MOC

Manual de Oncología Clínica de Brasil

2010

Editores
Antonio Carlos Buzaid
Fernando Cotait Maluf
Caio M. Rocha Lima

Colaboradores
Jaime G. de la Garza S.
Jose Luis Aguilar P.
Paula Juarez S.

dēndrix

www.rinconmedico.org

Índice

Cáncer de Mama 27
1 . Mama. Tratamiento Adyuvante 28
ESTADIFICACIÓN AJCC 2002 28
Clasificación TNM simplificada 35
COMO ESTADIFICAR 36
TRATAMIENTO LOCAL 41
Cirugía 41
Radioterapia 42
TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO 43
Consideraciones generales 43
Función del Oncotype DX en la selección del tratamiento 48
Orientación Dietética después del Diagnóstico de Cáncer de Mama 55
Quimioterapia 58
Cáncer de Mama HER-2 negativo 65
Cáncer de mama positivo para HER-2 con T > 1 cm o N+ 88
Hormonoterapia 108
TIPOS HISTOLÓGICOS ESPECIALES 143
2 . Mama. Enfermedad Localmente Avanzada 148
ESTADIFICACIÓN AJCC 148
COMO ESTADIFICAR 148
TRATAMIENTO 151
Consideraciones generales 151
Tumores HER-2 positivos 159
Tumores HER-2 negativos 168
Pacientes muy mayores y con tumor receptor hormonal positivo 179
Situaciones especiales 186
3 . Mama. Enfermedad Metastásica 193
COMO ESTADIFICAR 193
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA 198
Factores que influencian la selección del tratamiento 198
Pacientes con metástasis predominantemente

viscerales y/o enfermedad agresiva sintomática 202
Pacientes con metástasis predominantemente óseas, partes blandas y/o enfermedad indolente 229
TRATAMIENTO DE SEGUNDA O TERCERA LÍNEA 254
Tumores HER-2 positivos 254
Tumores HER-2 negativos 266
Cáncer de Pulmón 284
4 . Pulmón. Células No Pequeñas 285
ESTADIFICACIÓN (AJCC, 2010) 285
Clasificación TNM simplificada 288
COMO ESTADIFICAR 289
TRATAMIENTO ADYUVANTE 297
Estadio patológico IA 297
Estadio patológico IB y II (sin comprometimiento ganglionar) 297
Estadios patológicos II (N1+)a IIIA 300
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA 310
Estadios clínicos “N2 voluminoso”, N3, o “T4 invasivo” 310
Estadio IV 317
TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO 344
TRATAMIENTO DE SEGUNDA O TERCERA LÍNEA 351
5 . Pulmón. Células Pequeñas 363
ESTADIFICACIÓN (VALCSG*) 363
Enfermedad limitada 363
Enfermedad extensa 364
COMO ESTADIFICAR 366
TRATAMIENTO 368
Enfermedad limitada 368
Enfermedad extensa 378
REGÍMENES DE RESCATE 387
Consideraciones generales 387
Agentes aislados 390
Combinaciones quimioterapéuticas 393
Cáncer Gastrointestinal 397
6 . Esófago 398
ESTADIFICACIÓN AJCC, 2002 398

COMO ESTADIFICAR 403
TRATAMIENTO 407
Estadios 0 y I (T1a) 407
Estadio I (>T1a) 409
Estadios IIA, IIB, III y IVA 416
Estadio IVB 429
SITUACIONES ESPECIALES 432
Paliación de la disfagia 432
Margen de resección positiva 436
Fístula traqueoesofágica 437
Recurrencia local 438
SEGUIMIENTO 439
7 . Estómago 441
ESTADIFICACIÓN AJCC, 2002 441
Clasificación (TNM) 442
COMO ESTADIFICAR 444
TRATAMIENTO 449
Estadio Patológico TisN0M0 449
Estadio Clínico o Patológico T1N0M0 450
Estadio Clínico cT2-4 o cN+M0 453
Estadio Patológico pT2b-4N0 o qqTpN+M0 455
Estadio clínico cT4 o N3M0 (aparentemente irresecable) 464
Estadio Clínico M1 466
SITUACIONES ESPECIALES 477
Enfermedad residual o irresecable post gastrectomía 477
Recurrencia 478
Carcinomatosis peritoneal 480
Tumor de Krukenberg 481
8 . Intestino Delgado 483
ESTADIFICACIÓN TNM DEL AJCC (2002) 483
COMO ESTADIFICAR 485
TRATAMIENTO 489
Estadios I y II 489
Estadio III 490
Tumor irresecable o estadio IV 492
9 . Recto 497

ESTADIFICACIÓN 497
COMO ESTADIFICAR 499
TRATAMIENTO INICIAL 502
Consideraciones generales 502
Tumores de riesgo bajo (T1-2N0) 503
Estadios II y III (T3N0 o T1-4N1-2) 509
Estadio IV 522
TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA LOCAL 524
SEGUIMIENTO 527
10 . Colon 528
ESTADIFICACIÓN 528
Clasificación (TNM) 529
COMO ESTADIFICAR 531
TRATAMIENTO 533
Estadios 0 y I 533
Estadio II 533
Estadio III 542
Estadio IV 549
Regímenes quimioterapéuticos de rescate 583
SITUACIONES ESPECIALES 591
Deficiencia de DPD 591
Metástasis hepáticas y pulmonares 593
Recurrencia locorregional 594
CEA en elevación, sin enfermedad detectable por métodos convencionales 596
Carcinomatosis peritoneal exclusiva 598
SEGUIMIENTO SUGERIDO* 601
11 . Páncreas Exocrino..... 605
ESTADIFICACIÓN AJCC, 2002 605
Clasificación por estadios, simplificado 606
COMO ESTADIFICAR 607
TRATAMIENTO 614
Enfermedad clínicamente resecable (T1-3N0-1M0) 614
Enfermedad clínicamente irresecable (T3-4N0-1M0) 625
Estadio IV 628
SEGUIMIENTO 637
12 . Ano 639

DESCRIPCIÓN 639
ESTADIFICACIÓN (AJCC, 2002) 640
Clasificación (TNM) 642
COMO ESTADIFICAR 642
TRATAMIENTO INICIAL 644
Lesión superficial (Tis-1 N0) 645
Lesión T2- 4N0 o N+ 646
Metástasis a distancia (M1) 657
Enfermedad residual mínima después del tratamiento inicial 659
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE 660
Canal anal 660
Metástasis inguinal metacrónica aislada 663
Seguimiento 664
13 . Hepatocarcinoma 665
ESTADIFICACIÓN AJCC, 2002 665
Clasificación (TNM) 666
COMO ESTADIFICAR 667
EVALUACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE 671
TRATAMIENTO 676
Consideraciones generales 676
Pacientes operables, enfermedad resecable (BCLC 0 y A) 681
Pacientes inoperables, enfermedad localizada (BCLC A) 688
Pacientes operables, enfermedad irresecable (BCLC B) 691
Pacientes inoperables, enfermedad irresecable, trombosis de vena porta o enfermedad metastásica (BCLC C) 697
Child-Pugh C (BCLC D) 704
SEGUIMIENTO DE PACIENTES DE RIESGO 706
14 . Vías Biliares 707
CONSIDERACIONES GENERALES 707
ESTADIFICACIÓN AJCC 2002 709
Carcinoma de vesícula biliar 709
Colangiocarcinoma intrahepático 710
Colangiocarcinoma extrahepático 712

