of metastatic penile cancer. *Urol Oncol* 2009; 27: 187–190. 39. Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2012; 110: E661–E666.
- Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer; final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011; 60: 1280–1284.
- Alnajjar HM, Lam W, Bolgheri M et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012; 62: 923–928.
- Feldman AS, McDougal WS. Long-term outcome of excisional organ sparing surgery for carcinoma of the penis. *J Urol* 2011; 186: 1303–1307.
- Smith Y, Hadaway P, Biedrzycki O et al. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. *Eur Urol* 2007; 52: 1179–1185.

- Azrif M, Logue JP, Swindell R et al. External-beam radiotherapy in T1–2 N0 penile carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2006; 18: 320–325. 50. Crook JM, Girard L, Esche B, Pond G. Penile brachytherapy: results for 60 patients. Brachytherapy 2007; 6: 82.
- Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W et al. Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. J Urol 2006; 176: 575–580; discussion 580.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Penile Cancer, version 1, 2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf (15 July 2013, date last accessed).
- Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long term experience. J Surg Oncol 2008; 97: 487–495.
- Saison I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, Bolton DM. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. BJU Int 2006; 97: 1225–1228.
- Graafland NM, Moonen LM, van Boven HH et al. Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma: outcome and implications for management. J Urol 2011; 185: 888–893

Tumores testiculares

Introducción

El cáncer de testículo es una patología de baja incidencia, que tiene importante protagonismo entre los 20 y 34 años. La criptorquidia y el antecedente de cáncer de testículo en familiares de primer grado incrementan el riesgo de la enfermedad.

Estos tumores, se dividen en 2 grandes grupos, los tumores seminomatosos y los que no son seminomatosos, que incluyen al tumor del saco vitelino (Yolk Sac), coriocarcinoma, carcinoma embrionario y teratoma.

En su estudio es muy importante la evaluación de los marcadores séricos, la elevación de la AFP está asociada al carcinoma embrionario y al tumor del saco vitelino. La BHCG puede elevarse tanto en seminomas como en no seminomas, pero en estos últimos los valores suelen ser más elevados.

La LDH se puede observar en ambos tipos y se correlaciona con el volumen de masa tumoral y su pronóstico.

La TC tórax, abdomen y pelvis con doble contraste es el método de elección para su estadificación. El PET FDG es útil en casos seleccionados. Siempre considerar la criopreservación espermatozoides antes de iniciar el tratamiento.

Estadificación TNM 8° edición tumor de testículo

Tumor primario (T) Clínica

cTX no evaluable

cT0 sin evidencia de tumor

cTis Neoplasia de células germinales in situ

cT4 Tumor invade el escroto, con o sin invasión linfovascular

*Excepto en Tis confirmado por biopsia y T4, la extensión de tumor primario es el la orquiectomía. Tx debe ser usado para las otras categorías

Patológico

pTX No evaluable

pT0 sin evidencia de tumor

pTis Neoplasia germinal in situ

pT1 Tumor limitado al testículo (incluyendo invasión de rete testis) sin invasión linfovascular

pT1a Tumor <3 cm

pT1b Tumor ≥ 3 cm

pT2 Tumor limitado al testículo (incluyendo invasión de la rete testis) con invasión linfovascular o tumor que invade tejido blando del hilio o epidídimo o penetra la visceral

pT3 Tumor invade cordón espermático, con o sin invasión linfovascular

pT4 Tumor invade el escroto, con o sin invasión linfovascular

*Subclasificación de pT1 solo aplicable a seminoma puro.

Nódulos linfáticos (N) Clínica

cNX no evaluables

cN0 sin adenopatías patológicas

cN1 Metástasis en un ganglio linfático ≤ 2 cm o múltiples adenopatías ≤ 2 cm

cN2 Metástasis en un ganglio linfático 2-5 cm o múltiples adenopatías 2-5 cm

cN3 Metástasis en un ganglio linfático > 5 cm o múltiples adenopatías > 5 cm

Patológica

pNX No evaluables

pN0 Sin adenopatías patológicas

pN1 Metástasis ganglionares ≤ 2 cm y ≤ 5 adenopatías positivas

pN2 Metástasis ganglionares 2-5 cm y > 5 adenopatías positivas, si evidencia en extensión extraganglionar

pN3 Metástasis ganglionares > 5 cm

Metástasis a distancia (M)

M0 sin metástasis

M1 Metástasis a distancia

M1a metástasis pulmonares o en ganglios no retroperitoneales

M1b metástasis viscerales no pulmonares

Marcadores Séricos (S)

SX No realizados

S0 Normales

S1 LDH $< 1.5 \times$ VN y BHCG < 5000 mIU/mL y AFP < 1000 ng/mL

S2 LDH 1.5 a 10 ng/mL y/o BHCG 5000-50,000 mIU/mL y/o AFP 1000-10,000 ng/mL

S3 LDH > 10 VN y/o BHCG $> 50,000$ mIU/mL y/o AFP $> 10,000$ ng/mL

- Valor de los marcadores es post-orquiectomía

(T)	(N)	(M)	(S)	(E)
pTis	N0	M0	S0	0
pT1-T4	N0	M0	SX	I
pT1	N0	M0	S0	IA
pT2	N0	M0	S0	IB
pT3	N0	M0	S0	IB
pT4	N0	M0	S0	IB
Any pT/TX	N0	M0	S1-3	IS
Any pT/TX	N1-3	M0	SX	II
Any pT/TX	N1	M0	S0	IIA
Any pT/TX	N1	M0	S1	IIA
Any pT/TX	N2	M0	S0	IIB
Any pT/TX	N2	M0	S1	IIB
Any pT/TX	N3	M0	S0	IIC
Any pT/TX	N3	M0	S1	IIC
Any pT/TX	Cualquier N	M1	SX	III
Any pT/TX	Cualquier N	M1a	S0	IIIA
Any pT/TX	Cualquier N	M1a	S1	IIIA
Any pT/TX	N1-3	M0	S2	IIIB
Any pT/TX	Cualquier N	M1a	S2	IIIB
Any pT/TX	N1-3	M0	S3	IIIC
Any pT/TX	Cualquier N	M1a	S3	IIIC
Any pT/TX	Cualquier N	M1b	Cualquier S	IIIC

Sistema de estratificación de riesgo de tumores germinales avanzados
<p>Seminomas</p> <p>Buen pronóstico, todas las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cualquier sitio primario ● Sin metástasis distintas a pulmón o ganglios ● AFP normal <p>Riesgo intermedio, cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cualquier sitio ● Metástasis distintas a pulmón o ganglios ● Normal serum AFP <p>No seminoma</p> <p>Riesgo bueno, todos los siguientes:</p>

- Primario testicular o retroperitoneal
- Sin metástasis distintas a pulmón y/o ganglios
- AFP <1000 ng/mL, BHCG <5000 mUI/mL y LDH <1.5 veces el valor normal

Riesgo intermedio, todas las siguientes:

- Primario testicular o retroperitoneal
- Sin metástasis distintas a pulmón y/o ganglios
- AFP 1000-10.000 ng/mL, BHCG 5000-50.000 mUI/mL y LDH 1.5-10 veces el valor normal

Riesgo pobre:

- Primario mediastinal con o sin metástasis
- Metástasis distintas a pulmón y/o ganglios
- AFP >10.000 ng/mL, BHCG >50.000 mUI/mL y LDH >10 veces el valor normal

Continuaremos con las opciones terapéuticas de acuerdo a cada estadio

Seminoma

Estadio I: Factores de riesgo, tamaño tumoral e invasión de rete testis.

En la mayoría de los casos se sugiere la vigilancia activa, en pacientes, sin adherencia y con factores de riesgo se puede considerar quimioterapia adyuvante

- Sin factores de riesgo: seguimiento
- Con factores de Riesgo: seguimiento o Carboplatino AUC 7 por 1-2.
- La radioterapia adyuvante no se recomienda para este estadio, solo es una opción en pacientes con factores de riesgo y contraindicación para carboplatino.

Estadio II A y B:

- Quimioterapia: BEP por 3 ciclos o EP por 4 ciclos (prefiere estadio IIb)
- RTP (prefiere en estadio IIa)

Estadios IIB y III

- Buen pronóstico: BEP por 3 o EP por 4 (recomendado)
- Intermedio pronóstico: BEP x 4 ciclos (recomendado) o VIP (Etopósido, Ifosfamida, cisplatino) x 4 ciclos.

Manejo estadios II y III post quimioterapia

- Enf Residual < a 3 cm y marcadores normales: Seguimiento
- Enf Residual > a 3 cm y marcadores normales: Considerar PET luego de 8 semanas de finalizada la QTP:
- PET Negativo: Seguimiento
- PET Positivo: Si luego del rescate quirúrgico o biopsia, se encuentra:
- Sin enfermedad viable: Seguimiento
- Enf Viable (evaluar tipo de resección):
 - Resección completa:(2 ciclos más de QTP)
 - Resección incompleta o Progresión: 2 Línea de QTP.

No seminoma

Estadio I: Factores de riesgo: invasión vasculolinfática, componente de carcinoma embrionario y pT3-4. La presencia de invasión vasculolinfática es el factor de riesgo principal, cuando está presente el riesgo de recaída en >50%.

Estadio I

- Sin factores de riesgo: Seguimiento.
- Con Factores de riesgo: las opciones son linfadenectomía, BEP por 1-2 ciclo y/o control.

Estadios IIA y IIB

- BEP por 3 o EP por 4 de acuerdo a la respuesta se discute posteriormente linfadenectomía
- En el caso que se sospeche de que la enfermedad en retroperitoneo, sea solo por teratoma (ej. marcadores no elevados) se puede realizar linfadenectomía y luego según los hallazgos de la anatomía patológico QTP esquema BEP.

Estadio III

- IIIA BEP por 3 o EP por 4 ciclos
- IIIB y IIIC intermedio y pobre pronóstico BEP por 4 ciclo o VIP por 4 ciclos.

Manejo post quimioterapia estadios II y III

- Respuesta completa y marcadores negativos: Seguimiento
- Respuesta parcial y/o imágenes residuales sin marcadores positivos: Cirugía lesión residual.
- Respuesta parcial y/o imágenes residuales con marcadores positivos: Tratamiento sistémico (segunda línea/TAMO a considerar)

Conducta en base a hallazgos post resección:

- Teratoma o Necrosis: Seguimiento
- Tejido residual viable no teratoma: QTP por 2 ciclos (EP o VIP o TIP)

Recaída (2 línea)

- Sin QTP previa: Tratamiento de acuerdo a grupos de riesgo
- Luego de QTP previa: Evaluar grupos pronósticos, de acuerdo a factores de riesgo (ausencia de respuesta completa luego de QTP, tiempo a la recaída, elevación de marcadores, volumen de enfermedad, primario extratesticular, tipo histológico).

Opciones de tratamiento:

- Ensayo clínico
- QTP convencional (TIP o VeIP)
- QTP altas dosis y trasplante (TI-CE o VeIP-CE)
- Recaída en sitio único (considerar rescate quirúrgico)

Manejo luego de QT de 2° línea:

Siempre que se observe enfermedad residual post quimioterapia, debe considerarse la necesidad de rescate quirúrgico y si los marcadores persisten elevados la necesidad de trasplante.

Esquemas de quimioterapia

BEP cada 21 días (variantes)

Bleomicina 30 u día 1, 8, 15 + Etoposido 100 mg/m² día 1-5 + Cisplatino 100 mg/m² día 1

VIP cada 21 días

Etoposido 100 mg/m² día 1-5 + Ifosfamida 1200 mg/m² día 1-5 + Mesna 120 mg/m² bolo y luego 1200 mg/m² IC día 1-5 + Cisplatino 20 mg/m² día 1-5

TIP cada 21 días

Paclitaxel 175/250 mg/m² día 1 + Ifosfamida 1500 mg/m² día 2-5 + Cisplatino 25 mg/m² día 2-5 + Mesna

Existen otros esquemas:

VAB:

Ciclofosfamida 600 mg/m² EV día 1 + Actinomicina D 1 mg/m² EV día 1 + Vinblastina 4 mg/m² EV día 1 + Bleomicina 30 U bolo EV seguido 15 U/m² día IC x 6 días + Cisplatino 120 mg/m² EV día 7

Otros esquemas

Gemcitabine/Oxaliplatino/Paclitaxel

Gemcitabine/Oxaliplatino

Gemcitabine/ Paclitaxel

Etopósido (oral)

En pacientes refractarios se puede considerar:

Pembrolizumab (solo para MMR deficientes o MSI alta) 240 mg EV cada 21 días

Si el paciente presenta metástasis cerebrales al diagnóstico, se sugiere, inicio de quimioterapia convencional BEP o EP o VIP. En función de la respuesta se evaluará cirugía o radioterapia.

En la recaída o progresión cerebral, luego de QT previa, se recomienda primero el tratamiento de la enfermedad cerebral y luego iniciar quimioterapia de segunda línea. Evitar Rt holocraneana cuando sea técnicamente posible.

Bibliografía

- J. Oldenburg, S. D. Fossa, J. Nuver et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi125–vi132, 2013.
- DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 10e. Ch. 70 Pág 988- 1004.
- Uptodate clinical resources. Testicular Cancer. Update. 2019.
- NCCN guidelines. Flash Updates: NCCN Guidelines®, NCCN Compendium®, and NCCN Templates® for Testicular Cancer.
- Prognostic Factors in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Who Experienced Treatment Failure With Cisplatin-Based First-Line Chemotherapy. *JCO*. VOLUME 28 NUMBER 33 NOVEMBER 20 2010.
- Heidenreich A, Haidl F, Paffenholz P et al. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. *Ann Oncol* 2016; 28: 362-367.
- Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy--results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2647-2657.
- Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevis C et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4906-4911.

9. Sarcomas

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores malignos mesenquimáticos. El 80 % son de partes blandas y el resto óseos.

Constituyen una patología muy compleja, en la que el abordaje multidisciplinario es clave.

Errores en la interpretación diagnóstica, en el abordaje diagnóstico y/o terapéutico impactan severamente en el futuro de los pacientes.

Sarcomas óseos

Introducción

Los tumores óseos primarios son raros y representan <0,2% del total. Los sarcomas incluyen un elevado número de diferentes histologías, de las cuales las más frecuentes en orden de incidencia son, el osteosarcoma (OS), el condrosarcoma (CS) y el sarcoma de Ewing (SE). Debido a la rareza de la enfermedad se recomienda que el diagnóstico y tratamiento de estos tumores se lleve a cabo en centros de referencia con equipos multidisciplinarios dedicados al tema.

Si bien hay varios sistemas de estadificación, incluyendo el TNM, la clasificación quirúrgica de Enneking sigue siendo la más utilizada. El abordaje diagnóstico equivocado tiene implicancias pronósticas indiscutibles.

Estadificación quirúrgica (Enneking)

Estadio	Tumor	Grado histológico	Metástasis
IA	Intracompartimental	Bajo	No
IB	Extracompartimental	Bajo	No
IIA	Intracompartimental	Alto	No
IIB	Extracompartimental	Alto	No
III	Cualquier T	Cualquier grado	Si

Estadificación por TNM 8° edición

Tumor Primario (T)

TX: tumor primario no puede ser evaluado.

T0: no evidencia de tumor primario.

T1: tumor ≤ 8 cms en su dimensión mayor.