Ampolla de Vater 713
DIAGNÓSTICO 714
COMO ESTADIFICAR 718
TRATAMIENTO 722
Carcinoma de vesícula biliar 722
Colangiocarcinoma intrahepático 729
Colangiocarcinoma hilar 732
Colangiocarcinoma distal 735
Ampolla de Vater 739
Enfermedad metastásica o irresecable 741
Cáncer Ginecológico 749
15 . Ovario. Epitelial 750
ESTADIFICACIÓN (FIGO) 750
Como Estadificar 753
TRATAMIENTO INICIAL 755
Estadio patológico I 755
Estadios II a IV 761
TRATAMIENTO DE RESCATE 778
Enfermedad sensible al platino (intervalo del último tratamiento a base de platino > 6 meses) 779
Enfermedad refractaria o resistente al platino (intervalo del último tratamiento a base de platino ≤ 6 meses) 792
16 . Ovario. Tumores Germinales 803
ESTADIFICACIÓN (FIGO) 803
COMO ESTADIFICAR 805
ESTADIOS PATOLÓGICOS I A IV 810
Tratamiento adyuvante sistémico 810
Laparatomía de second-look 816
Seguimiento 817
ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECURRENTE 819
Consideraciones generales 819
Enfermedad sensible al platino 820
Enfermedad resistente al platino 822
Cirugía de rescate 826
17 . Ovario. Cordón Sexual 828
ESTADIFICACIÓN (FIGO) 828

COMO ESTADIFICAR 828
ESTADIOS PATOLÓGICOS IA (ALTO RIESGO) A IV 831
Tratamiento adyuvante sistémico 831
Seguimiento 834
ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECURRENTE 836
18 . Carcinomas Uterinos 841
ESTADIFICACIÓN (FIGO) 841
COMO ESTADIFICAR 843
TRATAMIENTO 844
Estadio patológico I de riesgo bajo y riesgo intermedio (no seroso papilífero y no células claras) 845
Estadio patológico I de riesgo alto y estadio patológico II (no seroso papilífero y no células claras) ... 850
Estadio patológico I e II (excepto IA sin enfermedad redisual en la pieza de histerectomía seroso papilífera o células claras) 856
Estadio patológico III 863
Estadio clínico III y IVA 867
Estadio clínico IVB 870
SEGUIMIENTO 880
19 . Sarcomas Uterinos 883
ESTADIFICACIÓN, 2009 [INT J GYNAECOL OBSTET 104:177, 2009] 883
Carcinosarcomas (también llamados tumores müllerianos mixtos malignos) 883
Leiomiosarcomas 884
Sarcomas Estromales Endometriales y Adenosarcomas 885
CONSIDERACIONES GENERALES 886
COMO ESTADIFICAR 889
TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PRECOZ 891
Sarcomas de bajo grado 891
Sarcomas de alto grado 901
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA O RECURRENTE\s 908
Leiomiosarcoma 908
Carcinosarcoma 912
Sarcoma estromal endometrial 916

Sarcomas indiferenciados y Sarcoma Estromal endometrial Refractario a las Hormonas 920
20 . Cuello Uterino..... 924
ESTADIFICACIÓN (FIGO) 924
COMO ESTADIFICAR 926
CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE RIESGO 930
TRATAMIENTO 932
Estadio clínico IA1 932
Estadios clínicos IA2 y IB1 935
Estadios clínicos IB2 y IIA 940
Estadios patológicos IA2 e IB de riesgo bajo 942
Estadio patológico IB de riesgo intermedio 943
Estadio patológico IB de alto riesgo y IIB 947
Estadios clínicos IIB, III y IVA 950
Estadio IVB o recurrencia 958
21 . Enfermedad Trofoblástica Gestacional 976
DESCRIPCIÓN 976
COMO ESTADIFICAR 979
ESTADIFICACIÓN DE ACUERDO CON LA FIGO E ÍNDICE PRONÓSTICO DE ACUERDO CON LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 982
Tabla de Factores Pronósticos de Acuerdo con la OMS... 983
TRATAMIENTO INICIAL 985
Mola hidatiforme..... 985
Mola invasiva..... 989
Neoplasia de Sitio Placentario 990
Coriocarcinoma no metastásico (estadio I)..... 994
Coriocarcinoma de bajo riesgo en estadios II y III 998
Coriocarcinoma de alto riesgo en los estadios II y III o todas las pacientes en estadio IV (excepto aquellas con comprometimiento del sistema nervioso central).. 1.002
Coriocarcinoma en estadio IV con comprometimiento del sistema nervioso central 1.006
TERAPIAS DE RESGATE 1.009
Pacientes resistentes al metotrexato o a la actinomicina-D 1.009
Pacientes resistentes a EMA-CO 1.012
SEGUIMIENTO 1.015

22 . Vulva 1.018
ESTADIFICACIÓN (FIGO) 1.018
COMO ESTADIFICAR 1.020
TRATAMIENTO INICIAL 1.023
Estadio clínico IA 1.023
Estadio Clínico IB 1.024
Estadio clínico II 1.031
Estadios clínicos III e IVA 1.036
Estadio clínico IVB 1.040
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE ... 1.042
Recurrencia local en área no irradiada 1.042
Recurrencia local en el área irradiada 1.043
Cáncer Geniturinario 1.045
23 . Tumores de Células Germinales del Testículo 1.046
HISTOLOGÍA (OMS, 1994) 1.046
CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA (IGCCCG*, 1997) 1.047
Riesgo bajo 1.047
Riesgo intermedio 1.048
Riesgo alto 1.049
COMO ESTADIFICAR 1.049
TRATAMIENTO DEL TUMOR NO SEMINOMATOSO 1.051
Estadio clínico I 1.051
Estadio patológico I (marcadores tumorales normales) 1.058
Estadio clínico II 1.059
Estadio patológico II 1.066
Estadio clínico III 1.068
Tratamiento de la recurrencia tumoral 1.078
Situaciones Especiales 1.085
SEMINOMA 1.095
Estadio clínico I 1.095
Estadio clínico II 1.100
Estadio clínico III 1.105
TRATAMIENTO PALIATIVO 1.107
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA 1.108
Regímenes de primera o segunda línea 1.108

Regímenes primariamente paliativos 1.110
NEOPLASIA GERMINAL INTRATUBULAR (NIT) 1.114
Consideraciones Generales 1.114
Tratamiento 1.116
24 . Vejiga..... 1.118
ESTADIFICACIÓN 1.118
Clasificación (TNM) 1.119
COMO ESTADIFICAR 1.119
TRATAMIENTO 1.122
Estadios clínicos 0 y I 1.122
Estadios clínicos II a IV (T2-4 y/o N+ y M0) 1.125
Estadio patológico II (T2N0M0) sin invasión linfovascular y márgenes quirúrgicos libres 1.131
Estadios patológicos II (con invasión linfovascular y/o margen quirúrgica comprometida) a IV (≥ T3a y/o N+) 1.133
Seguimiento 1.144
Estadio IV 1.145
Quimioterapia de rescate 1.151
Cirugía de rescate 1.154
25 . Riñón 1.157
ESTADIFICACIÓN (AJCC 2002) 1.157
Clasificación (TNM) 1.158
COMO ESTADIFICAR 1.159
Estadio I, II y III 1.159
Estadio IV 1.160
TRATAMIENTO 1.162
Estadio IV 1.164
26 . Próstata. Enfermedad Localizada y Recurrencia Bioquímica después del Tratamiento Local..... 1.194
ESTADIFICACIÓN 1.194
Clasificación (TNM) 1.196
TRATAMIENTO INICIAL DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA 1.197
Definición y estadificación 1.197
Tratamiento 1.205
RECURRENCIA BIOQUÍMICA DESPUÉS DE LA

PROSTATECTOMÍA RADICAL 1.232
Definición y estadificación 1.232
Tratamiento 1.236
RECURRENCIA BIOQUÍMICA DESPUES DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA 1.247
Definición y estadificación 1.247
Tratamiento 1.248
27 . Próstata. Enfermedad Metastásica Dependiente de Andrógenos 1.258
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CLÍNICA METASTÁSICA 1.258
Tratamiento de primera línea 1.258
Manejo de los efectos colaterales 1.269
Otros efectos colaterales 1.281
Tratamiento alternativo SIN supresión de los niveles de testosterona 1.284
Tratamiento de segunda línea 1.290
28 . Próstata. Enfermedad Metastásica Independiente de Andrógenos..... 1.300
REGÍMENES DE PRIMERA LÍNEA 1.300
REGÍMENES DESPUES DEL DOCETAXEL EN LA PRIMERA LÍNEA 1.308
TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES 1.312
Indicación de radioterapia localizada 1.312
Indicación de radioisótopo 1.313
Histología neuroendocrina y/o células pequeñas 1.314
29 . Pene..... 1.317
ESTADIFICACIÓN (AJCC 2002) 1.317
Clasificación (TNM) 1.319
COMO ESTADIFICAR 1.319
CONDUCTA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO 1.321
Estadios clínicos 0 (Tis y Ta) y I (T1 de grado bajo) ... 1.321
Estadio clinico I (T1 de grado alto), II y III con N clínicamente negativo 1.322
Estadios II y III con ganglio linfático clínicamente positivo 1.327
Estadio clínico IV (sin metástasis a distancia) 1.329

Estadio clínico IV (con metástasis a distancia) 1.334
Neoplasias Hematológicas 1.336
30 . Leucemias Agudas 1.337
COMO DIAGNOSTICAR 1.340
TRATAMIENTO 1.343
Terapia de soporte 1.344
Leucemia mieloide aguda (excepto M3) sin tratamiento previo 1.346
Leucemia mieloide aguda (excepto M3) recurrente ... 1.354
Leucemia mieloide aguda promielocítica (M3) sin tratamiento previo 1.357
Leucemia mieloide aguda promielocítica (M3) recurrente o refractaria 1.362
Leucemia linfoide aguda 1.367
Leucemia linfoide aguda con positividad para Ph/Bcr-Abl 1.377
31 . Leucemias Crónicas..... 1.380
CLASIFICACIÓN 1.380
LEUCEMIA MIEOLOIDE CRÓNICA 1.381
Estadificación: European Leukemia Net 1.381
Tratamiento de las fases avanzadas: acelerada y blástica 1.401
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA 1.407
Diagnóstico 1.407
Estadificación: sistema de Rai modificado 1.408
Tratamiento inicial 1.410
Tratamiento después de FCR 1.418
Tratamiento del Síndrome de Richter 1.426
LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA CRÓNICA DE CÉLULAS B. 1.428
Tratamiento 1.428
TRICOLEUCEMIA (HAIRY CELL LEUKEMIA) 1.430
Tratamiento inicial 1.430
Tratamiento de casos refractarios y después de la recurrencia 1.434
Tratamiento de Tricoleucemia – forma variante 1.435
LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA CRÓNICA DE CÉLULAS T. 1.436
Tratamiento 1.436
Leucemia de linfocitos grandes granulares 1.439

Tratamiento de las formas indolentes (células T o NK) ... 1.440
Tratamiento de las formas agresivas (células T o NK) ... 1.443
32 . Mieloma Múltiple ... 1.447
ESTADIFICACIÓN (DURIE & SALMON) ... 1.447
ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL [J CLIN ONCOL 23:3412, 2005] ... 1.448
COMO ESTADIFICAR ... 1.449
TRATAMIENTO INICIAL ... 1.451
Pacientes asintomáticos en estadio I ... 1.451
Pacientes con enfermedad agresiva o alteraciones cariotípicas de pronóstico malo ... 1.461
Tratamiento de mantenimiento después del TMO autólogo ... 1.465
TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA ... 1.468
Recurrencia después del transplante autólogo de médula ósea ... 1.468
TRATAMIENTO DEL PLASMOCITOMA ÓSEO SOLITARIO ... 1.472
TRATAMIENTO DEL PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR SOLITARIO ... 1.474
SITUACIONES ESPECIALES ... 1.475
Anticoagulación ... 1.475
Hiperviscosidad ... 1.477
Hipercalcemia ... 1.478
Anemia e infecciones ... 1.479
Insuficiencia renal ... 1.480
Desarrollo de fracturas y compresión de la médula espinal ... 1.482
33 . Linfoma de Hodgkin ... 1.484
CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA (OMS) ... 1.484
ESTADIFICACIÓN (ANN ARBOR Y AJCC) ... 1.485
COMO ESTADIFICAR ... 1.486
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INICIAL ... 1.489
Estadio clínico IA ... 1.490
Estadios clínicos IB y IIA ... 1.492
Estadios clínicos IIBy IIIA ... 1.495
Estadios clínicos IIIB y IV ... 1.498
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD REFRACTARIA O

RECURRENTE 1.504
Recurrencia después de radioterapia solamente 1.504
Recurrencia después de la quimioterapia 1.505
34 . Linfomas No Hodgkin. Grado Bajo 1.515
CLASIFICACIÓN 1.515
COMO ESTADIFICAR 1.516
ESTADIFICACIÓN (ANN ARBOR, SIMPLIFICADO) 1.517
ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA EL LINFOMA FOLICULAR (FLIPI) 1.518
TRATAMIENTO 1.519
Enfermedad localizada (estadios I y II) 1.519
Enfermedad avanzada (estadios III y IV) 1.521
35 . Linfomas No Hodgkin. Grados Intermedio y Alto 1.539
CLASIFICACIÓN 1.539
COMO ESTADIFICAR 1.540
ESTADIFICACIÓN (ANN ARBOR, SIMPLIFICADO) 1.542
Índice Pronóstico Internacional (IPI) 1.543
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INICIAL 1.544
Linfoma difuso de células grandes 1.544
Linfoma de grandes células B mediastínico 1.555
LINFOMAS RECURRENTES 1.557
Regímenes de rescate 1.560
LINFOMA DE LAS CÉLULAS DEL MANTO 1.562
LINFOMA DE BURKITT 1.567
Riesgo bajo 1.567
Riesgo alto 1.569
36 . Linfoma. Sitios Especiales 1.573
LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL 1.573
Como estadificar 1.573
Tratamiento de los pacientes inmunocompetentes ... 1.578
Tratamiento de pacientes con SIDA 1.589
LINFOMA NO HODGKIN RELACIONADO CON EL SIDA (EXCEPTO DEL SNC) 1.590
Como estadificar 1.590
Tratamiento 1.593

LINFOMA DE ESTÓMAGO 1.597
Como estadificar 1.597
Tratamiento de linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal (MALT) o linfoma de grado bajo.. 1.601
Tratamiento de linfoma de grado alto (linfoma difuso de grandes células del estómago) 1.610
LINFOMA PRIMARIO DE PIEL 1.613
Como estadificar 1.614
Micosis fungoide 1.615
Linfoma cutáneo primario de células B 1.627
Linfoma cutáneo primario de células T 1.632
LINFOMA DE LA TIROIDES 1.637
Como estadificar 1.638
Tratamiento de los estadios IE y IIE 1.639
Tratamiento de los estadios IIIE, IV o recurrencia de los estadios I y II 1.641
Cabeza y Cuello..... 1.643
37 . Carcinoma de Células Escamosas..... 1.644
ESTADIFICACIÓN (AJCC 2002) 1.644
Cavidad nasal y senos paranasales 1.645
Cavidad oral 1.647
Orofaringe 1.647
Laringe (supraglótica) 1.648
Laringe (glótica) 1.649
Laringe (subglótica) 1.650
Hipofaringe 1.650
Clasificación 1.651
COMO ESTADIFICAR 1.652
Estadios I y II 1.652
TRATAMIENTO INICIAL 1.655
Estadios I y II 1.655
Estadios III y IV (enfermedad resecable) 1.660
Estadios III y IVM0 (enfermedad irresecable) 1.679
Estadio IVM1 (metástasis a distancia) 1.682
TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA 1.687
Recurrencia locorregional 1.687
Recurrencia a distancia 1.692