T2: tumor > 8 cms en su dimensión mayor.

T3: tumores discontinuos en el hueso del tumor primario.

Ganglios (N)

NX: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

N0: no metástasis ganglionares regionales.

N1: metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Metástasis (M)

M0: no metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

M1a: pulmón.

M1b: otros sitios distantes.

Grado (G)

GX: grado histológico no puede ser evaluado.

G1, G2: bajo grado.

G3, G4: alto grado.

Agrupación por estadio

Estadio IA	T1	N0	M0	G1, G2, bajo grado, GX
Estadio IB	T2	N0	M0	G1, G2, bajo grado, GX
	T3	N0	M0	G1, G2, bajo grado, GX
Estadio IIA	T1	N0	M0	G3, G4, alto grado
Estadio IIB	T2	N0	M0	G3, G4, alto grado
Estadio III	T3	N0	M0	G3, G4
Estadio IVA	Cualquier T	N0	M1a	Cualquier G
Estadio IVB	Cualquier T	N1	Cualquier M	Cualquier G
	Cualquier T	Cualquier N	M1b	Cualquier G

Osteosarcoma

Introducción

Se define por ser un sarcoma con capacidad de formar hueso. Los tumores de alto grado son una enfermedad sistémica por definición. Es uno de los tumores curables con quimioterapia. Respecto al tratamiento, se tiene en cuenta tanto la extensión de la enfermedad, así como, el grado histológico.

Estadio localizados

Bajo grado (clasificación quirúrgica IA IB): solo tratamiento quirúrgico

Alto grado (clasificación quirúrgica IIA y IIB): Siempre deben realizar quimioterapia.

Puede ser en carácter perioperatorio o adyuvante.

Estadio avanzados:

Estadios Avanzados (clasificación quirúrgica III): utilizan esquemas idénticos a los adyuvantes/perioperatorios.

Esquemas de quimioterapia adyuvantes / neoadyuvantes

Esquema MAP

Droga	Dosis	Días	Semanas de tratamiento
Cisplatino	60 mg/m ²	Días 1 y 2	Precirugía: sem 1 y 6 Post cirugía: sem 12 y 17
Doxorrubicina	37,5 mg/m ²	Días 1 y 2	Precirugía: sem 1 y 6 Post Cirugía : sem 12,17,22 y 26
Metotrexate	12g/m ²	Día 1	Precirugía: sem 4,5,9 y10 Post Cirugía: sem 15,16,20,21,24,25,28 y 29
Leucovorina	15 mg/m ² ajustar según dosaje de MTX sérico	Día 2: comenzar 24 hs post MTX hasta concentración sérica de MTX z 0.1 micromol/L	Precirugía: sem 4,5,9y10 Post Cirugía: sem 15,16,20,21,24,25,28 y 29
Cirugía			Semana 11

Esquema MIA

Droga	Dosis	Días	Semanas de tratamiento
Metotrexate	12g/m ²	Día 1	Precirugía: sem 4,5,9,10,14 y 15 Post Cirugía: sem 23,24,28,29,33,34
Doxorrubicina	25 mg/m ²	Días 1, 2 y 3	Precirugía: sem 1 , 6 y11 Post Cirugía : sem 20, 25 y 30
Leucovorina	15 mg/m ² ajustar según dosaje de MTX sérico	Día 2: comenzar 24 hs post MTX hasta concentración sérica de MTX z 0.1 micromol/L	Precirugía: sem 4,5,9,10,14 y 15 Post Cirugía: sem 23,24,28,29,33,34
Cirugía			Semana 17

Esquema PA /PIA

Esquema PA

Cisplatino 100 mg /m² día 1
Doxorrubicina 25 mg /m² días 1 a 3 cada 21 días

Esquema PIA

Cisplatino 50 mg/m² días 1 y 2
Ifosfamida 1800 mg/m² días 1 a 3 (rescate de mesna 100%)
Doxorrubicina 25 mg/2 días 1 a 3 cada 21 días

Los OS en su gran mayoría son tumores de alto grado, con raras excepciones (ej.: parostal). Si bien algunos pueden ser de bajo grado pueden desdiferenciarse a tumores de mayor agresividad histológica. Salvo los de bajo grado, todos reciben QTP.

La sobrevida del OS de alto grado tratado con resección quirúrgica solamente es de aproximadamente 20%. La QTP adyuvante mejora los resultados de sobrevida global a más del 65% a 5 años.

La cirugía es el mejor tratamiento para el control de la enfermedad local y debe ser realizada por un equipo quirúrgico entrenado con cirujanos con alta experiencia. Siempre se buscará la resección completa del tumor con buenos márgenes y conservación del miembro.

El esquema MAP (Metotrexate en dosis altas, adriamicina y cisplatino) es el estándar en niños y adultos jóvenes. En adultos > 40 años el uso de metotrexate en dosis altas puede ser complicado, motivo por el cual algunos prefieren utilizar otros esquemas (PIA, AP).

Estos medicamentos deben administrarse por equipos con experiencia en centros con infraestructura adecuada y un enfoque de tratamiento multidisciplinario.

Habitualmente se realiza tratamiento neoadyuvante aunque no hay diferencias en sobrevida al compararla con adyuvancia. La neoadyuvancia proporcione ventajas en la conservación de miembros. Los OS parostales de bajo grado son neoplasias malignas con bajo riesgo de diseminación sistémica y son tratados con cirugía sin QTP. La modificación del esquema adyuvante según la respuesta obtenida a quimioterapia neoadyuvante no mostró beneficios.

El muramil tripéptido (modulador de la respuesta inmune) ha sido autorizado en Europa para pacientes menores de 30 años en el ámbito de la adyuvancia post cirugía tras los resultados positivos en un solo estudio. Sin embargo, no hay consenso en la comunidad de sarcomas sobre el uso de este medicamento, debido a las falencias en el diseño del único trabajo disponible.

Esquemas de segunda línea (recaídos)

Ifosfamida / etopósido

Ifosfamida 3500 mg/m² días 1-2 (rescate con mesna) + Etopósido 100 mg /m² días 1-3 cada 21 días

Cisplatino / etopósido

Cisplatino 100 mg /2 día 1 o 60 mg/m² día 1-2+ Etopósido 100 mg/2 días 1-3 o 1-5 cada 21 días

Ifosfamida altas dosis

Ifosfamida 15 a 20 g/m² (rescate de mesna) cada 21 días

Metotrexate

Metotrexate altas dosis (en aquellos que no recibieron en adyuvancia) 12 g/m² (rescate leucovorina según dosajes séricos) cada 14 días. En adultos se puede utilizar 8 g/m².

Gemcitabina / Docetaxel

Gemcitabina 800 mg/m² días 1 y 8 + Docetaxel 75-100 mg/m² día 8 cada 21 días
algunos esquemas utilizan 900 mg/m² administrados a 10 mg/m²/min es decir 90 minutos

Hay evidencia preliminar de la utilidad del trastuzumab en pacientes con enfermedad recaída cuyos tumores expresan Her2 (investigacional) y con sorafenib (experimental).
En general, a pesar de la segunda línea el pronóstico de la enfermedad recurrente se ha mantenido pobre, con una tasa de supervivencia a largo plazo de <20%. RT puede tener un papel en la paliación.

Sarcoma de Ewing

Introducción

Es una enfermedad de alta agresividad. Debe ser considerada sistémica desde el diagnóstico, por lo que siempre debe realizarse quimioterapia.
Con cirugía o RT sola (sin tratamientos sistémicos) la supervivencia históricamente a 5 años fue <10%. El tratamiento multimodal, incluyendo quimioterapia logra sobrevividas a 5 años de aprox 60%-75% para enfermedad localizada y 20%-40% para metastásica (dependiendo de los sitios metastásicos y el volumen de enfermedad).
La resección quirúrgica completa, cuando es posible, se considera la mejor modalidad para lograr el control local. La RT sola puede usarse si no es posible una escisión quirúrgica completa. La RT postoperatoria debe darse en caso de que la resección haya sido inadecuada, cuando los márgenes quirúrgicos son positivos o siempre que no se haya obtenido respuesta completa (100% de necrosis).
Los ensayos actuales emplean poli-quimioterapia neoadyuvante (3 a 6 ciclos), seguidos de tratamiento local (cirugía), y otros 6 a 10 ciclos QTP. Posteriormente se evalúa la necesidad de la radioterapia. Los agentes considerados más activos incluyen doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina, dactinomicina y etopósido. Casi todos los protocolos activos se basan en combinaciones de cinco a seis drogas. Los regímenes de dosis densa (con compresión de intervalo) se asociaron con mejores resultados para la enfermedad no metastásica.. Los nuevos trabajos presentados recientemente siguen mostrando el beneficio que otorgan las dosis densas.

Esquemas de tratamiento

Esquemas de quimioterapia primera línea

Esquema VAC/IE (con compresión de intervalos)

Vincristina 1,4 mg/m² (dosis máxima 2 mg) día 1 (semanas 1, 5 y 9)
Doxorubicina 37,5 mg/m² días 1 y 2 (semanas 1, 5 y 9)
(Con dosis acumulada de doxorubicina >375 mg/m² -5 ciclos-, sustituir con actinomicina D 1,25 mg/m² día 1)
Ciclofosfamida 1200 mg/m² (rescate con mesna) día 1 (semanas 1, 5 y 9)
*Filgrastim 5 mcg/kg peso desde el día +3 (semanas 1, 5 y 9)

Alternando con Ifosfamida-Etopósido

Ifosfamida 1800 mg/m² día – (rescate con mesna) día 1 a 5. (semanas 3, 7 y 11)
Etopósido 100 mg/m² día 1 a 5 (semanas 3, 7 y 11)
*Filgrastim 5 mcg/kg peso desde el día +3 (semanas 3, 7 y 11)

Otras opciones

Esquema VAIA

Vincristina 1,5 mg/m² (máximo 2 mg) día 1

Ifosfamida 2000 mg/m² día 1 a 3 (rescate con mesna).

Actinomicina D 0,5 mg/m² día 1 a 3 (en ciclos impares) o Doxorubicina 30 mg/m² día 1 y 2 (en ciclos pares). Repetir el esquema cada 21 días.

Esquema VIDE + filgrastim

Vincristina 1,5 mg/m² (máximo 2 mg) día 1.

Ifosfamida 3000 mg/m² día 1 a 3 (con mesna 60% dosis dividido en 3 aplicaciones).

Doxorubicina 20 mg/m² –en infusión de 4 horas – día 1 a 3.

Etopósido 150 mg/m² día 1 a 3.

cada 21 días.

Alternar los ciclos con diferencia de 21 días entre cada uno. En pacientes menores de 18 años, evaluar posibilidad de realizarlo cada 14 días con soporte de factores estimulantes de colonias.

Luego de 3 ciclos (12° semana de tratamiento) realizar reevaluación para definir conducta local, cirugía y/o radioterapia, teniendo en cuenta la localización del tumor, su extensión local, la respuesta a la quimioterapia y la edad del paciente. Continuar posteriormente con la fase de consolidación (27 semanas de tratamiento total).

Autotrasplante de médula ósea

El uso de altas dosis de quimioterapia (busulfán-melfalán) con rescate de células madre (autotrasplante) ha mostrados ventajas de supervivencia para pacientes altamente seleccionados y bien definidos (respuesta deficiente a la quimioterapia de inducción y/o con volumen tumoral > 200 cc). Se prefiere que el paciente se encuentre en respuesta completa antes del mismo.

Enfermedad avanzada desde el diagnóstico

Los pacientes con metástasis al diagnóstico son tratados con un enfoque de tratamiento similar que los pacientes con enfermedad localizada. En pacientes con metástasis pulmonares, la radioterapia pulmonar, podría según algunos autores, conferir una ventaja de sobrevida.

VAC (dosis estándar) es el esquema más usado en este contexto, en enfermedad avanzada, el agregado de I/E no ha demostrado ventajas de sobrevida.

Las dosis intensificadas (del alquilantes) no tienen ventajas en sobrevida en el contexto metastásico.

Enfermedad recurrente

El SE recurrente, ya sea local o con metástasis a distancia, se asocia a un pronóstico sombrío, aunque pueden tener respuestas a quimioterapia de segunda línea. El factor pronóstico más importante en estos pacientes es el tiempo a la recaída: los pacientes que recaen después de 2 años desde el diagnóstico inicial tienen mejor pronóstico.

Esquemas de segunda línea en sarcoma de Ewing

Topotecan-ciclofosfamida

Topotecan 0,75 mg/m² día 1 a 5

Ciclofosfamida 250 mg/m² día 1 a 5.

Repetir el esquema cada 21 días.

Irinotecan /Temozolamida

Irinotecan 40 mg /m² días 1-5
Temozolamida 100 mg/m² días 1-5
Cada 21 días

Irinotecan /Temozolamida (variante)

Irinotecan 20 mg/2 días 1-5 y 8-12
Temozolamida 100 mg/m²
Cada 21 días

Gemcitabina / docetaxel (opción menos preferida)

Gemcitabina 900 mg/m² días 1 y 8 (tasa 10 mg/m²/min → infundir en 90 min)
Docetaxel 75-100 mg/m² día 8 cada 21 días

ICE con filgrastim

Ifosfamida 1800 mg/m² días 1-5 (rescate de mesna)
Carboplatino 400 mg/m² día 1-2
Etoposido 100 mg/m² días 1-4 . Cada 21 días

Carboplatino / etoposido

Carboplatino AUC 5-6
Etoposido 100mg/m² día 1-5
Cada 21 días

Ifosfamida altas dosis

Ifosfamida 15 a 20 g/m² (rescate de mesna) cada 21 días

En pacientes con metástasis pulmonares con buena respuesta inicial plantear evaluación para realización de metastasectomía pulmonar o trasplante de médula ósea.
Han aparecido nuevas moléculas que bloquean la proteína de fusión fundacional del sarcoma de Ewing (TK 216) con resultados alentadores protocolos fase I / II (aún en investigación).

Condrosarcoma

La cirugía es la modalidad de tratamiento de elección para casi todos los CS.
Hay evidencias que el CS mesenquimático es más sensible a quimioterapia y, por lo tanto, generalmente se puede considerar la terapia adyuvante o neoadyuvante con esquemas utilizados en SE (ver arriba).
El CS desdiferenciado se trata a menudo como un sarcoma óseo de alto grado, con terapias sistémicas y locales que necesitan ser adaptadas a la edad del paciente. Los esquemas utilizados son los mismos que para el osteosarcoma sin metotrexato (ver arriba).
El papel de la RTP en el CS es limitado, pero puede ser apropiado en casos altamente seleccionados (base de cráneo) o para paliación.

Tumor óseo de células gigantes

Es un tumor benigno, localmente agresivo y raramente metastásico. Recurren localmente hasta en un 50% de los casos. Hasta un 5% de los TCG hacen metástasis en los pulmones, y la transformación a un tumor de alto grado puede ocurrir en un 1%-3% de los pacientes. Las opciones de tratamiento principales son quirúrgicas.

El denosumab (60 mg SC cada 28 días) es el tratamiento estándar en los TCG no resecables o metastásicos. Su uso en el ámbito neoadyuvante es objeto de debate y debe llevarse a cabo exclusivamente en centros de expertos, e idealmente dentro de un ensayo clínico.