38 . Carcinoma de Nasofaringe..... 1.693
ESTADIFICACIÓN AJCC, 2002 ..... 1.693
Clasificación (TNM) 1.694
COMO ESTADIFICAR 1.695
TRATAMIENTO INICIAL 1.697
Estadios I y II 1.697
Estadios III y IV 1.701
SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO INICIAL 1.708
TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA 1.709
Enfermedad a distancia 1.709
Enfermedad locorregional exclusiva 1.712
39 . Glándula Salivar..... 1.717
ESTADIFICACIÓN (AJCC 2002) 1.717
Clasificación (TNM) 1.718
COMO ESTADIFICAR 1.718
TRATAMIENTO 1.720
Estadios I y II 1.720
Estadios III y IV (resecables) 1.721
Estadio IVM0 (irresecable) 1.724
Estadio IVM1 ..... 1.726
Carcinoma de Sitio Primario Desconocido..... 1.730
40 . Carcinoma de Sitio Primario Desconocido... 1.731
COMO ESTADIFICAR 1.731
CONSIDERACIONES SOBRE LA PATOLOGÍA 1.735
TRATAMIENTO 1.736
Adenocarcinoma sin características especiales 1.737
Carcinomas y adenocarcinomas poco diferenciados e indiferenciados 1.744
Síndrome del Tumor de Células Germinales Extragonadal 1.747
Carcinomas neuroendocrinos 1.750
Carcinomatosis peritoneal en mujeres 1.754
Adenocarcinoma metastásico para ganglios linfáticos axilares en mujeres 1.756
Adenocarcinoma en hombres con elevación del antígeno prostático específico o inmunohistoquímica positiva para PSA 1.760
Adenocarcinoma con caracteres anatomopatológicos y

clínicos sugestivos de neoplasia de colon 1.761
Carcinoma epidermoide metastásico para ganglios cervicales 1.763
Carcinoma epidermoide metastásico para ganglios inguinales 1.766
Gliomas del Adulto 1.769
41 . Gliomas del Adulto 1.770
CLASIFICACIÓN 1.770
TUMORES DE BAJO GRADO 1.771
Astrocitoma, Oligodendroglioma y Oligoastrocitoma ... 1.771
TUMORES DE ALTO GRADO 1.780
Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma Multiforme ... 1.780
OLIGODENDROGLIOMA DE ALTO GRADO (ANAPLÁSICO) 1.800
Melanoma 1.807
42 . Melanoma 1.808
MELANOMA CUTÁNEO 1.808
Estadificación del AJCC, 2009 (simplificado) [J Clin Oncol in press] 1.808
Como estadificar 1.811
Tratamiento de los estadios I a III 1.817
Seguimiento 1.842
Tratamiento del estadio IV 1.846
MELANOMA OCULAR 1.870
Enfermedad localizada en el globo ocular 1.870
Enfermedad avanzada con enfermedad significativa extrahepática 1.874
Sarcomas de Partes Blandas del Adulto 1.877
43 . Sarcomas de Partes Blandas del Adulto (excepto GIST) 1.878
ESTADIFICACIÓN AJCC 2002 ..... 1.878
Clasificación (TNM) 1.879
COMO ESTADIFICAR 1.880
CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES ... 1.884
Sarcoma Pleomórfico 1.885
Liposarcoma 1.886
Mixofibrosarcoma 1.888
Sarcoma sinovial

..... 1.889
Leiomiosarcomas 1.890
Angiosarcomas (hemangio y linfangiosarcomas) 1.890
Neurosarcomas 1.891
Sarcoma epitelioide 1.892
Sarcoma de células claras 1.892
Sarcoma alveolar 1.893
Dermatofibrossarcoma protuberans 1.895
Tumor desmoide 1.895
TRATAMIENTO INICIAL 1.896
Cirugía 1.896
Radioterapia adyuvante 1.901
Quimioterapia adyuvante 1.906
Quimioterapia neoadyuvante 1.912
Seguimiento 1.915
Quimioterapia paliativa para enfermedad metastásica 1.916
Sarcoma Pleomórfico 1.917
Liposarcoma 1.919
Sarcoma Sinovial 1.921
Leiomiosarcomas 1.923
Angiosarcomas 1.928
Dermatofibrosarcoma protuberans 1.931
Tumor desmoide 1.933
Otras histologías 1.939
Regímenes de segunda línea 1.945
44 . Tumor del Estroma del Tracto Gastrointestinal (GIST) 1.952
CONSIDERACIONES GENERALES 1.952
ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO 1.955
COMO ESTADIFICAR 1.959
TRATAMIENTO 1.962
Enfermedad localizada y resecable 1.963
Enfermedad localizada avanzada, ruptura tumoral o metastásica resecada 1.970
Enfermedad metastásica 1.974
Enfermedad recurrente 1.982
Sarcomas Óseos del Adulto..... 1.989

45 . Sarcomas Óseos del Adulto 1.990
ESTADIFICACIÓN TNM 1.990
OSTEOSARCOMA 1.991
Consideraciones generales 1.992
Tipos de osteosarcomas 1.993
Como estadificar (sólo intramedulares) 2.000
Tratamiento 2.002
FIBRO-HISTIOCITOMA MALIGNO (FHM) PRIMARIO DE HUESO 2.024
Consideraciones generales 2.024
Tratamiento 2.025
CONDROSARCOMA 2.028
Consideraciones generales 2.028
TUMORES DE CÉLULAS GIGANTES (TCG) 2.033
Consideraciones generales 2.033
Tratamiento 2.034
TUMORES DE LA FAMILIA DEL SARCOMA DE EWING.. 2.040
Consideraciones generales 2.040
Como estadificar 2.042
Tratamiento 2.044
Tumores Endocrinos 2.057
46 . Tumores Endocrinos 2.058
CÁNCER DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO 2.058
Estadificación del AJCC, 2002 (simplificado) 2.058
Clasificación (TNM simplificado) 2.060
Tratamiento 2.061
CÁNCER DE TIROIDES ANAPLÁSICO 2.069
Estadificación 2.070
Como estadificar 2.071
Tratamiento 2.072
CARCINOMA MEDULAR DE LA TIROIDES 2.078
Estadificación 2.080
Tratamiento 2.081
CARCINOMA DE PARATIROIDES 2.086
Tratamiento 2.088
CARCINOMA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL 2.090
Estadificación 2.093

Tratamiento 2.093
FEOCROMOCITOMA 2.101
Tratamiento 2.103
Mesotelioma 2.109
47 . Mesotelioma 2.110
MESOTELIOMA PLEURAL 2.110
Estadificación (AJCC, 2002) 2.110
Como estadificar 2.114
Tratamiento 2.116
MESOTELIOMA PERITONEAL 2.134
Estadificación 2.134
Como estadificar 2.134
Tratamiento 2.136
Timoma y Carcinoma Tímico 2.144
48 . Timoma y Carcinoma Tímico 2.145
ESTADIFICACIÓN. CLASIFICACIÓN DE MASAOKA (CANCER 48:2485, 1981) 2.145
COMO ESTADIFICAR 2.149
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INICIAL 2.151
Estadio I 2.151
Estadio II 2.153
Estadios III y IVA 2.154
Estadio IVB 2.159
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE ... 2.167
Locorregional (potencialmente resecable) 2.167
Metástasis a distancia 2.169
Tumores Neuroendocrinos 2.171
49 . Tumores Neuroendocrinos 2.172
DEFINICIÓN 2.172
CLASIFICACIÓN 2.173
Referente a las manifestaciones clínicas 2.174
Tumores funcionales 2.175
Referente a la histología (Organización Mundial de la Salud - OMS) 2.178
Referente al sitio de origen embriológico 2.182
COMO ESTADIFICAR 2.183
Investigación hormonal 2.183