Bibliografía

- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 106–120.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons, Inc. 2016.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al. Prognostic factors in high grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–790.
- Bielack SS, Smeland S, Whelan JS et al. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative map: first results of the EURAMOS-1 good response randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2279–2287.
- Marina NM, Smeland S, Bielack SS et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1396–1408.
- Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 633–638.
- Fagioli F, Aglietta M, Tienghi A et al. High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: an Italian sarcoma group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2150–2156.
- Palmerini E, Jones RL, Marchesi E et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer* 2016; 16: 280.
- Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA et al. Ewing’s sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing’s sarcoma studies. *Cancer* 1990; 66: 887–893.
- Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children’s Cancer Group Phase II Study 9457—a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 152–159.
- Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168–177.
- Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing’s sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694–701.
- Womer RB, West DC, Krailo MD et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4148–4154.
- Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R et al. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/ Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol* 2011; 22: 1221–1227.
- Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 581–584.
- Hunold A, Weddeling N, Paulussen M et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 795–800.
- Fox E, Patel S, Wathen JK et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist* 2012; 17: 321.
- Italiano A, Mir O, Cioffi A et al. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol* 2013; 24: 2916–2922.
- Chawla S, Henshaw R, Seeger L et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 901–908.

Sarcomas de partes blandas

Introducción

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de tumores con más de 80 tipos histológicos con diferentes subgrupos moleculares y con una incidencia de 5 casos por 100.000 habitantes por año. El tipo histológico más frecuentes es el sarcoma pleomórfico, seguido del liposarcomas y el leiomiomas. Se encuentran en cualquier parte de la economía, preferentemente en miembros y retroperitoneo.

El abordaje desde el diagnóstico histológico, radiológico y la estrategia terapéutica debe ser multidisciplinario para optimizar los resultados. El rol del patólogo y la biología molecular es fundamental.

La RNM es mandatoria en la evaluación inicial de los SPB. La TC es el estudio primario para descartar enfermedad metastásica así como la caracterización de lesiones calcificadas o retroperitoneales. La biopsia con aguja gruesa es el método de diagnóstico por excelencia. La evaluación de la patología por un experto es fundamental. El establecimiento del grado histológico es muy útil en la decisión terapéutica.

Estadificación TNM 8° edición

Extremidades y tronco

TX El tumor primario no se puede evaluar

T0 No hay evidencia de tumor primario

T1 Tumor ≤ 5 cm o menos

T2 Tumor de 5-10 cm

T3 Tumor de 10-15 cm

T4 Tumor de ≥ 15 cm

Retroperitoneo

T1 Tumor de ≤ 5 cm

T2 Tumor de 5-10 cm

T3 Tumor de 10-15 cm

T4 Tumor de ≥ 15 cm

Cabeza y cuello

T1 Tumor de ≤ 2 cm

T2 Tumor de 2-4 cm

T3 Tumor de ≥ 4 cm en mayor dimensión

T4a invade la órbita, la base del cráneo o la dura, las vísceras del compartimento central, el esqueleto facial y los músculos pterigoideos

T4b invade el parénquima cerebral, envuelve la arteria carótida, invade el músculo prevertebral o involucra el sistema nervioso central por propagación perineural

Vísceras torácicas y abdominales

T1 Tumor confinado a un solo órgano

T2a invade serosa o peritoneo visceral

T2b con extensión microscópica más allá de la serosa

T3 Tumor invade otro órgano o extensión macroscópica más allá de la serosa

T4a Tumor multifocal que no afecta a más de dos sitios en un órgano

T4b Tumor multifocal que afecta a más de dos sitios, pero no más de cinco sitios

T4c Tumor multifocal que afecta a más de cinco sitios

Nódulos linfáticos (N)

Los ganglios linfáticos regionales NX no se pueden evaluar
N0 Sin metástasis de ganglios linfáticos regionales
N1 Metástasis de ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

M0 Sin metástasis distante
M1 Metástasis distante

Grupo de estadio: sarcoma miembros, tronco y retroperitoneo

Estadio IA T1 N0 M0 G1, GX Grado Bajo
Estadio IB T2, T3, T4 N0 M0 G1, GX Grado Bajo
Estadio II T1 N0 M0 G2, G3 High Grade
Estadio IIIA T2 N0 M0 G2, G3 High Grade
Estadio IIIB T3, T4 N0 M0 G2, G3 High Grade
Estadio IIIB Any T N1a M0 Cualquier Etapa G
Estadio IV Any T Any N M1 Any G

La cirugía es el pilar terapéutico de los SPB, determinada en un marco interdisciplinario, por un cirujano entrenado en sarcomas. La preservación de miembros en SPB de extremidades debe ser considerado en todos los casos.

En el caso de resecciones con márgenes comprometidos, microscópicos (R1) o macroscópicos (R2), la re-operación debe hacerse siempre en centros de referencia. En el caso de las resecciones R2, antes de la re-operación, considerar tratamientos pre o post-operatorios, especialmente en sarcomas de alto grado..

La radioterapia postoperatoria es estándar en pacientes con SPB con características de alto riesgo (grado G2-3, profundos, >5 cm). En los tumores de alto grado, profundos, <5 cm, se recomienda su discusión en comité de sarcomas, ya que no es un consenso en todos los centros agregar radioterapia adyuvante.

Si se prevé que las complicaciones de la herida serán graves, la RTP adyuvante puede ser la mejor opción. En cambio, si se prevé que las complicaciones de la herida serán un problema manejable, se puede considerar la RTP neoadyuvante. En estos casos se puede plantear el agregado de quimioterapia. La RTP no compensa la cirugía con márgenes insuficientes (R1-2), debe realizarse reintervención, incluyendo la cicatriz. Si éstas no pueden ser rescatadas mediante la re-escisión, se aconseja agregar RTP sabiendo que no va a ser igual de eficiente. No hay consenso sobre el papel actual de la QTP adyuvante. Los resultados de los estudios son contradictorios. Sin embargo, es bien conocido que existe un grupo de pacientes que pueden obtener beneficio con la QT adyuvante (tumores >5 cm, profundos y alto grado histológico), por lo que se debe discutir caso por caso en contexto de comité de sarcomas. Los esquemas propuestos se basan en antraciclinas.

Pacientes con SPB de histologías resistentes, no deberían ser considerados para los tratamientos sistémicos adyuvantes. La RTP adyuvante concurrente con quimioterapia es experimental y el nivel de evidencia científica es pobre, sin embargo en casos particulares se puede utilizar.

La evidencia randomizada sostiene que 3 ciclos preoperatorios son similares a 5 (pre y post) y que la combinación de antraciclinas e ifosfamida x 3 cursos neoadyuvante es ligeramente superior a regímenes adaptados al sub-tipo histológico.

La estrategia en pacientes con tumores irreseccables debe ser considerada en forma multidisciplinaria, y el tratamiento sistémico como radiante debe ser evaluado en cada caso particular.

Los tratamientos regionales con quimioterapia e hipertermia pueden utilizarse en el marco investigacional o individualizado.

Enfermedad metastásica

Los sitios de mayor recurrencia son: pulmones e hígado para sarcomas de extremidades y viscerales respectivamente. Asimismo, la recurrencia local es frecuente en sarcomas voluminosos de extremidades y en sarcomas retroperitoneales.

El criterio curativo en el escenario de metástasis a distancia o recurrencia local en SPB se apoya en la cirugía completa. La cirugía resectiva en metástasis, es el estándar de tratamiento independientemente de la histología, cuando el PS y la reserva funcional lo permiten. Aplican a este escenario, los procedimientos locales ablativos (ej.: radiocirugía) en el caso de tener contraindicaciones a la cirugía (ej.: comorbilidades).

No hay evidencia que avale realizar QTP pre o postoperatoria en el caso de las metastasectomías.

La QTP considerada estándar es la doxorrubicina. Los esquemas en combinación con otros agentes no han demostrado ventajas en SG respecto a la monoterapia. Sin embargo, en tumores con histologías sensibles, como el sinoviosarcoma, la utilidad de terapias combinadas de doxorrubicina e ifosfamida han demostrado beneficios en tasa de respuesta y tiempo a la progresión. La recomendación es utilizar regímenes combinados en pacientes que requieren respuestas objetivas por síntomas o para paliar potencial emergencia de síntomas. Aquellos pacientes que han recibido antraciclinas/ifosfamida durante la adyuvancia, se debe considerar la dosis acumulada de las antraciclinas y el intervalo libre de enfermedad para decidir la primera línea en enfermedad metastásica.

Si bien no se puede considerar como estándar de tratamiento en algunos tipos histológicos particulares, existe evidencia razonable, para utilizar ciertos agentes.

El paclitaxel en angiosarcomas, imatinib en dermatofibrosarcoma protuberans avanzado, imatinib o nilotinib en tumores a células gigantes tenosinoviales o tenosinovitis vellonodular pigmentaria, inhibidores de la rapamicina (mTOR) en mamíferos en los tumores malignos de células epitelioides perivasculares (PEComas), sirolimus en el hemangioendotelioma epitelioides, crizotinib en el tumor miofibroblástico inflamatorio asociado con translocaciones de la quinasa asociada a linfoma anaplásico, sunitinib y cediranib en sarcomas alveolares y sunitinib o la combinación de temozolomide y bevacizumab en tumores fibrosos solitarios. En el caso de las fibromatosis agresiva o tumor desmoides, las opciones oscilan desde antiinflamatorios, antiestrógenos, imatinib, antraciclinas, DTIC, ifosfamida, metotrexate y vinblastina o sorafenib.

A la progresión a antraciclinas, las consideraciones sobre regímenes se basan en esquemas o agentes no recibidos en primera línea. La ifosfamida a dosis estándares si no se utilizó previamente, o a dosis altas si hubo respuesta a dosis estándares en primera línea, trabectedina posterior a progresión a antraciclinas e ifosfamida, fundamentalmente el liposarcomas y leiomiomasarcomas.

La utilidad del pazopanib, excluyendo a pacientes con liposarcomas, constituye una opción en pacientes progresados a antraciclinas e ifosfamida.

La eribulina, la dacarbazina y la combinación de gemcitabine + docetaxel constituyen opciones de tratamiento más allá de la primera línea.

Sensibles a antraciclinas	No sensibles a Antraciclinas
----------------------------------	-------------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> • Liposarcomas • Leiomiosarcoma • Sarcoma sinovial • Angiosarcoma • Sarcoma pleomórfico indiferenciado • Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma alveolar de partes blandas • Tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma • Sarcoma de células claras • Neoplasias diferenciación epiteloide perivascular (PEComas), incluyendo Angiomiolipoma/linfangioleiomiomatosis • Tumor tenosinovial de células gigantes • Dermatofibrosarcoma protuberans
---	--

Esquemas aceptados para adyuvancia
MIA (doxorubicina, ifosfamida y mesna) Epidoxorubicina e ifosfamida y mesna Doxorubicina Gemcitabine y docetaxel (leiomiosarcomas uterinos) bajo nivel de evidencia Ifosfamida (sinoviosarcoma)

Esquemas aceptados para neoadyuvancia
MIA (doxorubicina, ifosfamida y mesna) Epidoxorubicina e ifosfamida y mesna Doxorubicina o epidoxorubicina

Esquemas aceptados en primera línea para SPB metastásicos para las patologías prevalentes
<p>Agentes únicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicina • Ifosfamida • Epirubicina • Dacarbacina • Doxorubicina liposomal • Trabectedina <p>Regímenes de combinación</p> <ul style="list-style-type: none"> • AD (doxorubicina+DTIC) • MIA (doxorubicina, ifosfamida, mesna) • MAID (mesna, doxorubicina, ifosfamida, DTIC) • Ifosfamida, epirubicina y mesna • Gemcitabina y docetaxel

Desmoides o fibromatosis profunda
<ul style="list-style-type: none"> • Toremifeno o tamoxifeno • Metotrexato y vinblastina • Doxorubicina • Imatinib

- Sorafenib

Rabdomiosarcoma no pleomórfico

- Vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida
- Vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida
- Vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida alternando con ifosfamida y etopósido
- Vincristina, doxorubicina e ifosfamida
- Ciclofosfamida, topotecan y doxorubicina
- Ifosfamida y etopósido
- Irinotecan y vincristina
- Vincristina y dactinomicina
- Carboplatino y etopósido
- Vinorelbine y dosis bajas de ciclofosfamida
- Vincristina, irinotecan y temozolomide
- Doxorubicina
- Irinotecan
- Topotecan
- Vinorelbine
- Trabectedina
- Altas dosis de metotrexate

Quimioterapia enfermedad metastásica ≥2 línea de tratamiento

Agentes únicos

- Doxorubicina o epirubicina en el caso de no haber recibido en primera línea
- Ifosfamida en el caso de no haberla recibido en primera línea o altas dosis de ifosfamida en el caso de haber respondido a dosis convencionales
- Dacarbacina
- Doxorubicina liposomal
- Trabectedina: Sarcomas "L" (Liposarcomas y/o Leiomiomas)
- Pazopanib en el caso de los sarcomas "no adipocíticos"

Regímenes de combinación

- AD (doxorubicina+DTIC)
- MIA (doxorubicina, ifosfamida, mesna) sin exposición previa a antraciclinas o ifosfamida
- MAID (mesna, doxorubicina, ifosfamida, DTIC)
- Ifosfamida, epirubicina y mesna
- Gemcitabina y docetaxel

Bibliografía

- Ducimetiere F, Lurkin A, Ranche`re-Vince D, Decouvelaere A-V, Peoc'h M, et al. (2011) Incidence of Sarcoma Histotypes and Molecular Subtypes in a Prospective Epidemiological Study with Central Pathology Review and Molecular Testing. PLoS ONE 6(8): e20294. doi:10.1371/journal.pone.0020294.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. Cancer J Clin 2018; 68:7-30. doi:10.1371/journal.pone.0020294
- Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors 2013.
- Duran-Moreno J, Konto georgakos V, Koumariou. Soft tissue sarcomas of the upper extremities: Maximizing treatment opportunities and outcomes. Oncol Lett. 2019 Sep; 18(3):2179-2191. doi: 10.3892/ol.2019.10575. Epub 2019 July 5.