Exámenes de imágenes 2.186
TRATAMIENTO 2.190
Tumores o carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados 2.191
Tumor o carcinoma neuroendocrino poco diferenciado (pequeñas células, grandes células o anaplásico) 2.219
Consejos para el Tratamiento del Dolor en el Paciente con Cáncer 2.223
50 . Consejos para el Tratamiento del Dolor en el Paciente con Cáncer 2.224
ETIOLOGIA DEL DOLOR RELACIONADO CON EL CÁNCER 2.224
DOLOR ÓSEO 2.226
DOLOR NEUROPÁTICO 2.230
DOLOR VISCERAL 2.240
OPIOIDES 2.246
PROCEDIMIENTOS INVASIVOS 2.252
Consideraciones generales 2.252
Cordotomía Anterolateral 2.255
Neurólisis Celíaca 2.257
Procedimientos Encefálicos 2.258
Mielotomía Extraleminiscal 2.259
Adenólisis de Hipófisis 2.260
Infusión de medicamentos en el espacio cefalorraquídeo (intratecal) 2.261
Directrices para el Rastreo y Detección Precoz del Cáncer 2.264
51 . Directrices para el Rastreo y Detección Precoz del Cáncer 2.265
MAMA 2.265
CÁNCER DEL CUELLO UTERINO 2.276
COLON Y RECTO 2.281
PRÓSTATA 2.289
PIEL 2.296
PULMÓN 2.297
CAVIDAD ORAL 2.300
TESTÍCULO 2.303

OVARIO 2.304
Guía de Medicamentos 2.307
52 . Guía de Medicamentos 2.308
ÁCIDO FOLÍNICO (LEUCOVORINA) 2.309
ALENTUZUMAB 2.311
ALIZAPRIDA 2.312
ALOPURINOL 2.313
AMIFOSTINA 2.314
ANASTROZOL 2.317
APREPITANT 2.317
ASPARAGINASA 2.318
ATRA (ÁCIDO ALL-TRANSRETINOICO) 2.320
AZACITIDINA 2.322
BENDAMUSTINA 2.323
BEVACIZUMAB 2.324
BICALUTAMIDA 2.327
BLEOMICINA 2.328
BORTEZOMIB 2.330
BUSERELINA 2.332
BUSULFANO 2.332
BUSULFANO INYECTABLE 2.332
BUSULFANO ORAL 2.333
CAPECITABINA 2.334
CARBOPLATINO 2.335
CARMUSTINA 2.337
CETUXIMAB 2.338
CICLOFOSFAMIDA 2.341
CICLOSPORINA 2.342
CIPROTERONA 2.344
CISPLATINO 2.344
CITARABINA 2.347
CLADRIBINA 2.349
CLODRONATO DISÓDICO 2.351
CLORAMBUCILO 2.351
CLORPROMAZINA 2.352
DACARBAZINA 2.353
DACTINOMICINA 2.354

DASATINIB **2.355**
DAUNORUBICINA **2.356**
DAUNORUBICINA LIPOSOMAL **2.357**
DECITABINA **2.358**
DEGARELIX **2.359**
DEXAMETASONA **2.361**
DIETILESTILBESTROL **2.362**
DIFENHIDRAMINA **2.363**
DIMENHIDRINATO **2.364**
DOCETAXEL **2.365**
DOLASETRÓN **2.367**
DOXORUBICINA **2.368**
DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGUILADA **2.370**
DROPERIDOL **2.372**
EPIRUBICINA **2.373**
ERITROPOYETINA **2.375**
ERLOTINIB **2.376**
ESTRAMUSTINA **2.377**
ESTREPTOZOTOCINA **2.379**
ETOPÓSIDO **2.380**
EVEROLIMO **2.381**
EXEMESTANO **2.382**
FILGRASTIM **2.383**
FLOXURIDINA **2.384**
FLUDARABINA **2.385**
FLUOROURACILO **2.387**
FLUTAMIDA **2.389**
FORMESTANO **2.389**
FOTEMUSTINA **2.390**
FULVESTRANTO **2.391**
GEFITINIB **2.393**
GENCITABINA **2.394**
GENTUZUMAB OZOGAMICINA **2.396**
GOSERELINA **2.398**
GRANISETRON **2.399**
HALOPERIDOL **2.399**
HIDROXIUREA **2.400**

IDARUBICINA **2.401**
IFOSFAMIDA **2.402**
IMATINIB **2.404**
INTERFERÓN-ALFA **2.406**
- **Interferón-Alfa 2A** **2.406**
- **Interferón-Alfa 2B** **2.407**

INTERLEUCINA 2 ..... **2.408**
IRINOTECÁN **2.410**
IXABEPILONA **2.413**
LAPATINIB **2.415**
LENALIDOMIDA **2.417**
LENOGRASTIM **2.417**
LETROZOL **2.418**
LEUPROLIDA **2.419**
LOMUSTINA **2.419**
MECLORETAMINA **2.420**
MEGESTROL **2.421**
MELFALAN **2.422**
MERCAPTOPURINA **2.423**
MESNA **2.424**
METOCLOPRAMIDA **2.425**
METOTREXATO **2.426**
MILTEFOSINA **2.428**
MITOMICINA C **2.429**
MITOTANO **2.430**
MITOXANTRONA **2.432**
MOLGRAMOSTIM **2.433**
NAB-PACLITAXEL **2.434**
NILOTINIB **2.435**
NILUTAMIDA **2.436**
NIMOTUZUMAB **2.437**
OCTREÓTIDA **2.438**
ONDANSETRON **2.439**
OPRELVECINA **2.440**
OXALIPLATINO **2.441**
PACLITAXEL **2.442**
PALIFERMINA **2.446**

PALONOSETRON 2.446
PAMIDRONATO 2.447
PANITUMUMAB 2.449
PEGFILGRASTIM 2.451
PEGINTERFERÓN ALFA-2A 2.452
PEMETREXED 2.452
PENTOSTATINA 2.455
PLERIXAFOR 2.456
PREDNISONA 2.457
PROCARBAZINA 2.457
RALTITREXED 2.458
RITUXIMAB 2.459
SORAFENIB 2.461
SUNITINIB 2.463
TALIDOMIDA 2.464
TAMOXIFENO 2.465
TEGAFUR Y URACIL 2.467
TEMOZOLOMIDA 2.467
TENSIROLIMUS 2.469
TENIPÓSIDO 2.470
TIOSULFATO DE SODIO 2.471
TIOTEPA 2.472
TIMOSINA ALPHA 1 ..... 2.473
TIOGUANINA 2.474
TOPOTECÁN 2.475
TRABECTEDINA 2.476
TRASTUZUMAB 2.477
TROPISETRON 2.479
VINBLASTINA 2.479
VINCRISTINA 2.480
VINORELBINA 2.482
VORINOSTAT 2.483
ZOLEDRONATO 2.484

Cáncer de Mama

1 . Mama. Tratamiento Adyuvante

Actualizado el 21/08/09 después de ASCO 2009 y San Antonio 2009

Ricardo Marques, Antonio C. Buzaid, Artur Katz e Ingrid Mayer

C50

ESTADIFICACIÓN AJCC 2002

T1 ≤ 2 cm (**T1mic** – microinvasión ≤ 0,1 cm; **T1a**: > 0,1 cm y ≤ 0,5 cm; **T1b**: > 0,5 cm y ≤ 1 cm; **T1c**: > 1 cm y ≤ 2 cm); **T2**: > 2 cm y ≤ 5 cm; **T3**: > 5 cm; **T4**: cualquier tamaño, con extensión directa a la pared torácica (**T4a**), piel (**T4b**) o ambos (**T4c**); (**T4d**) cáncer

inflamatorio. **N1**: metástasis para ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles; **N2a**: metástasis para ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre ellos y/o a otras estructuras; **N2b**: metástasis clínicamente aparente apenas en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral, en la ausencia de metástasis clínicamente aparente en la cadena axilar; **N3a**: metástasis en ganglios linfáticos de la cadena infraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de la cadena axilar; **N3b**: metástasis clínicamente aparente en la cadena mamaria interna ipsilateral, en la presencia de metástasis clínicamente positiva en la región axilar; **N3c**: metástasis en la cadena supraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de la cadena axilar o mamaria interna. **M1**: metástasis a distancia.

Nota. Con el advenimiento del ganglio centinela, la estadificación definió aún más la categoría pN. Por ejemplo, micrometástasis ganglionar (pN1mi) es definida como metástasis > 0,2 mm, aunque no > 2 mm en su mayor dimensión. La categoría pN0 incluye los casos en que solamente las células tumorales aisladas o pequeños (≤ 0,2 mm) grupos de células tumorales son identificados, en general, sin evidencia de proliferación o reacción del estroma, descrito como N0(i+). El valor prognóstico de esa categoria fue recientemente evaluado de forma retrospectiva en una base de datos de Holanda (estudio MIRROR) que incluyó pacientes sometidas a la técnica del ganglio linfático centinela y con control sistemático del modo de evaluación patológica del ganglio linfático [*N Engl J Med* 361:653, 2009]. Ese estudio

incluyó un subgrupo de pacientes sin tratamiento adyuvante sistémico (permitiendo evaluar el valor pronóstico) y un subgrupo de pacientes con tratamiento adyuvante sistémico (permitiendo evaluar la reducción de riesgo con el tratamiento adyuvante sistémico). La supervivencia libre de enfermedad en 5 años entre las mujeres con células tumorales aisladas o micrometástasis que no recibieron adyuvancia fue significativamente menor en comparación con el grupo de mujeres con ganglios linfáticos negativos y sin tratamiento adyuvante sistémico (76,5 *versus* 85,7%, $P < 0,001$). El pronóstico fue peor tanto para las pacientes con células tumorales aisladas (77,2 *versus* 85,7%, $P < 0,001$) como para aquellas con micrometástasis (75,9 *versus* 85,7%, $P = 0,002$). La supervivencia libre de

enfermedad en 5 años fue similar entre las pacientes con células tumorales aisladas y micrometástasis (77,2 *versus* 75,9%, *P* = 0,77) [*N Engl J Med* 361:653, 2009]. El análisis multivariante que incluyó la disección axilar no alteró los resultados de forma significativa. La supervivencia libre de enfermedad en 5 años entre las mujeres con células tumorales aisladas y micrometástasis sin tratamiento adyuvante fue peor de aquel entre las pacientes con células tumorales aisladas y micrometástasis que recibieron tratamiento adyuvante sistémico (76,5 *versus* 86,2%, *P* < 0,001). Este peor pronóstico ocurrió tanto para las pacientes con células tumorales aisladas (77,2 *versus* 83,0%, *P* = 0,04) como para aquellas con micrometástasis (75,9 *versus* 87,9, *P* < 0,001). Otras series menores también mostraron que pacientes con N(i+)

muestran una evolución más adversa que las pacientes con pN0 [*Cancer* 101: 2509, 2004; *Clin Cancer Res* 12:6696, 2006]. Una nueva serie del *John Wayne Cancer Institute*, la cual fue recientemente reportada, se destaca por incluir 790 pacientes prospectivamente evaluadas por la técnica del ganglio linfático centinela. Después de un seguimiento mediano de 8 años, no se observó diferencia en la supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes con ganglio negativo y aquellas con células tumorales aisladas y micrometástasis (95,8, 97,5 y 92%, respectivamente) [*J Clin Oncol* 27: 4679, 2009]. Entretanto, el tratamiento adyuvante sistémico fue administrado en 91,6% de las pacientes con células tumorales aisladas, en 96% de aquellas con micrometástasis y en 66,1% de las pacientes con ganglio

linfático negativo, no permitiendo, de esta forma, evaluar el pronóstico real del comprometimiento ganglionar. Aunque otras series en la literatura mostraron la evolución que más se aproxima a la de las pacientes con pN0, esos estudios no fueron realizados en la era del ganglio linfático centinela o no mostraron evaluación sistemática de la patología [revisado en *Eur J Surg Oncol* 30:807, 2004 y *Cancer* 103:1581, 2005; *J Clin Oncol* 26:698, 2008]. A pesar de la controversia en la literatura, recomendamos que las pacientes con células tumorales aisladas o micrometástasis consideren el tratamiento adyuvante sistémico basado en el estado hormonal y HER-2. La clasificación patológica de los ganglios linfáticos en la nueva estadificación es muy extensa; para más informaciones, recomendamos

consultar la sexta edición del *AJCC Cancer Staging Manual* (2002).

Clasificación TNM simplificada

I:T1N0M0; **IIA**: T0-1N1M0 o T2N0M0; **IIB**: T2N1M0 o T3N0M0; **IIIA**: T0-2N2M0 o T3N1-2M0; **IIIB**: T4N0-2M0; **IIIC**: qqTN3M0; **IV**: qqTqqNM1.

Nota. En el actual sistema de estadificación, la presencia de ganglio linfático supraclavicular ipsilateral comprobadamente positivo (palpación y biopsia por aguja fina) no se la considera más como enfermedad metastásica, aunque sí como categoría N3 (incluida en el nuevo grupo IIIC). Ese cambio fue influenciado por la experiencia del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) con pacientes tratadas

de modo agresivo, en las cuales la supervivencia libre de enfermedad de 32%, en 10 años, fue muy diferente a la del grupo de pacientes con enfermedad metastásica [*J Clin Oncol* 19:628, 2001]. Esos datos fueron confirmados por una serie de la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), realizada con 233 pacientes, que mostró, en 20 años, supervivencia específica del 24,1% para aquellas pacientes con metástasis supraclavicular aislada [*J Clin Oncol* 21:851, 2003].

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Para las pacientes con ganglios linfáticos negativos o hasta diez ganglios linfáticos positivos, recomendamos rayos X del tórax, ecografía (ECO) del abdomen y

pelvis, gammagrafía ósea, deshidrogenasa láctica (DHL) y fosfatasa alcalina (FA). En pacientes en el estadio ≥ IIB, recomendamos sustituir rayos X de tórax y ECO de abdomen por tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis y, de estar disponible, una tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC).

Nota. En pacientes asintomáticas en los estadios I y II, las alteraciones radiológicas representan metástasis en menos de 2% de los casos [*J Clin Oncol* 18:3503, 2000; *Ann Oncol* 11:3, 2000]. Por lo tanto, el diagnóstico de la enfermedad metastásica debe ser siempre confirmado histológicamente en ese grupo. Los exámenes sugeridos

son de utilidad primariamente como un parámetro de comparación para el seguimiento futuro. Existen excepciones a esas recomendaciones en casos de pacientes con diez o más ganglios linfáticos positivos. Las mismas deben ser evaluadas con TC del tórax, abdomen y pelvis y con gammagrafía ósea, pues la enfermedad metastásica puede ser detectada por esos métodos en aproximadamente 23% de los casos [*J Clin Oncol* 14:66, 1996]. El examen de PET-TC puede ser útil en pacientes en el estadio II de riesgo alto y III (mayor de 10 ganglios linfáticos) [*Radiol Clin North Am* 42:1113, 2004; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:695, 2008; *J Clin Oncol* 26:4746, 2008], aunque muestra un valor muy limitado en aquellas pacientes en los estadios precoces, cuya tasa de verdadero positivo es muy

baja y la tasa de falso positivo es del orden del 10% [*Radiographics* 27:s215, 2007]. Por ejemplo, en un estudio prospectivo español que incluyó 60 pacientes con T > 3 cm, el examen de PET-TC alteró la estadificación inicial en 42% de los casos [*J Clin Oncol* 26:4746, 2008]. La metástasis a distancia fue identificada en 13% de las pacientes estudiadas. Específicamente en el cáncer de mama inflamatorio, el examen de PET-TC mostró presencia de metástasis a distancia en 31% (18 pacientes de 59), mientras que la estadificación convencional detectó metástasis en apenas 6 pacientes [*Cancer* 115:5038, 2009]. Para todas las pacientes, antes del tratamiento, se debe obtener los índices de receptores hormonales (RH) de estrogéno (RE) y progesterona (RP) y del HER-2 (aplicable solamente al componente

invasivo). No existe una indicación para la realización de CEA y CA 15-3 en los estadios I y II.