- Pfeifer, J. D., Hill, D. A., O'sullivan, M. J., & Dehner, L. P. (2000). Diagnostic gold standard for soft tissue tumours: morphology or molecular genetics? *Histopathology*, 37(6), 485–500. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.01107.
- Baheti, A. D., O'Malley, R. B., Kim, S., Keraliya, A. R., Tirumani, S. H., Ramaiya, N. H., & Wang, C. L. (2016). Soft-Tissue Sarcomas: An Update for Radiologists Based on the Revised 2013 World Health Organization Classification. *American Journal of Roentgenology*, 206(5), 924–932. doi:10.2214/ajr.15.15498
- Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 2014; 64:2–11
- Neuville, A., Chibon, F., & Coindre, J.-M. (2014). Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology*, 46(2), 113–120.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 8th edition. New York: Springer;2017.
- O'Sullivan, B., Davis, A. M., Turcotte, R., Bell, R., Catton, C., Chabot, P., Zee, B. (2002). Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *The Lancet*, 359(9325), 2235–2241. doi:10.1016/s0140-6736(02)09292-9.
- Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, et al. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: review and meta-analysis of the published results of randomised clinical trials, *Br J Cancer*, 1995, vol. 72 (pg. 469-475).
- Saponara, M., Stacchiotti, S., Casali, P. G., & Gronchi, A. (2017). Neoadjuvant treatment in localised soft tissue sarcoma: The unsolved affair. *European Journal of Cancer*, 70. .2016.09.03
- Gronchi, A., Ferrari, S., Quagliuolo, V., Broto, J. M., Pousa, A. L., Grignani, G., Casali, P. G. (2017). Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *The Lancet Oncology*, 18(6), 812–8
- Digesu, C. S., Wiesel, O., Vaporciyan, A. A., & Colson, Y. L. (2016). Management of Sarcoma Metastases to the Lung. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 25(4), 721–733.
- Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 415–23
- Seddon, B., Strauss, S. J., Whelan, J., Leahy, M., Woll, P. J., Cowie, F., Beare, S. (2017). Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(10), 1397–1410.
- Apice, G., Pizzolorusso, A., Di Maio, M., Grignani, G., Gebbia, V., Buonadonna, A., Perrone, F. (2016). Confirmed Activity and Tolerability of Weekly Paclitaxel in the Treatment of Advanced Angiosarcoma. *Sarcoma*, 2016, 1–7
- Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials, *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28 8-10(pg. 1772-1778)
- Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S: Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer*. 2012, 118: 1649-1655. 10.1002/cncr.26409
- Raimondi, A., Colombo, F., Pintarelli, G., Morosi, C., Renne, S. L., Frezza, A. M., Stacchiotti, S. (2018). Prolonged activity and toxicity of sirolimus in a patient with metastatic renal perivascular epithelioid cell tumor. *Anti-Cancer Drugs*, 29(6), 589–595
- Stacchiotti, S., Provenzano, S., Dagrada, G., Negri, T., Brich, S., Basso, U., Casali, P. G. (2016). Sirolimus in Advanced Epithelioid Hemangiopericytoma: A Retrospective Case-Series Analysis from the Italian Rare Cancer Network Database. *Annals of Surgical Oncology*, 23(9), 2735–2744
- Butrynski, J. E., D'Adamo, D. R., Hornick, J. L., Dal Cin, P., Antonescu, C. R., Jhanwar, S. C., Shapiro, G. I. (2010). Crizotinib in ALK-Rearranged Inflammatory Myofibroblastic Tumor. *New England Journal of Medicine*, 363(18), 1727–1733.
- Soheilifar, M. H., Taheri, R. A., Zolfaghari Emameh, R., Moshtaghian, A., Kooshki, H., & Motie, M. R. (2018). Molecular Landscape in Alveolar Soft Part Sarcoma: Implications for Molecular Targeted Therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 889–896.
- Park, M. S., Patel, S. R., Ludwig, J. A., Trent, J. C., Conrad, C. A., Lazar, A. J., Araujo, D. M. (2011). Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer*, 117(21), 4939–4947

- Gounder, M. M., Mahoney, M. R., Van Tine, B. A., Ravi, V., Attia, S., Deshpande, H. A., Schwartz, G. K. (2018). Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *New England Journal of Medicine*, 379(25), 2417–2428.
- Verboom, M. C., Gelderblom, H., Kerst, J. M., Steeghs, N., Reyners, A. K. L., Sleijfer, S., van den Hout, W. B. (2019). Survival and Cost-Effectiveness of Trabectedin Compared to Ifosfamide Monotherapy in Advanced Soft Tissue Sarcoma Patients. *Sarcoma*, 2019, 1–11.
- Van Der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double blind, placebo-controlled phase III trial, *Lancet Oncol*, 2012, vol. 379 (pg. 1879-1886).
- Schöffski, P., Chawla, S., Maki, R. G., Italiano, A., Gelderblom, H., Choy, E., Patel, S. R. (2016). Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*, 387(10028), 1629–1637. doi:10.1016/s0140-6736(15)01283-0.
- Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755–63.

10. Tumores de la piel

Los tumores cutáneos involucran un incontable número de neoplasias que se originan en las estructuras de la piel. Las más frecuentes relacionadas con la exposición solar, otras con virus, inmunosupresión, etc. En este capítulo desarrollaremos alguno de ellos.

Carcinoma Basocelular (CBC)

Introducción

Es el tumor más frecuente en el ser humano. Su incidencia ha aumentado un 20% en los últimos 10 años. Es más frecuente en el sexo masculino, con un pico de incidencia a los 60 años, aunque cada vez es más frecuente en jóvenes. Generalmente se desarrolla en áreas fotoexpuestas (80% son de cabeza y cuello). Es un tumor de lento crecimiento. El riesgo está dado por la capacidad de invasión local, excepcionalmente da metástasis (0,05 y 0,1%) presentándose con más frecuencia en tumores de más de 10 cm y aquellos que invaden estructuras profundas (cartílago, músculo y hueso).

En inmunodeprimidos existe una predisposición a desarrollar CBC múltiples.

Algunos CBC en determinadas localizaciones anatómicas (sitios de alto riesgo), o debido a una mayor agresividad biológica pueden causar severa destrucción local e incluso la muerte.

Factores de mal pronóstico: Tamaño > a 2 cm; Localización (Nariz, párpados, pabellón auricular, surco nasogeniano, cuero cabelludo, labios, dedos y genitales); Patrón histológico agresivo: (infiltrante, morfeiforme micronodular, esclerodermiforme o); Márgenes clínicos imprecisos; Larga evolución; Tratamiento previo.

El tratamiento quirúrgico es efectivo en más del 90% de los casos, y debe considerarse para la selección del método terapéutico factores dependientes del paciente: edad, enfermedades asociadas, medicación concomitante, inmunosupresión.

Carcinoma espinocelular (CEC)

Introducción

Es el segundo tumor más frecuente de la piel (luego del CBC) y representa 20% de los tumores cutáneos, y surge de la proliferación maligna de los queratinocitos de la epidermis. La probabilidad de desarrollar un CEC depende de la exposición a factores de riesgo (luz ultravioleta) como de características específicas del paciente: edad, tipo de piel, etnia (piel blanca), inmunosupresión (trasplantados, VIH, corticoterapia crónica), procesos inflamatorios crónicos (cicatrices, quemaduras, úlceras crónicas, fistulas). La infección por HPV podría estar relacionado con el desarrollo de algunos CEC. El uso de drogas como los IBRAF tiene la capacidad de desarrollar estos tumores entre un 15 a 30 % de pacientes.

Formas Clínicas de presentación

Enfermedad de Bowen (CEC in situ), Eritroplasia de Queyrat (CEC en pene), Formas invasivas , Carcinoma verrucoso, Condiloma Acuminado de Buschke-Lowenstein (CEC anogenital), Úlcera de Marjolin (CEC que se origina en cicatrices crónicas con un periodo de latencia de más de 30 años)

La capacidad de destrucción local es superior a la del CBC, y aproximadamente entre el 3% y 7% de los casos se presentan con compromiso locoregional o a distancia.

Se consideran factores de Riesgo para compromiso ganglionar subclínico: Tamaño mayor a 2cm; localización cerca de grandes estructuras nerviosas en Cabeza y cuello, metástasis en tránsito, tumor que invade estructuras profundas (músculo, hueso, cartílago), signos o síntomas sistémicos sugestivos de compromiso extra-cutáneo, signos neurológicos, crecimiento rápido; Desarrollo a partir de procesos crónicos inflamatorios o degenerativos; Recidiva; localización; tamaño, bordes pobremente diferenciados, paciente inmunosuprimido; profundidad de invasión: hasta TCS o >r a 4mm.; invasión perineural o invasión linfática o vascular; Histología agresiva o poco diferenciado / indiferenciado: subtipo acantolítico (adenoide), adenoescamoso, desmoplásico o metaplasico (carcinosarcoma)

Según las Guías NCCN 2018 se considera:
CEC bajo riesgo
<p>Tumor primario. Lesión bien definida < 20 mm localizada en tronco o extremidades (excluye pretibial, manos, pies uñas y rodillas) Lesión bien definida de < 10 mm localizada en mejillas, frente, cuero cabelludo, cuello y pretibial. Tumor bien o moderadamente diferenciado, < 2 mm espesor sin invasión perineural, linfática o vascular.</p>
CEC Alto riesgo
<p>Lesión bien definida > 20 mm localizada en tronco o extremidades (excluye pretibia, manos, pies uñas y rodillas). Lesión bien definida de > 10 mm localizada en mejillas, frente, cuero cabelludo, cuello y pretibial. Lesión de cualquier tamaño en la cara, genital, manos y pies. Tumor recurrente. Tumor pobremente diferenciado, > 2 mm espesor con invasión perineural, linfática o vascular.</p>

TNM del AJCC para el carcinoma epidermoide cutáneo de cabeza y cuello (8.a ed.)
<p>Tumor primario (T) TX Tumor primario no puede ser determinado Tis Carcinoma in situ T1 Tumor <2 cm de diámetro mayor T2 Tumor > 2 cm pero < de 4 cm de diámetro mayor T3 Tumor ≥ 4 cm de diámetro mayor o mínima erosión del hueso o invasión perineural o invasión profunda T4 T4a: Tumor con afectación ósea extensa cortical o medular T4b: invasión de la base del cráneo, o invasión a través del foramen de la base del cráneo</p> <p>Nódulos linfáticos (N) NX Afectación ganglionar no puede determinarse N0 Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica N1 Metástasis en un ganglio ipsilateral aislado ≤ 3 cm de diámetro mayor, Extensión extranodal o extracapsular (ENE) (-) N2 N2a: metástasis en un ganglio ipsilateral aislado 3-6 cm de diámetro mayor, ENE (-) N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales menores de 6 cm, ENE (-) N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, menores de 6 cm, ENE (-) N3 N3a: metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm, ENE (-) N3b: metástasis en cualquier ganglio/s y ENE (+)</p> <p>Metástasis a distancia (M) M0 Ausencia de metástasis a distancia</p>

M1 Metástasis a distancia

Estadio	
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T3 N0 M0 T1-2-3 N1 M0
Estadio IV	T1-T3 N2 M0 Cualquier T N3 M0 T4 Cualquier N M0 Cualquier T Cualquier N M1

Algunas localizaciones son organoespecíficas y deben ser analizadas en otro capítulo, como ser; vulva, pene, región perineal por ej.

Opciones terapéuticas en CEC Y CBC

Cirugía: La mayoría de los pacientes con CEC o CBC se limitan a la piel y son exitosamente manejados con técnicas de escisión, destrucción local o RTP :

Cirugía convencional

Cirugía micrográfica de Mohs

Curetaje y electrodesecación.

Criocirugía.

Láser de CO2

RTP para pacientes no quirúrgicos

QTP

Terapia Fotodinámica (TFD)

Tratamiento farmacológico

En caso de adenopatías sospechosas se debe emplear la punción citológica con aguja fina para establecer la causa de la adenomegalia (inflamatoria o tumoral) antes de indicar un vaciamiento ganglionar. Cuando exista ruptura capsular, o compromiso metastásico en más de un ganglio de la disección ganglionar se indicará RTP postoperatoria.

Tratamiento farmacológico

CBC.

Imiquimod: se aplica sobre la lesión una vez al día durante cinco días a la semana hasta completar las seis semanas. La tasa de curación oscila entre el 75 y 85%.

5 fluorouracilo: se coloca una a dos veces al día durante 4 semanas.

Interferón alfa (IFN α): Se administra vía intralesional a dosis de 1,5 millones de UI cada 2 cm² de superficie tumoral, tres veces por semanas durante 8 a 12 semanas. Su indicación debe ser excepcional, en casos en que otros métodos más simples, efectivos y económicos no puedan emplearse.

Vismodegib (disponible en Argentina): inhibidor de la vía de Hedgehog, disponible por vía oral. Se une e inhibe la proteína SMO, bloqueando así la señal de transducción Hedgehog.

Indicado en CBC metastásico o localmente avanzado (no candidatos para cirugía o RTP). La dosis es 150 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Respuestas similares se vieron con Sonidegib 200 mg a 800 mg/día vía oral (no disponible en Argentina)

Itraconazol: agente antifúngico identificado como potente inhibidor de la vía de Hedgehog.
Faltan estudios clínicos que demuestren su beneficio

CEC

QTP: Drogas como Cisplatino, Carboplatino, capecitabina, cetuximab, paclitaxel, bleomicina y doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, metotrexate, bleomicina han sido usadas en pacientes con CEC localmente avanzado no pasible de tratamiento quirúrgico ni RT o metastásico. Pudiendo también usarse los platinos como radiosensibilizantes.

Inmunoterapia: Cemiplimab (No disponible en Argentina) es un Anti PD1 aprobado por la FDA para el CEC localmente avanzado e irreseccable y para los metastásicos.

Estudios de Pembrolizumab en enfermedad avanzada y adyuvancia se encuentran reclutando pacientes.

Carcinoma de células de Merkel (CCM)

Introducción

Tumor infrecuente y maligno de la piel, con alta capacidad de recurrencia local y compromiso ganglionar. Es más frecuente en hombres y la incidencia aumenta exponencialmente con la edad.

La incidencia global se encuentra en aumento. Como factores de riesgo se encuentra el aumento de la edad y el inmunocompromiso (HIV, trasplante de órgano, tumores de células B)

Como factores desencadenantes se incluye a la infección por poliomavirus, exposición a radiaciones UV y la inmunodepresión.

Son lesiones de rápido crecimiento, intra-cutáneas, de localización más frecuente en cabeza y cuello (43%), miembros superiores (24%) y miembros inferiores (15%).

En el 65% de los casos se diagnostican en forma localizada, 26% con compromiso locorregional y 8% metastásicos.

Factores pronósticos: extensión de la enfermedad al diagnóstico, compromiso ganglionar (principal predictor de sobrevida). La invasión linfovascular y el patrón de crecimiento infiltrativo son características de mal pronóstico, así como también la expresión de p63.

En forma opuesta la infiltración intratumoral de linfocitos está asociada a un pronóstico más favorable.

Estadificación AJCC 8° edición (2017)

Tumor primario (T)

Tx Tumor primario no accesible

T0 Sin evidencia de tumor primario

Tis Tumor primario in situ

T1 Tumor con diámetro máximo < 2 cm

T2 Tumor con diámetro máximo >2 pero < 5 cm

T3 Tumor con diámetro máximo > 5 cm

T4 Tumor que invade la fascia, músculo, cartílago o hueso

Nódulos linfáticos (N)

NX ganglios regionales no evaluados

N0 sin compromiso ganglionar

N1 metástasis en ganglios regionales

N2 metástasis en tránsito SIN compromiso ganglionar

N3 metástasis en tránsito CON compromiso ganglionar

Metástasis a distancia (M)

M0 Sin metástasis a distancia

M1

M1a metástasis en piel, tejido subcutáneo o ganglios a distancia

M1b metástasis pulmonares

M1c metástasis en otros órganos

Estadio

Estadio 0 Tis N0 M0

Etadio I T1 N0 M0

Estadio II

IIa T2-3 N0 M0

IIb T4 N0 M0

Estadio III Cualquier T Cualquier N M0

Estadio IV Cualquier T Cualquier N M1

Tratamiento

Cirugía. El tratamiento primario del CCM es la cirugía, con márgenes de 1 a 2 cm.

En paciente con biopsia compatible con CCM, se debe realizar el estudio del ganglio centinela (BGC).

Pacientes con BGC negativa, se debe realizar la ampliación de la resección primaria. En caso de que esto no sea posible la RTP es una alternativa.

Pacientes con BGC (+), deben realizar ampliación de márgenes de la lesión primaria y vaciamiento ganglionar. Complementar luego con RTP adyuvante

Dado que el 17% de los pacientes con tumor < 1 cm tiene compromiso ganglionar, de no poder realizarse la BGC por cuestiones técnicas o comorbilidad del paciente, se recomienda la RTP de la zona en forma empírica.

Radioterapia. La RTP adyuvante está indicada en pacientes con alto riesgo de recaída:

Tumor primario > o = a 1 cm, primario de cabeza y cuello, márgenes quirúrgicos (+) o marginales, invasión linfovascular, múltiples ganglios comprometidos, extensión extracapsular o paciente inmunocomprometido. La dosis de RTP recomendada es 50 a 56 Gy luego de una resección con márgenes negativos, 56 a 60 Gy en pacientes con márgenes de resección con compromiso microscópico y dosis de 60 a 66 Gy como tratamiento definitivo de enfermedad primaria irresecable o ganglios positivos no quirúrgicos.

Tratamiento sistémico.

La QTP e inmunoterapia en el marco de la adyuvancia tiene un rol desconocido aún y es controversial, encontrándose su uso en estudio. Se encuentran en fase de investigación la inmunoterapia en neoadyuvancia.

La QTP sistémica demostró altas tasas de respuesta en pacientes con enfermedad metastásica, pero con duraciones cortas. Se usan esquemas en base a Carboplatino o cisplatino y etopósido, carboplatino semanal o VAC (Vincristina ciclofosfamida y doxorubicina). Actualmente el tratamiento de primera línea estándar consiste en:

Avelumab, anti PDL1, fue aprobado para el Merkel metastásico en 1 línea, 10 mg/kg cada 2 semanas, con altas tasas de respuesta y duraderas.

Recientemente se aprobó el uso del Pembrolizumab a dosis de 200 mg cada 21 días o 400 mg cada 6 semanas.

Bibliografía

- Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):237.
- Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):291.
- Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. Berg D, Otley CC. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):1.
- Part II Head and Neck. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amid MB (Ed), Springer, New York 2017. p.53., corrected at 4th printing, 2018.
- Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):419.
- Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. Von Hoff DD, LoRusso P, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, Hann CL, Brahmer JR, Mackey HM, Lum BL, Darbonne W, Marsters JC Jr, de Sauvage F, Low JA. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1164. Epub 2009 Sep 2.
- Merkel cell carcinoma: emerging biology, current approaches, and future directions. Tothill R, Estall V, Rischin D *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015
- Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, Melbye M. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(11):793.
- Neuroendocrine carcinoma of the skin--an updated review. Daoud MA, Mete O, Al Habeeb A, Ghazarian D *Semin Diagn Pathol.* 2013 Aug;30(3):234-44.
- Merkel cell carcinoma: review. Pulitzer MP, Amin BD, Busam KJ *Adv Anat Pathol.* 2009 May;16(3):135-44.
- Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Database. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, Sober AJ, Sondak VK, Gershenfeld JE, Nghiem P. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9) Epub 2016 May 31.
- Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. Strom T, Carr M, Zager JS, Naghavi A, Smith FO, Cruse CW, Messina JL, Russell J, Rao NG, Fulp W, Kim S, Torres-Roca JF, Padhya TA, Sondak VK, Trotti AM, Harrison LB, Caudell JJ. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(11):3572-8. Epub 2016 Jun 1.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. Tai PT, Yu E, Winkquist E, Hammond A, Stitt L, Tonita J, Gilchrist J. *J Clin Oncol.* 2000;18(12):2493.
- Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, Kiecker F, Rabinowits G, Terheyden P, Zwiener I, Bajars M, Hennessy M, Kaufman HL *JAMA Oncol.* 2018;4(9):e180077. Epub 2018 Sep 13.

Melanoma

Introducción

El Melanoma cutáneo representa el 1,7% de los cánceres primarios, siendo responsable del 0,7% de las muertes mundiales por cáncer. Su incidencia se encuentra en aumento. En los países donde se realizan políticas de prevención primaria, la morbimortalidad se ha reducido la morbimortalidad. En los últimos años los nuevos tratamientos han prolongado la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica.

El factor de riesgo establecido son las radiaciones UV ya sea por quemaduras solares o por la exposición a camas solares, la presencia de nevos displásicos, el antecedentes personal y/o familiar de melanoma, y el fenotipo (Fototipos de piel tipo I/II).

Ante la presencia de lesión cutánea sospechosa (asimetría, bordes irregulares, coloración heterogénea) y/o con modificación clínica: cambios en la coloración, prurito o sangrado, se sugiere biopsia escisional que incluya todo el espesor, para remitir a estudio histopatológico. El informe histopatológico es sumamente importante y debe incluir: Subtipo histológico, grosor máximo en mm (breslow), la presencia de ulceración, y los márgenes quirúrgicos medidos en mm y libres.

Aunque en la actualidad no está recomendado en la nueva clasificación, el índice mitótico y el grado de regresión deben constatarse.

Las técnicas de inmunohistoquímica ayudan en la confirmación diagnóstica.

Existe un subgrupo molecular en el melanoma que se caracteriza por la mutación del gen de BRAF (principalmente en melanoma extensivo superficial), la cual se observa en algo más 40% de los casos. Su determinación tiene impacto terapéutico principalmente en enfermedad metastásica/irresecable o con alto riesgo de recaída (estadio IIc, IIIa-c)

Estadificación TNM 8 edición

Tumor primario (T)

T1 tumor <0,8 mm

- a sin ulceración
- b con ulceración p lesión 0,8-1 mm con o sin ulceración

T2 tumor >1-2 mm

- a sin ulceración
- b sin ulceración

T3 tumor >2-4 mm

- sin ulceración
- con ulceración

T4 tumor > 4 mm

- a sin ulceración
- b con ulceración

Nódulos linfáticos (N)

N0 No afecta a los ganglios linfáticos regionales

N1a un ganglio linfático afectado, clínicamente oculto, detectado por GC

N1b un ganglio clínico

N1c satelitosis, en tránsito, micrometástasis sin ganglios afectados

N2a 2-3 ganglios ocultos, descubiertos por GC

N2b 2-3 ganglios clínicamente afectados

N2c Un ganglios afectado (clínico u oculto) + satelitosis, en tránsito o micrometástasis

N3a ≥4 ganglios ocultos, descubiertos por GC

N2b ≥4 ganglios clínicamente afectados

N3c ≥2 ganglios afectado (clínico u oculto) + satelitosis, en tránsito o micrometástasis

Metástasis a distancia (M)

M0 Sin evidencia de metástasis a distancia

M1 Con metástasis a distancia

- a Metástasis en la piel, tejido subcutáneo, músculo o ganglios no regionales
- b Metástasis a distancia en el pulmón con o sin M1a
- c Metástasis a distancia no pulmón ni SNC con o sin M1a o b
- d Metástasis del SNC con o sin M1a o M1b o M1c

A la categoría M se agrega un sufijo: (0) si LDH normal y 1 si LDH elevada

Estadio	Clasificación T	Clasificación N	Clasificación M
0	T is	N0	M0

IA	T1a o T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b o T3a	N0	M0
IIB	T3b, T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a-b o T2a	N1a , N2a	M0
IIIB	T0	N1b-c	M0
	T1a-b T2a	N1a N2a	M0
	T2b - T3a	N1a-N2b	M0
IIIC	T0 T1a-T3a	N2b-c N3b-c N2c o N3a-b-c	M0
	T3b-T4a	Todo N >N1	M0
	T4b	N1a-N2c	M0
IIID	T4b	N3a-b-c	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Examen físico es fundamental (búsqueda de lesiones concomitantes, satelitosis y ganglios). Se realiza estudios de extensión en función del riesgo. En tumores > pT3a se recomiendan estadificación sistémica mediante PET -TC previo a la ampliación y la biopsia del ganglio centinela.

Enfermedad localizada

La cirugía es el tratamiento de elección. Los márgenes están en relación a la profundidad del breslow.

En áreas donde deba preservarse la función o la estética (facial, acral) pueden realizarse técnicas con reducción de los márgenes de seguridad a través de la cirugía micrográfica de Mohs. La evaluación ganglionar por medio de la técnica del ganglio centinela se recomienda para lesiones > a 1 mm o < a 0,80 con factores de riesgo como ulceración. En caso de ganglio centinela positivo, la linfadenectomía completa debe discutirse con el paciente dado los resultados de los últimos estudios en donde esta técnica brinda control locorregional, sin mejorar la sobrevida. Es una alternativa válida la vigilancia a través de ecografía del área afectada.

Tratamiento adyuvante

Estadio II de alto riesgo: control vs. Interferon alfa 2 beta.

Estadio III-IV resecaos:

- Ipilimumab 10 mg/kg cada 3 semanas por 4 ciclos, luego cada 3 meses hasta por 3 años (no aprobado en Argentina)
- Nivolumab 240 mg c/14 días o 480 mg c/28 días por 1 año (E IIIB IIIC IV resecao)
- Dabrafenib 150 mg c/12hs Trametinib 2 mg/d por 1 año (E IIIA IIIB IIIC BRAF mutado)
- Pembrolizumab 200mg c/21 días por 1 año E IIIa-C (no aprobado en Argentina).

La irradiación luego del vaciamiento ganglionar reduce el riesgo de recaída pero no tiene impacto en SG ni SLR. Por lo que en virtud de los nuevos tratamientos disponibles en adyuvancia, no se recomienda su uso.

Enfermedad locorregional

Se sugiere confirmación diagnóstica de toda adenopatía sospechosa mediante biopsia incisional o punción con aguja fina.

La escisión amplia es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad locorregional, incluyendo satelitosis y metástasis en tránsito.

En situaciones donde el abordaje quirúrgico necesario implique consecuencias funcionales no aceptables por el equipo médico-paciente, o bien se estime que la remoción quirúrgica no pueda ser efectuada en forma completa, se sugiere considerar el enrolamiento en ensayos clínicos de neoadyuvancia.

Se pueden considerar terapias de infusión regional (perfusión e infusión de miembro aislado) en centros con experiencia en esta técnica.

Los pacientes que no puedan beneficiarse de ninguna de las opciones citadas son candidatos para la realización de tratamientos para enfermedad avanzada.

Enfermedad metastásica

En el caso de metástasis única (SNC u órgano sólido) la cirugía puede ser utilizada con intención curativa. Las opciones de tratamiento sistémico son las siguientes:

Tratamientos sistémicos:

Anti PD 1: Nivolumab y Pembrolizumab

Anti CTLA 4: Ipilimumab

Anti PD 1+ Anti CTLA 4: Ipilimumab + Nivolumab

Inhibidores de BRAF-MEK: Dabrafenib - Trametinib

Vemurafenib - Cobimetinib

Encorafenib - Binimetinib (no disponible en Argentina)

Quimioterapia: Dacarbazina 1000 mg/m² D1 EV cada 21 días

Temozolomida 200 mg/m² D1-5 VO cada 28 días

Carboplatino 5-6 AUC- Paclitaxel 175 mg/ m² D1 EV cada 21 días

Para la decisión sobre la secuencia y esquema terapéutico elegido se recomienda la consideración de criterios pronósticos (Criterios G Long y Col), características y comorbilidades del paciente, tasa y tiempo a la respuesta, eventos adversos frecuentes y perfil de opciones disponibles tras la progresión.

Metástasis cerebrales

Los pacientes con metástasis cerebrales sin tratamiento local pueden beneficiarse del inicio de terapias dirigidas (inhibidores BRAF y MEK) o inmunoterapia, difiriendo la indicación de estrategias locales tras la progresión.

Esta indicación debe ser valorada para el paciente individual, considerando la estabilidad clínica y los tiempos a la respuesta de las terapéuticas sistémicas. En el contexto de inicio de inmunoterapia, se debe ponderar la ausencia de requerimiento de corticoterapia a altas dosis. Dentro de las terapéuticas locales se incluyen la realización de cirugía, radiocirugía y radioterapia holocraneana (adyuvante o como tratamiento primario). La terapéutica a escoger debe ser realizada por un equipo multidisciplinario.

En el caso de considerarse la realización de radioterapia holocraneana, se recomiendan técnicas que eviten la irradiación hipocampal. Con el efecto de la disminución de potenciales eventos adversos agudos, se recomienda no administrar inhibidores BRAF/MEK entre los 3 días previos, durante y los 3 días posteriores a la radioterapia fraccionada y 1 día previo, durante y el día posterior a la radiocirugía.

Bibliografía

- Cancer Research. National Cancer Registration and Analysis Service, Public Health England. In.
- Forsea AM, Del Marmol V, Stratigos A, Geller AC. Melanoma prognosis in Europe: far from equal. *Br J Dermatol* 2014; 171: 179-182.
- Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29: 257-263.
- Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13320.
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncology* 2002; 3: 159-165.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 472-492.
- Clark GS, Pappas-Politis EC, Cherpelis BS et al. Surgical Management of Melanoma in Situ on Chronically Sun-Damaged Skin. *Cancer Control* 2008; 15: 216-224.
- Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977; 297: 627-630.
- Sim FH, Taylor WF, Ivins JC et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978; 41: 948-956.
- Han D, Zager JS, Shyr Y et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 4387-4393.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 370: 599-609.
- Nieweg OE. False-negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 2089- 2091.
- Dummer R, Ramelyte E, Levesque M et al. Critical aspects to achieve a high-quality melanoma clinic. *Current Opinion in Oncology* 2017; 29: 145-150.
- van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Rutkowski P et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2206-2214.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology* 2016; 17: 757-767.
- Fairies MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2211-2222. Downloaded from <https://academic.oup.com/annonc/advance-article-abstract/doi/10.1093/annonc/mdz411/5578477> by guest on 14 October 2019 22
- Coit D. The Enigma of Regional Lymph Nodes in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2280-2281.
- Balch C, Buzaid A, Soong S et al. Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-3648.
- Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2780-2788.
- Hong A, Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 2012; 18: 203-207.
- Miura JT, Kroon HM, Beasley GM et al. Long-Term Oncologic Outcomes After Isolated Limb Infusion for Locoregionally Metastatic Melanoma: An International Multicenter Analysis. *Ann Surg Oncol* 2019.
- Eggermont AMM, Suciú S, Testori A et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 3810-3818.

- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2444-2458.
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 493-501.
- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1845-1855.
- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 522-530.
- Weber JS, Mandalà M, Del Vecchio M et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol.* 2018; 36: 9502-9502.
- Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 1824-1835.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 1789-1801.
- Maio M, Lewis K, Demidov L et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF V600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 510-520.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 1813-1823.
- Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer* 2011; 117: 4740-4706.
- Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372: 320-330.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 1345-1356.
- Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521-2532.
- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4- year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1480- 1492.
- Long GV, Atkinson V, Lo S et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *lancet Oncol.* 2018; 19: 672-681.
- Larkin J, Minor D, D'Angelo S et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 383-390.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2015; 386: 444-451.
- Robert C, Karaszewski B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372: 30-39.
- Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 141003131120006.
- Liskay G, Gogas H, Mandalà M et al. Update on overall survival in COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 9512-9512.
- Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer.* 2017; 83: 247-257.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong S et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 6199-6206.
- Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer.* 2017; 75: 47-55.
- Davies MA, Saiag P, Robert C et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 863-873.
- Tawi HA, Forsyth PA, Algazi A et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018; 379: 722-730.