Consejo. Los exámenes inmunohistoquímicos deben ser realizados en un laboratorio de referencia y con amplia experiencia, pues los índices de falsos positivos y falsos negativos son altos. Los resultados de los receptores hormonales deben expresarse en porcentajes y no reportados como positivos o negativos. Esa recomendación se basa en datos de un estudio retrospectivo grande (n=1,982), publicado por el grupo de San Antonio, el cual mostró que inclusive las pacientes con 1 a 10% de las células positivas para RE se beneficiaron con el uso de **tamoxifeno** adyuvante, aunque

con menor impacto que en aquellas pacientes con expresión más fuerte del receptor [*J Clin Oncol* 17:1474, 1999]. Así, inclusive los tumores con expresión baja de RH muestran beneficiarse con la hormonoterapia.

TRATAMIENTO LOCAL

Cirugía

La cirugía conservadora (cuadrantectomía o segmentectomía), asociada a la disección axilar, debe ser considerada el tratamiento estándar para todas las pacientes en los estadios precoces. La evaluación del comprometimiento ganglionar axilar, por medio de la investigación del ganglio linfático centinela, es un método aceptado en varios centros de

referencia en el tratamiento del cáncer de mama, y puede sustituir la disección axilar clásica, cuando se realiza por profesionales debidamente entrenados. Las pacientes con el ganglio linfático centinela positivo deben someterse a una disección axilar realizada hasta que los estudios en curso definan si el procedimiento es o no necesario de hecho.

Radioterapia

La radioterapia (RT) está indicada para todas las pacientes con cirugía conservadora y para aquellas sometidas a mastectomía que cumplan con uno de los siguientes criterios: a) tumor > 5 cm o que invada piel o músculo; b) más de tres ganglios linfáticos positivos; c) ganglios linfáticos

con extravasación extracapsular [*J Natl Cancer Inst* 93:979, 2001]. Fundamentado en la base de datos de la BCCA del Canadá, también debe considerarse la RT adyuvante en pacientes con T1 y T2 de grado 3, con invasión linfovascular (riesgo de recurrencia local aproximadamente 20%) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:175, 2005], y en pacientes con T1 y T2, uno a tres ganglios linfáticos positivos, y si la edad < 45 años o > 25% de los ganglios linfáticos positivos o localización medial del tumor [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1337, 2005].

TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO

Consideraciones generales

La selección del tratamiento adyuvante sistémico debe considerar el subtipo de cáncer de mama y el riesgo de recurrencia. Los subtipos que utilizaremos a continuación se fundamentan en la respuesta a los tratamientos disponibles actualmente y sus combinaciones (hormonoterapia, quimioterapia [QT] y el anticuerpo monoclonal **trastuzumab**). Esos subtipos son: respuesta a la hormona, HER-2 positivo y triple negativo. Puede realizarse la estimación del riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama utilizando el programa *Adjuvant! Online* (www.adjuvantonline.com). La supervivencia global (SG), la supervivencia específica por el cáncer de mama y la supervivencia libre de eventos previstas por ese programa fueron evaluadas con 4,083 pacientes, por medio de una base de datos

independiente de la *British Columbia* [*J Clin Oncol* 23:2716, 2005]. Hubo concordancia entre los valores estimados por el programa y los observados en 10 años, con una diferencia de apenas 1%, excepto para dos subgrupos de pacientes: edad entre 20 y 35 años y presencia de invasión linfovascular. En el grupo etáreo entre 20 y 35 años y en pacientes con invasión linfovascular, se muestra un ajuste, multiplicándose por 1,5 el valor estimado por el programa [*J Clin Oncol* 23:2716, 2005]. Consideramos arbitrariamente (por lo tanto, sujetos a críticas) los siguientes grupos de riesgo, de acuerdo con las estimativas en la ausencia de tratamiento adyuvante: 1) bajo – pacientes sin necesidad de QT adyuvante (riesgo de muerte < 10%); 2) intermedio – pacientes entre riesgo bajo y alto, y 3) alto – pacientes con

riesgo de muerte por arriba de 20%. La definición descrita a continuación no se aplica a las histologías especiales, sólo a los carcinomas ductales o lobulares invasivos.

Riesgo bajo (sin necesidad de QT adyuvante; riesgo de muerte < 10%)

1.T ≤ 0,5 cm (incluyendo el microinvasivo) y HER-2 negativo

2.T entre 0,6 y 1 cm, en la ausencia de todos los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 3, invasión vascular o linfática, edad < 35 años y HER-2 positivo

3.T entre 1 y 2 cm, grado histológico y nuclear 1 en la ausencia de todos los siguientes factores de pronóstico adversos: invasión vascular o linfática, edad < 35 años y HER-2 positivo

Riesgo intermedio (riesgo de muerte entre 10 y 20%)

1.T entre 0,6 y 1 cm y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 3, invasión vascular o linfática y edad < 35 años

2.T entre 1 y 2 cm, HER-2 negativo y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado ≥ 2, invasión vascular o linfática o edad < 35 años

Riesgo alto (riesgo de muerte > 20%)

1.T > 1 cm y HER-2 positivo*

2.Ganglio linfático positivo

3.Ganglio linfático negativo si T > 2 cm

* Tópico altamente controvertido,

aunque varios autores consideran T < 1 cm y HER-2 positivo como riesgo alto.

Función del *Oncotype DX* en la selección del tratamiento

Indicación. Receptor hormonal positivo, HER-2 negativo, T < 4 cm y ganglio linfático negativo. La función del *Oncotype DX* en pacientes con ganglio linfático positivo aún no está bien definida.

Recomendación. Índice de recurrencia (*recurrence score*, RS) bajo (definido como < 11 en el estudio TAILORx o como < 18 por el *Oncotype DX*): hormonoterapia aislada. RS alto (definido como > 25 en el TAILORx o como > 31 por el

Oncotype DX): QT seguida de hormonoterapia adyuvante. La función de la QT adyuvante debe ser individualmente discutida con las pacientes clasificadas como pertenecientes al grupo de riesgo intermedio.