- Tawbi HA-H, Forsyth PAJ, Hodi FS et al. Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CheckMate 204). *J Clin Oncol* 2019; 37: 9501-9501.
- Minniti G, Anzellini D, Reverberi C et al. Stereotactic radiosurgery combined with nivolumab or Ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: evaluation of brain control and toxicity. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 102-102.
- Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600–Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3441-3449.
- Latimer NR, Bell H, Abrams KR et al. Adjusting for treatment switching in the METRIC study shows further improved overall survival with trametinib compared with chemotherapy. *Cancer Med* 2016; 5: 806-815.
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 107-114.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al. Overall survival in patients with BRAF mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1315-1327.

11. Enfermedad trofoblástica gestacional

Introducción

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) abarca un grupo de entidades que tienen en común anomalías del tejido trofoblástico. La implementación depende del conocimiento del tipo de ETG.

La Mola Completa (MC) se presentaba clásicamente como metrorragia, lavado de carne, expulsión de vesículas, hiperémesis, hipertiroidismo o la preeclampsia del primer trimestre. Con el advenimiento de la ecografía y las determinaciones de hCG sensible y específica, el diagnóstico es precoz.

En lo que se refiere al dosaje de hCG, no existe valor de corte establecido (sugerencia >500.000 mUI/ml), estos valores pueden verse también en un embarazo gemelar. El embarazo molar puede presentarse con gonadotrofinas <100.000 mUI/ml y existe la presentación gemelar mola y feto normal, que implica consideraciones especiales pero puede, en muchas ocasiones, llegar a término con éxito.

Dado que el diagnóstico ecográfico de la enfermedad molar completa, en pacientes con sospecha, en el primer trimestre no tiene el patrón patognomónico, se sugiere:

1. Solicitar dos ecografías Doppler transvaginales, con un intervalo de 4 semanas
2. hCG semanal para evaluar la curva, con método estándar, conociendo la sospecha una ETG.
3. No descartar que en este período la paciente desarrolle NTG procedente de un embarazo previo, independientemente del tipo (mola, término, ectópico o aborto) y del tiempo en el que haya ocurrido.
4. Ninguna formación incierta intracavitaria, con hCG positiva, debe ser biopsiada. El diagnóstico es siempre por hCG, ecografía TV Doppler y evolución temporal.

Enfoque terapéutico

1. La evacuación debe realizarse con el orificio cervical permeable.
2. El material obtenido enviado a anatomía patológica para documentar el antecedente gestacional. Si esto no es posible, debe ser seguida con hCG hasta su negativización.
3. Con evacuación incompleta, se puede completar evacuación (riesgo de perforación uterina).
4. Luego control semanal con dosajes de gonadotrofina hasta negativización (mola de regresión espontánea). El 20% de las MC pueden desarrollar una NTG.
5. Se debe indicar método anticonceptivo y luego de 6 meses de hCG negativa, se puede autorizar un nuevo embarazo.

La Mola Parcial (MP) se presenta en 90% de los casos como huevo muerto y retenido, y el diagnóstico lo establece la patología. Recordar que las curvas de gonadotrofina son más bajas que en la MC por lo que es fundamental conocer el antecedente gestacional para el seguimiento y como dato epidemiológico para gestaciones posteriores. El riesgo de NTG es de 15%..

El seguimiento con gonadotrofina determinará el comportamiento biológico de la enfermedad.

La gesta molar no está incluida en la clasificación de NTG (FIGO) ni se le aplica el score pronóstico. Lo consensuado en las diferentes sociedades, es considerar la gesta molar como una entidad que puede desarrollar una patología maligna. La FIGO no avala la progresión entre estadios (o sea, la progresión no cambia el estadio de inicio). La única salvedad aceptada por todos los panelistas es que en la recaída de la NTG debe reapplicarse el score, ya que esto tiene implicancias terapéuticas.

El monitoreo de la hCG posevacuación molar debe ser cuantitativo y por quimioinmunoluminiscencia. Debe realizarse la primera muestra 48 h posevacuación y luego semanal hasta la negativización.

Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG)

Se caracteriza por el marcador tumoral hCG en ascenso o en meseta y con antecedente de una gestación, que puede ser molar, término, aborto o ectópico. Se desarrolla a partir del sincitiotrofoblasto, y tiene comportamiento invasor local y /o a distancia, requiriendo en todos los casos tratamiento sistémico. Debido a que se trata de una patología de la edad reproductiva debe tenerse en cuenta la preservación de la fertilidad, priorizando los distintos esquemas de quimioterapia disponibles frente a los intentos quirúrgicos para controlarla. Se sospecha una NTG, cuando aparece una alteración de la curva de regresión de hCG, acompañada por sangrado irregular (leve a cataclísmico), alteraciones del ciclo que no responde a tratamientos hormonales, presencia de quistes tecaluteínicos, falta de involución o agrandamiento uterino, abdomen agudo ginecológico, infección-leucorrea purulenta, presencia de metástasis. **Es muy importante recordar que las metástasis no deben biopsiarse por el alto riesgo de hemorragia que puede comprometer la vida de la paciente.**

El diagnóstico de NTG se basa en un incremento $>10\%$ en 3 valores sucesivos semanales en 14 días o meseta (movilización $<10\%$) en, como mínimo, 4 valores semanales de hCG en 21 días. Esto ocurre en mujeres con antecedentes de embarazo molar, lo cual facilita el diagnóstico de malignidad, ya que son pacientes que están en seguimiento con hCG semanal.

Las pacientes con NTG seguida a un embarazo no molar presentan sutiles signos y síntomas de la enfermedad, lo que dificulta su diagnóstico. Un sangrado anormal luego de cualquier evento gestacional debe ser estudiado con dosaje de hCG.

Criterios de malignidad de la FIGO - OMS - ISSTD
I. Valores hCG progresivos crecientes (3 como mínimo en 14 días $>10\%$).
II. Valores hCG en plateau o meseta (4 como mínimo en 21 días $\leq 10\%$).
III. Histología de coriocarcinoma.
IV. Si la conducta expectante no aumenta el riesgo y la curva desciende, se espera hasta 6 meses.

De acuerdo con lo sugerido en el Consenso, este último punto debe ser determinado por el criterio del médico tratante. La conducta puede ser expectante, siempre que no modifique el score pronóstico, lo que traería aparejado un cambio en la terapéutica (ej. paciente con score 6 a la 8ª semana, si se la espera >4 meses pasaría al grupo de alto riesgo score 7).

Existen reportes de coriocarcinoma de remisión espontánea, y se sabe que no es el coriocarcinoma por sí mismo el que determina la agresividad de la patología ni la elección del tratamiento, sino la sumatoria de los factores de riesgo en el score. Desde un punto de vista lógico, no tiene sentido cuestionar el carácter maligno de la histología del coriocarcinoma. Sí se debe comprender que, independientemente de esta "malignidad histológica", **lo que marca el criterio terapéutico es siempre el comportamiento del marcador tumoral.**

El manejo central de esta neoplasia es monitorear la enfermedad con los niveles de hCG séricos.

Frente al diagnóstico de NTG, la evaluación de la metástasis es primordial con la evaluación clínico/ginecológica, imágenes de tórax, abdomen y pelvis. En las pacientes con score >13 realizar TAC o RMN de cerebro/punción de LCR (positivo si relación hCG LCR/hCG plasma $>1/60$). Se reserva el PET para situaciones especiales.

En la actualidad se utiliza la clasificación de FIGO más el score de la OMS estratificar esta patología.

Sistema de clasificación con score pronóstico FIGO / ISSTD/ IGCS

Estadio I: Enfermedad limitada al útero.
 Estadio II: Enfermedad extendida a los órganos pelvianos.
 Estadio III: Enfermedad extendida a pulmón.
 Estadio IV: Enfermedad a distancia no pulmonar

Score

Factores pronóstico	0	1	2	4
Edad	≤39 años	>40 años	-	-
Antecedente de embarazo	Mola hidatiforme	Aborto Gest desc	Término	-
Intervalo desde fin de gesta hasta inicio de la quimioterapia	4 meses	4-6 meses	7-12 meses	>12 meses
Valor de hCG al inicio del tratamiento	10 ³	10 ³ - 10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Tamaño tumoral Incluyendo el tumor uterino		3 a 5 cm	>5 cm	-
Nº de metástasis	-	1-4	4-8	>8
Lugar de metástasis	Pulmón Vagina	Riñón Bazo	Gastro intestinal	Cerebro Hígado
Quimioterapia previa	-	-	Simple droga	Dos o más drogas

Grupos de riesgo

Bajo riesgo: 0-6
 Alto riesgo: 7
 Ultra alto riesgo: 13

Con respecto al ítem "Nº de metástasis en pulmón", no se ha llegado a un acuerdo general sobre qué medida utilizar como corte a partir del cual se cuenten las metástasis. Para algunos autores (Grupo del Charing Cross) este valor es 1 cm y para otros (New England Trophoblastic Disease Center) solo se cuentan si miden 3 cm RX. Sugerimos la postura del Charing Cross de Londres, con la medición realizada por TAC. Existen pacientes que pueden ser FIGO III pero cuyo número de metástasis no se cuente para el score. A todo aborto, o antecedente de gesta desconocido, se le da la puntuación de 1.

El fin de gesta se considera la fecha del raspado o del parto (última gestación comprobada). Con respecto al tamaño tumoral, se considera la imagen tumoral de mayor tamaño, sea ésta en pulmón, útero etc.

El score pronóstico nos habla del riesgo de fracaso de la monoquimioterapia; el alto riesgo constituye una indicación de poliquimioterapia. El estadio se expresa en números romanos y el score, en arábigos.

Frente a una NTG recidivada o recurrencia (ascenso del marcador tumoral) debe aplicarse nuevamente el score ya que esto tiene implicancias terapéuticas.

Tratamiento

La elección del tratamiento se basa en el score. Las pacientes con score de bajo riesgo son pasibles de tratamiento con monoquimioterapia, y las de alto riesgo, con poliquimioterapia. En el caso particular del ultra alto riesgo, el consenso sugiere que pueden seleccionarse esquemas especiales.

La elección primaria del tratamiento debe ser considerada en el entorno de pacientes jóvenes, en edad fértil, con posibilidad de conservar la capacidad reproductiva. Siempre la primera opción de tratamiento es la QTP, salvo en situaciones de emergencia ginecológica. Se trata de una enfermedad curable con un tratamiento adecuado de inicio.

Indicaciones de cirugía

- Histerectomía primaria: se realiza antes de la QTP por situación de emergencia ginecológica o por paridad cumplida.
- Histerectomía secundaria: la que se realiza como adyuvante de la QTP para acortar ciclos o para focos de farmacorresistencia.

En algunos casos se puede plantear la cirugía conservadora.

Es muy importante que la interpretación de las imágenes están limitadas al comportamiento del marcador tumoral **NO DEBEN SER BIOPSIADAS**. Hay lesiones que por las manifestaciones clínicas deben ser reseadas (sospecha de farmacorresistencia, meseta hCG con imagen que se mantiene con igual características, sospecha de patología del trofoblasto intermedio). La resección debe tener un margen de seguridad y hay que considerar el riesgo de sangrado.

Manejo de los quistes tecaluteínicos: frente a la presencia de quistes tecaluteínicos cuyo tamaño implique riesgos de complicaciones (torsión o ruptura por quistes gigantes), se sugiere punción bajo control ecográfico y observación, considerando que estos quistes pueden demorar hasta 12 semanas luego de la negativización de la gonadotropina para retrogradar.

Tratamiento de quimioterapia

Consideraciones previas:

- hCG (-): significa no dosable o <2 mUI/ml.
- Remisión: la obtención de 3 dosajes de hCG (-).
- Consolidación: ciclos de quimioterapia con hCG negativos.
- Resistencia: es la falta de descenso del 10% o el ascenso luego de completar un ciclo.
- Recurrencia: es el ascenso de la hCG luego de haber remitido (3 dosajes negativos).
- Evaluación de la respuesta: está supeditada al marcador tumoral.
- Respuesta de imágenes: no tiene relación con actividad tumoral, está supeditada a la evolución del marcador.
- Vigilancia: Período de control de la paciente con hCG (-) luego de concluido el tratamiento.

Bajo riesgo

Este grupo de pacientes responden habitualmente a la QTP con monodroga. El metotrexato secuencial es eficaz, con mínima toxicidad.

Aproximadamente el 20% al 40% de las NTG de bajo riesgo requieren una segunda línea de monoquimioterapia. La mayoría de las pacientes de bajo riesgo se curan sólo con monoquimioterapia en el 89% de los casos y en el 100%, asociando cirugía.

Quimioterapia monodroga
1 línea: Metotrexato: 1 mg/kg i.m. (días 1-3-5-7) c/rescate con ácido fólico 0,1 mg/kg (días 2-4-6 y 8) (el rescate con fólico se realiza a las 30 h de la aplicación de MTX i.m.).
2 línea: Actinomicina D: 12 mcg/kg ev día 1-5 cada 14 días (máximo 0.5 x día)
Controles durante la QT <ul style="list-style-type: none">● hCG semanal.● Función renal, hepática, hematológica c/3 ciclos.

La QTP continúa hasta que negativice la hCG y luego administrar 1 curso adicional de consolidación.

La vigilancia estricta tiene implicancias terapéuticas y se realiza mediante anticoncepción, control clínico, ecográfico, subunidad hCG 1 semana durante 3 semanas, luego cada 15 días por 3 meses y mensual hasta el año. Posteriormente se solicita hCG c/6 meses durante etapa fértil (para no perder contacto con la paciente frente a un nuevo embarazo).

Luego del primer año de vigilancia, se autoriza el embarazo, el cual tiene los mismos riesgos que un embarazo normal.

Alto riesgo (score 7-12)

Estas pacientes requieren poliquimioterapia como único tratamiento, con una supervivencia del 90%.

El EMA/CO es el esquema recomendado.

Es muy importante mantener densidad de dosis, hasta la negativización del marcador.

La histerectomía secundaria no mejora la evolución de la enfermedad.

Esquema de poliquimioterapia
1 línea: EMA/CO (etopósido, metotrexato, actinomicina/ciclofosfamida y vincristina).
Día 1: Etopósido 100 mg/m ² i.v. Infusión de 1 hora Metotrexato 300 mg/m ² i.v. Infusión de 12 horas Actinomicina D 0,5 mg (1 ampolla) i.v. en bolo.
Día 2: Leucovorina v.o. 15 mg (1 comprimido) 24 horas después del inicio del goteo de metotrexato y se continúa con 1 comprimido cada 12 h (4 tomas totales). Etopósido 100 mg/m ² i.v. en goteo de 1 hora Actinomicina D 0,5 mg (1 ampolla) i.v. en bolo.
Día 8: Vincristina 1 mg/m ² i.v. en bolo. Ciclofosfamida 600 mg/m ² i.v. Ciclo: días 1 – 2 – 8 c/14 días.

Control durante QT

- hCG, Hemograma con plaquetas, Creatinina, y hepatograma semanales.

Se debe mantener densidad de dosis. Si es necesario se debe recurrir a profilaxis de factores estimulantes de colonias luego del primer episodio de neutropenia.

La QTP debe continuarse hasta obtener dosajes negativos, seguida de consolidación por 3 ciclos.

Radioterapia

2000 cgy en hígado y 3000 cgy en cerebro pueden ser utilizados junto con la QTP para intentar mitigar las hemorragias. La dosis es hemostática, no terapéutica.

La vigilancia con subunidad hCG es de 1 semanal durante 3 semanas, luego cada 15 días por 3 meses y mensual hasta completar 2 años. Posteriormente se solicita hCG c/6 meses durante etapa fértil (para no perder contacto con la paciente frente a un nuevo embarazo).

Se evaluará por medio de estudios complementarios (TAC, ecografía TV, etc.) los sitios donde hubo metástasis al finalizar el control quincenal (3 meses). Se considera que las imágenes pueden permanecer durante muchos meses sin relevancia clínica, salvo que aumente el marcador tumoral.

Se autoriza pasados los 2 años; no se ha visto incrementada la incidencia de malformaciones o complicaciones médicas del embarazo.

Ultra alto riesgo (≥ 13)

Deben ser tratadas de inicio con una modificación del esquema EMA/CO, (EMA/PE, EMA/CE). Centros de referencia inician el tratamiento con EMA/CO y utilizan el esquema EMA/ PE one day como segunda línea frente a farmacorresistencia.

Esquema en Ultra alto riesgo

Día 1:

Etopósido 100 mg/m² i.v. Infusión de 1 hora (500 cm³ sol. fisiológica)

Metotrexato 300 mg/m² i.v. Infusión de 24 horas (1000 cm³ sol. fisiológica).

Actinomicina D 0,5 mg (1 ampolla) i.v. en bolo.

Día 2:

Leucovorina v.o. 15 mg (1 comprimido) 24 horas después del inicio del goteo de metotrexato y se continúa con 1 comprimido cada 12 h (4 tomas totales).

Día 8:

Etopósido 150 mg/m² i.v. goteo de 1 h.

Cisplatino 75 mg/m² i.v. goteo de 12 h.

Seguimiento y manejo de la toxicidad, igual que con EMA/CO. Pero en este esquema debe realizarse en todos los casos con factores estimulantes de colonias profiláctico desde el inicio a los días 4^o, 5^o y 6^o, 10^o y 11^o del ciclo.

A pesar de la efectividad de los tratamientos, en alrededor del 10-30% de los casos no se logrará alcanzar la remisión de la enfermedad con el esquema primario de poliquimioterapia, o bien se producirán recurrencias

Las pacientes con indicación de terapias de salvataje presentan gran riesgo de morbilidad y mortalidad por el tratamiento.

Es fundamental el manejo adecuado de inicio y así esta situación sería evitable.

Esquemas de Salvataje

EMA/ PE one day (Etopósido, Metotrexato, Actinomicina, Etopósido, Cisplatino)

Día 1-8 cada 14 días

Día 1: Etopósido 100 mg/m² EV en goteo de 1 hora.

Metotrexato 300 mg/m² EV en goteo de 12 hs.

Actinomicina D 0,5 mg (1 ampolla) EV en bolo.

Día 2: Leucovorina VO 15 mg (1 comprimido) 24 hs después del inicio del goteo de Metotrexato y continua con 1 comprimido cada 12 hs. (4 tomas totales).

Día 8: Etopósido 150 mg/m² EV goteo de 1 hora. Cisplatino 75 mg/m² EV goteo de 12 hs.

Este esquema debe realizarse en todos los casos con factores estimulantes de colonias desde el inicio los días 4, 5 y 6, 10 y 11 del ciclo.

TP/TE

Día 1

Dexametasona 20 mg oral (12 hs antes paclitaxel)

Dexamethasone 20 mg oral (6 hs antes paclitaxel)

Paclitaxel 135 mg/m² en 3 horas

Cisplatino 60 mg/m² en 3 horas

Día 15

Dexametasona 20 mg oral (12 hs antes paclitaxel)

Dexamethasone 20 mg oral (6 hs antes paclitaxel)

Paclitaxel 135 mg/m² en 3 horas

Etopósido 150 mg/m² en 1 hora

Otros esquemas basados en platino (bep/vip)capecitabina meb ETC

Hay un subgrupo de pacientes con alto riesgo de muerte temprana con el tratamiento: FIGO score \geq 12, metástasis hepáticas o cerebrales, enfermedad pulmonar muy avanzada, largo intervalo desde la última gesta conocida con enf voluminosa o alto riesgo de sangrado cataclísmico.

Esquema

Baja dosis inducción EP:

Etoposido 100 mg/m²

Cisplatino 20 mg/m² día 1 y 2 repetida semanalmente por 2 */3 ciclos y luego el EMA/ PE.

Los autores describen una reducción del riesgo de muerte en pacientes con enfermedad voluminosa

Otras patologías del trofoblasto intermedio

La patología derivada del trofoblasto intermedio comprende entidades muy infrecuentes y con diferente grado de agresividad.

Trofoblasto intermedio

Puede dar origen a cuatro entidades

- Tumor del sitio placentario

- Tumor trofoblástico epitelioides
- Sitio de la implantación exagerado
- Nódulo del sitio placentario

Lesiones neoplásicas con potencial maligno (invasión local y metástasis)

Lesiones no neoplásicas sin potencial maligno (proliferaciones autolimitadas)

Por su agresividad y frecuencia, cabe destacar en este apartado algunos puntos sobre él:

Tumor del sitio placentario (TSP)

Es una entidad rara, distinta al resto de la enfermedad Trofoblástica gestacional, y la diferencia radica en los hallazgos clínicos, laboratorio, en su comportamiento y pronóstico. El tumor está constituido por una población de células mononucleares del trofoblasto intermedio en el, que infiltran miometrio, vasos sanguíneos y canales linfáticos. Como el coriocarcinoma, puede surgir a partir de cualquier evento gestacional (mola, post aborto o embarazo de término).

El síntoma más común es la metrorragia con o sin amenorrea. Raramente debuta con síndrome nefrótico o síntomas metastásicos.

La sospecha clínica se funda en: valores positivos persistentes y relativamente bajos de hCG sérica y por la patología del material del raspado o de resección de foco, que no responde al tratamiento.

La patología es clave y expresa la presencia lactógeno placentario.

En cuanto al laboratorio, a diferencia de las otras entidades que conforman la ETG, el dosaje de hCG suele ser <500 mIU/ml, y además su concentración no se correlaciona con la masa tumoral total.

La evaluación de la extensión debe realizarse con TC cerebro, tórax, abdomen y pelvis. Al momento del diagnóstico, el porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica, según las estadísticas analizadas, se encuentra entre el 10 y el 50%, y el volumen tumoral se correlaciona con este hallazgo.

La cirugía primaria (histerectomía) continúa siendo el tratamiento estándar para la enfermedad limitada al útero, y la cirugía citoreductora asociada a QTP, para la enfermedad diseminada.

Cuando la QTP está indicada, el esquema con mejor tasa de respuesta es el EMA-PE (ver arriba).

El rol de las QTP adyuvante después de la histerectomía en los estadios I es discutible, ya que no es fácil predecir la agresividad tumoral. La recurrencia se da en alrededor del 40% de los casos.

Además del seguimiento con hCG, se ha demostrado la utilidad de la RNM para la detección de recurrencia pelviana. Este es el sitio más frecuentemente de recidiva.

Los 2 factores que se utilizan para la indicación de QTP adyuvante, surgen dos indicadores pronósticos de relevancia (intervalo transcurrido desde el evento gestacional mayor de 2 años e índice mitótico >5 mitosis/10 campos en el espécimen de histerectomía).

Ambos son factores pronósticos adversos de recurrencia, desarrollo de metástasis y muerte. Se lo considera una patología diferente a la NTG, por los hallazgos clínicos, bioquímicos en su comportamiento y pronóstico.

Seguimiento con hCG y RMN por el riesgo de recaída local.

Bibliografía

- Lurain MD: "Management of High-Risk Gestational Trophoblastic Disease". J Reprod Med. 1998. 43(1).
- Newlands ES, Bower M, Holden L, Short D, Seckl MJ, Rustin GJS et al.: "Management of Resistant Gestational Trophoblastic Tumors". J Reprod Med. 1998. 43: 111-118.

- Du Beshter, Berkowitz RS, Goldstein DP: "Management of Low-Risk metastatic Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 1991. 36(1).
- Bagshawe KD: "Treatment of High Risk Choriocarcinoma". *J Reprod Med.* 1987. 32: 657.
- Kim SJ; Bae SN; Kim JH et al: "Risk Factors for the prediction of Treatment Failure in Gestational Trophoblastic Tumors Treated with EMA/CO Regimen". *Gynecol Oncol.* 1998 71(2): 247-53
- Newlands ES et al: "Results and toxicity using PE/EMA Schedule in Patients with Gestational Trophoblastic Tumors" *ASCO Proceedings.* 2001:1412
- Surwit, E: "High-Risk metastatic Gestational Trophoblastic Disease". *J Reprod Med.* 1991. 36 (1).
- J. Wang, D. Short, N. J. Sebire, I. Lindsay, E. S. Newlands, P. Schmid, P. M. Savage & M. J. Seckl Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/ etoposide (TP/TE) *Annals of Oncology* 19: 1578–1583, 2008 doi:10.1093/annonc/mdn181 Published online 2 May 2008
- EMA/CO for High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: Good outcomes With Induction Low-Dose Etoposide-Cisplatin and Genetic Analysis Constantine Alifrangis, Roshan Agarwal, Delia Short, Rosemary A. Fisher, Neil J. Sebire, Richard Harvey, Philip M. Savage, and Michael J. Seckl *VOLUME 31 _ NUMBER 2 _ JANUARY 10 2013*
- Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management A Joint Report From the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup Giorgia Mangili, MD, Domenica Lorusso, MD, Jubilee Brown, MD, Jacobus Pfisterer, MD, Leon Massuger, MD, Michelle Vaughan, MD, Hextan Y.S. Ngan, MD, Francois Golfier, MD, Paradan K. Sekharan, MD, Rafael Cortez's Charry, MD, Andres Poveda, MD, Jae-Weon Kim, MD, Yang Xiang, MD, Ross Berkowitz, MD, and Michael J. Seckl, PhD, FRCP (*Int J Gynecol Cancer* 2014;24: S109YS116)
- Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up M. J. Seckl¹, N. J. Sebire, R. A. Fisher, F. Golfier, L. Massuger & C. Sessa, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi39–vi50, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt 345 Published online 1 September 2013
- Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31:280Y286
- Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management A Joint Report From the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup Giorgia Mangili, MD, Domenica Lorusso, MD, Jubilee Brown, MD, Jacobus Pfisterer, MD, Leon Massuger, MD, Michelle Vaughan, MD, Hextan Y.S. Ngan, MD, Francois Golfier, MD, Paradan K. Sekharan, MD, Rafael Cortez Charry, MD, Andres Poveda, MD, Jae-Weon Kim, MD, Yang Xiang, MD, Ross Berkowitz, MD, and Michael J. Seckl, PhD, FRCP (*Int J Gynecol Cancer* 2014;24: S109YS116)
- Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E, Soper JT and Wong LC. Combining the staging system of the international Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for the Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:84-88.
- Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for Gestational Trophoblastic Disease: Description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 11:73-77.
- Benedet JL, Hacker NF. FIGO Committee on Gynecologic Oncology guidelines committee. 2004.
- Ng TY, Wong LC. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2003; 17(6):893-903 (doi:10.1016/S1521-6934(03)00098-1).
- FIGO Oncology Committee FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 77(2002.)285-287
- Garner EIO, Goldstein DP, Felt Mate CM, Berkowitz RS. Gestational Trophoblastic Disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(1):112-122.
- Annie Nga-Ying Cheung. Pathology of gestational trophoblastic diseases. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17(6):849-868 (doi:10.1016/S1521-6934(03)00094-4).
- Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:486-491.
- Ngan HYS, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S. Gestational Trophoblastic Neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 83:175-77.
- Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers cap 7 122-141 http://www.figo.org/docs/staging_booklet.pdf.

- Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management A Joint Report From the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup Giorgia Mangili, MD, Domenica Lorusso, MD, Jubilee Brown, MD, Jacobus Pfisterer, MD, Leon Massuger, MD, Michelle Vaughan, MD, Hextan Y.S. Ngan, MD, Francois Golfier, MD, Paradan K. Sekharan, MD, Rafael Corte's Charry, MD, Andres Poveda, MD, Jae-Weon Kim, MD, Yang Xiang, MD, Ross Berkowitz, MD, and Michael J. Seckl, PhD, FRCP, (Int J Gynecol Cancer 2014;24: S109YS116)
- Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up M. J. Seckl, N. J. Sebire, R. A. Fisher¹, F. Golfier, L. Massuger & C. Sessa, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi39–vi50, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt345 Published online 1 September 2013.

12. Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos

Introducción

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NET) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias originadas en células neuroendocrinas del intestino embrionario. Más frecuentes en la mucosa gástrica y el intestino delgado. Su incidencia se encuentra en aumento (5,25 x 100.000 h / año).

El diagnóstico histológico es mandatorio, acompañado por el apoyo de la inmunohistoquímica con cromogranina A y sinaptofisina. La realización del Ki-67 es obligatoria para clasificar el tumor de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en NET G1 (Ki-67 \leq 2%), NET G2 (Ki-67 3%–20%) y Carcinoma Neuroendocrino mal Diferenciado (NEC G3) (Ki-67 >20%).

Para su estadificación se requiere de imágenes anatómicas (TAC y/o resonancia) y estudios funcionales (octreoscan y PET Galio 68-DOTA, el último con mayor sensibilidad)

Los valores séricos de cromogranina A en plasma son útiles para evaluar respuesta al tratamiento.

Clasificación de la WHO (2010) tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos

WHO 1 Tumores neuroendocrinos (30%) G1, Ki-67 \leq 2%

WHO 2 Tumores neuroendocrinos (35%) G2, Ki-67 3%–20%

WHO 3 Carcinomas neuroendocrinos G3, Ki-67 >20%

Carcinoma neuroendocrino y adenocarcinoma (MANEC)

Se estadifican de acuerdo al TNM de la sociedad europea de tumores neuroendocrinos, debido a la extensión por localización no las incluiremos en estas guías.

Manejo de la enfermedad local / locorregional : Todos los pacientes con NET (tumor neuroendocrino) de intestino delgado deben ser considerados candidatos potenciales a cirugía y deben ser evaluados en un entorno interdisciplinario, incluyendo un cirujano con experiencia. La resección del tumor de intestino delgado y sus ganglios mejora los resultados en estos pacientes. Incluso la resección del tumor primario y sus ganglios regionales, en pacientes con metástasis hepáticas, generalmente se recomienda para evitar el desarrollo de fibrosis mesentérica, obstrucción o isquemia del intestino delgado. Se deben evitar grandes resecciones del intestino delgado.

En pacientes con NET pancreático, las indicaciones para la cirugía dependen del control de los síntomas, el tamaño/ubicación del tumor, la extensión, grado, Ki 67 y presencia de enfermedad metastásica. El tipo de cirugía pancreática está determinado por la ubicación y características del tumor primario (duodenopancreatectomía cefálica, pancreatectomía distal o enucleación). Debe acompañarse de linfadenectomía.

Hay consenso general de no operar a NEC pancreático G3 diseminado, o localmente avanzado, ya que estos tumores tienen una elevada diseminación metastásica al diagnóstico y pronóstico desfavorable. En el caso de los tumores localizados independientemente del grado la resección radical es la indicación.

Manejo de enfermedad avanzada / metastásica (59% al diagnóstico): La cirugía de citorreducción debe ser considerada cuando la enfermedad metastásica es localizada o si se puede reseca \geq 70% de la carga tumoral, principalmente en tumores de baja agresividad, lo

que ayuda a controlar los síntomas endocrinos y locales y podría ayudar a mejorar el tratamiento sistémico.

No existen ensayos clínicos que comparen las terapias locorregionales versus la cirugía paliativa.

La elección del procedimiento ablativo o locorregional hepático seleccionado depende de la experiencia local, el número, tamaño de las lesiones y ubicación de estas. Las opciones incluyen radiofrecuencia (RFA), termoterapia inducida por láser, embolización arterial selectiva con catéter transhepático (TAE), quimioembolización (TACE) y la radioterapia interna selectiva (SIRT). Es importante recordar que la trombosis completa de la vena porta, la mala funcionalidad hepática y la duodenopancreatectomía contraindica la realización de TACE/ TAE por el riesgo de complicaciones. Estas terapias se pueden utilizar en combinación con tratamientos médicos sistémicos.

Tratamiento sistémico: Es importante destacar que no todo paciente con un NET metastásico requiere tratamiento, se sugiere evaluar la tasa de crecimiento del tumor, ya que hay muchos pacientes que se mantienen con enfermedad estable por períodos prolongados. En pacientes con NET funcionantes, el uso de análogos de la somatostatina, es estándar. Se puede agregar interferón alfa para el control de síntomas. Los análogos de somatostatina no sólo ayudan al control de síntomas, sino que también tienen efecto antiproliferativo (PROMID), por lo que incluso se recomienda en NET intestino delgado no funcionantes. Por este motivo, análogos de somatostatina están recomendados como primera línea de tratamiento en NETs G1/G2, funcionantes o no funcionantes. No se recomienda uso de análogos en carcinomas neuroendocrinos G3.

No hay indicación de tratamiento adyuvante con análogos, independientemente del sitio del tumor primario o del riesgo de enfermedad micrometastásica.

Otros tratamientos sistémicos que han demostrado eficacia a la progresión a análogos son: Everolimus, Sunitinib y Pazopanib (no aprobado por ANMAT para este uso).

Terapias targets en NET

Everolimus 10 mg día
Sunitinib 37,5 mg día
Pazopanib 800 mg día (**no aprobado por ANMAT**)

Quimioterapia sistémica: La quimioterapia sistémica está recomendada en NET G1/G2 pancreáticos con metástasis inoperables o en NEC G3 de cualquier sitio. En pacientes con NET G1 de intestino delgado (carcinoides) las tasas de respuesta son muy bajas.

En pacientes con NET (preferentemente intestinal) se recomienda esquemas en base a Estreptozotocina. Otro esquema opcional es la Temozolomida sola o en combinación con Capecitabina.

En los NET metastásicos, principalmente pancreáticos, el valor de Ki-67 se asoció significativamente a la respuesta a la quimioterapia. Pacientes con valores de Ki 67 > 55% tienen mayor respuesta a cisplatino etopósido y si el Ki 67 es <55%, se sugiere Temozolomida/Capecitabina. Como alternativas al cisplatino etopósido son reemplazar el cisplatino por el Carboplatino y el etopósido por Irinotecan.

No existe una terapia de segunda línea estándar para el carcinoma neuroendocrino.

Esquemas de salvataje, con escasa evidencia, son Folfox, Xelox, folfiri, Temozolamida monodroga o combinada con Capecitabina

Esquemas de quimioterapia

NEC:**Cisplatino Etopósido*:**

Cisplatino 80 mg/m² día 1 + Etopósido 100 mg/m² día 1-3 cada 21 días

Cisplatino-Irinotecan*:

Cisplatino 60 mg/m² día 1 + Irinotecan 60 mg/m² día 1, 8 y 15 cada 28 días

NET

Fu + Estreptozotocina + Doxorrubicina (varias opciones de dosis y combinaciones)

Fluorouracilo 400 mg/m² día 1-5 + Estreptozotocina 400 mg/m² día 1-5 + Doxorrubicina 40 mg/m² día 1 cada 28 días

CAPTEM

Temozolomida 150 mg/m² día 10-14 y Capecitabina 1000 mg/m² cada 12 hs, días 1-14 cada 28 días

Temozolamida monodroga

Temozolamida 150-200 mg/m² día 1-5 cada 28 días

otros: Folfox, Xelox, Folfiri (ver colon)

*puede reemplazarse Cisplatino por Carboplatino

Radioterapia dirigida al receptor de péptidos : Existen estudios relevantes respecto a la RTP dirigida a receptores de péptidos (PRRT) en el tratamiento de NET con metástasis hepáticas utilizando DOTATOC o DOTATATE marcado con Itrio 90 y Lutecio 177.

La PRRT se puede considerar tanto en los NET funcionantes como no funcionantes con Octeoscan o PET galio positivo. Se asocia a respuestas objetivas que oscilan entre 20% y 40%, siendo mayor en los pancreáticos que en los de intestino delgado. Este tratamiento cuenta con evidencias que le permitieron obtener la aprobación de la FDA. (aún a la espera de su aprobación en la Argentina).

Bibliografía

- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States, JCO, 2008, vol. 26 (pg. 3063-3072)
- Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Bosman FT, Hruban RH, Theise ND. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system, WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010 Lyon IARC (pg. 13-14)
- Rockall AG, Reznick RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US), Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, vol. 21 (pg. 43-68)
- Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors, Clin Cancer Res, 2010, vol. 16 (pg. 978-985)
- Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, vol. 21 (pg. 87-109)
- Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A, et al. Surgical treatment of gastric, enteric pancreatic endocrine tumors. Part 2. treatment of hepatic metastases, J Chir (Paris), 2005, vol. 142 (pg. 208-219)
- Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors, World J Surg, 2008, vol. 32 (pg. 930-938)
- Obergh K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system, Ann Oncol, 2004, vol. 15 (pg. 966-973)

- Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group, *JCO*, 2009, vol. 27 (pg. 4656-4663)
- Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study, *Lancet*, 2011, vol. 378 (pg. 2005-2012)
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors, *N Engl J Med*, 2011, vol. 364 (pg. 501-513)
- Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozotocin for neuroendocrine tumours, *Br J Cancer*, 2010, vol. 102 (pág. 1106-1112)
- Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas, *Cancer*, 2011, vol. 117 (pg. 268-275)
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival, *J Clin Oncol*, 2008, vol. 26 (pg. 2124-2130)

13. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son patologías infrecuentes (1 caso cada 100.000 personas /año). La edad mediana a la presentación es 65 años, con ligero predominio en hombres y de localización gástrica, con mutaciones somáticas del KIT o PDGFR en la mayoría de los casos. Los GIST pediátricos o con síndromes familiares o por asociación de patologías (tríada de Carney, díada de Carney-Stratakis y Neurofibromatosis tipo 1 NF1) son infrecuentes y habitualmente presentan lesiones primarias múltiples y genotipo wild-type para KIT y PDGFR.

La signo- sintomatología no genera una ventana de oportunidad para detección precoz. En los casos donde por endoscopia hay sospecha de GIST, la discusión acerca de biopsia o resección debe ser en el contexto de una evaluación multidisciplinaria (patólogos, radiólogos, cirujanos, oncólogos, gastroenterólogos).

La metodología diagnóstica para enfermedad localizada y avanzada se centra de acuerdo a la localización del primario mediante estudios endoscópicos, TAC trifásica, Resonancia magnética para GIST rectales y PET/ TC con FDG para casos seleccionados.

El informe histológico de la biopsia con aguja o de la pieza quirúrgica debe incluir la morfología, el recuento mitótico (número de mitosis en un área total de 5 mm²), la inmunohistoquímica del C-KIT, DOG-1, CD34 y el material suficiente para determinar el perfil mutacional del KIT o PDGFR. El análisis mutacional tiene un valor predictivo para la sensibilidad a la terapia dirigida. En casos seleccionados se incluye búsqueda por inmunohistoquímica de la succinato deshidrogenasa (SDHB).

EL estadio se establece en base a TNM 8^a edición, que incorpora los principales factores pronósticos en GIST, la tasa mitótica, el tamaño del tumor y el sitio del tumor (los GIST gástricos tienen un mejor pronóstico que del intestino delgado o rectal) incluyendo a la ruptura tumoral considera un factor de riesgo adverso. Aunque el estado mutacional no se ha incorporado en ninguna clasificación de riesgo, debe realizarse ya que condiciona el tratamiento adyuvante y neoadyuvante. Si bien hay diversas clasificaciones de riesgo, AFIP (Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas) es la más utilizada y abarca el recuento mitótico primario, el tamaño del tumor y el sitio del tumor

Estadificación TNM 8 edición GIST

Tumor primario (T)

TX no evaluable

T0 sin evidencia de tumor primario

T1 tumor primario ≤2 cm

T2 Tumor primario de >2 y ≤5 cm

T3 Tumor >5 cm y ≤10 cm

T4 Tumor >10 cm

Nódulos linfáticos (N)

N0 sin adenopatías

N1 con adenopatías

Metástasis a distancia (M)

M0 sin metástasis a distancia

M1 con metástasis a distancia

Tasa Mitótica

Baja ≤ 5 mitosis por cada 5 mm²
Alta > 5 mitosis por cada 5 mm²

Grupos de estadificación GIST

GIST gástrico y omental

IA: T1-2 N0 M0 recuento mitótico bajo

IB: T3 N0 M0 recuento mitótico bajo

II: T1-2 N0 M0 recuento mitótico alto

T4 N0 M0 recuento mitótico bajo

IIIA: T3 N0 M0 recuento mitótico alto

IIIB: T4 N0 M0 recuento mitótico alto

IV: cualquier T N1 M0 cualquier recuento mitótico o cualquier T cualquier N M1 cualquier recuento mitótico.

GIST intestino delgado, esófago, colorrectal, mesentérico y peritoneal

I: T1-2 N0 M0 recuento mitótico bajo

II: T3 N0 M0 recuento mitótico bajo

IIIA: T1 N0 M0 recuento mitótico alto o T4 N0 M0 recuento mitótico bajo

IIIB: T2-4 N0 M0 recuento mitótico alto

IV: cualquier T N1 cualquier recuento mitótico o cualquier T N1-0 M1 cualquier recuento mitótico

Cirugía: El tratamiento estándar de los GIST localizados es la resección quirúrgica completa de la lesión (R0), en manos de equipos entrenados tanto en cirugías abiertas o laparoscópicas, evitando linfadenectomías, previniendo el riesgo de ruptura tumoral y considerando las resecciones multiviscerales en el caso de tumores localizados que lo requieran.

En el caso de resecciones con márgenes comprometidos en forma microscópica (R1), la re-operación debe ser considerada en centros de referencia. Si los márgenes fueron macroscópicamente comprometidos (R2), la re-operación es mandatoria, considerando también la posibilidad de realizar tratamientos pre o post-operatorios (ver Neoadyuvancia y adyuvancia). Las cirugías mutilantes deben ser planteadas en un contexto multidisciplinario con el paciente.

Con intención de preservar función y órgano, en localizaciones específicas como recto bajo, ano, esófago, duodeno, se debe considerar la opción de iniciar tratamiento sistémico, previa corroboración histológica. La duración del tratamiento neoadyuvante está establecida entre los 4-10 meses con imatinib 400 u 800 mg por día, dependiendo el estado mutacional.

Adyuvancia: Considerando las poblaciones de riesgo, el tratamiento adyuvante con imatinib durante 3 años se asoció con mayor supervivencia libre de recurrencias y global.

En pacientes considerados de bajo riesgo o con mutaciones resistentes a imatinib como la D842V del PDGFR o aquellos GIST WT, con ausencia de SDHB o NF1, se desaconseja la terapia adyuvante.

En pacientes de riesgo intermedio, la discusión multidisciplinaria y con el paciente puede sostener el plan de imatinib adyuvante entre 1 a 3 años. Se plantea proponer la dosis de 800 mg de imatinib para las mutaciones del exón 9 del KIT. No hay otro fármaco aprobado en adyuvancia para GIST.

Esquemas aceptados para adyuvancia o neoadyuvancia

Esquemas adyuvancia

Imatinib 400 mg por día 1 año
Imatinib 400 mg por día 2 años
Imatinib 400 mg por día 3 años

Esquemas aceptados para neoadyuvancia

Imatinib 400 mg por día 4-10 meses
(considerar 800 mg por día en el caso de mutación del exón 9 del KIT)

Consideraciones generales en GIST metastásicos: Los sitios de mayor recurrencia son el hígado y el peritoneo. El criterio curativo en el escenario de metástasis a distancia o recurrencia local en GIST se apoya en la cirugía completa y tratamiento sistémico, pero el patrón oligometastásico es infrecuente. Aplican a este escenario, los procedimientos locales ablativos en el caso de considerar la cirugía como una maniobra de alto riesgo, acorde al estado del paciente o sus comorbilidades. La opción de radioterapia puede considerarse en el contexto de paliación de síntomas específicos como dolor óseo o enfermedad cerebral (patrones metastásicos infrecuentes).

El imatinib es el tratamiento estándar para la enfermedad inoperable, así como para pacientes tratados previamente con imatinib adyuvante que no recayeron durante dicha terapia. Asimismo, debe indicarse imatinib en pacientes con resección de enfermedad. La dosis estándar es de 400 mg diarios exceptuando aquellos pacientes que presentan tumores con mutación del exón 9 del gen KIT, que requieren 800 mg por día. En pacientes con mutaciones del PDGFRA D842V, deficientes de la SHDB o WT, el beneficio con imatinib es escaso, recomendándose la participación en estudios clínicos.

El tratamiento con imatinib es continuo e indefinido, adaptando tiempos y dosis a las toxicidades. Se debe hacer hincapié en la adherencia de la medicación alertando las interacciones medicamentosas.

En el caso de progresión tumoral con imatinib 400 mg, una opción es el incremento de la dosis a 800 mg diarios o bien el paso a una segunda línea de tratamiento con sunitinib 50 mg por día, 4 semanas de continuo y 2 de descanso o bien 37.5 mg día en forma continua. La tercera línea es el regorafenib 160 mg diarios durante 3 de cada 4 semanas. No hay en la actualidad aprobación de un fármaco en cuarta línea, pero hay evidencias de control de enfermedad con la reexposición a alguno de los fármacos ya recibidos. Es recomendable La participación en estudios clínicos durante la etapa metastásica.

Esquemas utilizados en enfermedad metastásica

Primera línea

Imatinib 400 mg por día
Imatinib 800 mg por día en el caso de mutación del exón 9 del KIT

Otras líneas

Escalar imatinib a 800 mg en el caso de progresión a 400 mg
Sunitinib 50 mg 4 on 2 off o Sunitinib 37.5 mg continuo
Regorafenib 160 mg 3 on 1 off

Bibliografía

- Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the pre imatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–829.
- Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 165–170.
- Ohtani H, Maeda K, Noda E et al. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res* 2013; 33: 5031–5041.
- Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2937–2943.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70–83.
- Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 602–609.
- Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247–1253.
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302.