Nota. El *Oncotype DX* es un examen que evalúa el perfil molecular del tumor de mama y, por medio del perfil resultante, permite estimar el riesgo de recurrencia. Consiste en un análisis de 21 genes por RT-PCR, de los cuales 16 son relacionados al tumor y 5 son genes de referencia. El resultado es expresado como RS en 10 años. Un análisis retrospectivo del estudio NSABP B-14, que aleatorizó las pacientes con receptor positivo y ganglio linfático negativo para **tamoxifeno** y placebo,

mostró que en el grupo de pacientes tratadas con **tamoxifeno** la recurrencia en 10 años fue de 6,8% (IC de 95%: 4-9,6%) para RS < 18, del 14,3% (IC de 95%:8,3-20,3%) para RS 18-30 y de 30,5% (IC de 95%: 23,6% a 37,4%) para RS ≥ 30; la diferencia entre los grupos de riesgo bajo y de riesgo alto fue altamente significativa (*P* < 0,001) [*N Engl J Med* 351:2817, 2004]. Un análisis retrospectivo del estudio ATAC y restringida a las pacientes con ganglio linfático negativo confirma el excelente pronóstico para las pacientes tratadas con hormonoterapia exclusiva (**tamoxifeno** o **anastrozol**) y riesgo bajo (RS < 18) (96% libre de recurrencia a distancia en 9 años); la proporción libre de recurrencia a distancia en 9 años en los grupos intermedios (RS ≥ 18-30) fue de 88 y 75%, respectivamente [*Cancer Res* 69 (

Suppl 2): *abstr* 53, 2009]. Hubo una diferencia significativa entre los grupos de RS bajo y de RS alto (HR=5,2, IC de 95%: 2,7-10,1, *P* < 0,001). Los resultados de los varios estudios que evaluaron el *Oncotype DX* están resumidos a continuación:

Estudio /Referencia	Diseño	Población	N	Hallazgo
NSABP B14 [*N Engl J Med* 351:2817, 2004]	**T** *versus* Obs.	N-, RE+	668	RS es pronóstico
NSABP N20 [*J Clin Oncol*	**CMF** + **T** *versus* **T**	N-, RE+	651	RS es pronóstico y predicti

24:3726, 2006]				vo (alto RS se beneficia de QT)
Kaiser Permanente [*Breast Cancer Res* 8:R25, 2006]	Sólo 30% tratado	N-, RE+ (>80%)	790	RS es pronóstico
E2197 [*J Clin Oncol* 25: *abstr* 526, 2007]	**AC** *versus* **AT**	N-, N+, RE+	776	RS es pronóstico en N- e N+
SWOG 8814	**CAF-T** *versus*	N+, RE+	367	RS es pronóst

(INT 0100) [*Lancet Oncol* 11:55, 2010]	**T**			ico y predictivo (alto RS se beneficia de QT)
TransATAC [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2): *abstr* 53, 2009]	**T** *versus* **A**	N-, N+, RE+	1,308	RS es pronóstico en N- e N+

Abreviaciones: ***T****:* ***tamoxifeno****;* ***A****:* ***anastrozol****;* ***AC****:* ***doxorubicina*** *y* ***ciclofosfamida****;* ***AT****:* ***doxorubicina*** *y* ***docetaxel****;* ***CMF****:* ***ciclofosfamida****,* ***metotrexato*** *y* ***5-FU****;* ***CAF****:* ***ciclofosfamida****,* ***doxorubicina*** *y* ***5-FU****;*

N: ganglio linfático; RE: receptor de estrógeno; RS: recurrence score (índice de recurrencia).

De los siete estudios reportados, excepto por un pequeño estudio con solamente 149 pacientes del MDACC [*Clin Cancer Res* 11:3315, 2005], todos mostraron que el RS es pronóstico por un análisis multivariante tanto en pacientes con ganglio linfático negativo como positivo. En los dos únicos estudios que evaluaron el valor predictivo del RS (NSABP B20 y SWOG 8814), se observó que el beneficio de la QT adyuvante fue significativo solamente en pacientes con RS alto. Cabe resaltar, entretanto, que todos esos estudios son pequeños y retrospectivos y, por lo tanto, con bajo poder para detectar pequeños

beneficios de la QT en las pacientes con RS intermedio. Con la finalidad de evaluar mejor la función del *Oncotype DX* en la selección de tratamiento adyuvante, está actualmente en curso en los Estados Unidos un mayor estudio, llamado TAILORx. Ese estudio reclutará más de 10,000 mujeres que recibirán tratamiento con base en el RS. Las mujeres con RS < 11 recibirán solamente hormonoterapia adyuvante. Las mujeres con RS > 25 recibirán QT adyuvante y hormonoterapia adyuvante. Las mujeres con RS entre esos valores serán aleatorizadas para QT seguida de hormonoterapia *versus* hormonoterapia aislada.

Orientación Dietética después del Diagnóstico de Cáncer de Mama

Un estudio aleatorizado llamado *Women´s Intervention Nutrition Study* (WINS) mostró que el consumo de frutas y vegetales (5 o más porciones por día) asociado a actividad física (equivalente a caminar por 30 minutos, 6 veces por semana) reduce el riesgo de recurrencia del cáncer de mama [*J Clin Oncol* 25:2345, 2007]. Otro estudio aleatorizado mostró que la reducción de la cantidad de grasas en la dieta también es beneficiosa [*J Natl Cancer Inst* 98:1767, 2006]. En contraste, un tercer estudio aleatorizado llamado *Women´s Healty Eating and Living* (WHEL) no mostró diferencia de supervivencia entre pacientes designadas a una dieta rica en vegetales, frutas y fibras y baja en grasas [*JAMA* 298:289, 2007]. Entretanto, en ese estudio, el balance de energía (reflejado por el peso) fue

similar entre los brazos. En contraste, en el estudio WINS, las pacientes aleatorizadas para la dieta más saludable presentaron pérdida de peso (mediana de 2,7 kg), lo que muestra tener gran relevancia en el impacto de la supervivencia. De hecho, la importancia del peso (índice de masa corpórea – IMC) en la evolución de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama fue demostrada de modo claro por un estudio observacional conducido por el *Danish Breast Cancer Cooperative Group* [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24):*abstr* 18, 2009]. Datos sobre el peso y la altura estuvieron disponibles en 18,967 entre 53,816 pacientes evaluadas. En un análisis multivariante, las mujeres que presentaron mayor IMC mostraron un mayor riesgo de recurrencia (IMC 25-30, HR=1,26, *P* = 0,002; IMC > 30,

HR-1,38, *P* = 0,003). En otro estudio con un menor número de pacientes fueron observados datos similares [*Cancer Epidemiol Biomarkers* 18:1403, 2009]. En relación al consumo de alcohol, el estudio LACE, estudio prospectivo que incluyó 1,897 pacientes con cáncer de mama, mostró que el consumo de más de 6 g de alcohol por día aumenta el riesgo de recurrencia (HR=1,34; *P* = 0,05) y de muerte por cáncer de mama (HR=1,51; *P* = 0,05) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24): *abstr* 17, 2009]. En conjunto, esos estudios recomiendan que las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama deban proporcionar gran atención al peso y consumir bebidas alcohólicas con mucha moderación.

Quimioterapia

Consideraciones generales

De acuerdo con un metanálisis, la adición de QT al tratamiento con **tamoxifeno** disminuye el riesgo relativo de recurrencia del cáncer de mama en 15% (HR=0,85 ± 0,07) y el riesgo de muerte por cáncer de mama en 11% (HR=0,89 ± 0,08) [*Lancet* 365:1687, 2005]. No existe duda de que la QT adyuvante aumenta la supervivencia de pacientes con cáncer de mama y que los esquemas más tóxicos producen un mayor beneficio relativo y absoluto. El beneficio relativo es básicamente similar en los varios estadios. Entretanto, mientras más responda el tumor a la hormona, menor es el beneficio relativo de la adición de la QT a la hormonoterapia. Por ejemplo, los carcinomas lobulares responen poco

a la QT [*Lancet Oncol* 8:55, 2007] y tienen un mayor beneficio con la hormonoterapia que con aquél con QT adyuvante [*J Clin Oncol* 23:41, 2005]. Así, en el proceso de decisión de adicionar o no la QT a la hormonoterapia, el tipo histológico también entra en la ecuación. Tenemos, así, que pesar la magnitud del beneficio absoluto *versus* la toxicidad inherente de cada tratamiento. Si hay indicación para QT, la hormonoterapia debe ser administrada solamente después del término de la QT. Actualmente está claro que el uso concomitante de hormonoterapia y QT disminuye la eficacia de ésta, de acuerdo mostró el estudio aleatorizado *Intergroup* 0100, que comparó **CAF** seguido de **tamoxifeno** (T) (n=566) *versus* **CAFT** seguido de **T** (n=550) *versus* **T** solamente (n=361). Los resultados, con

un seguimiento de 10 años, fueron actualizados en el congreso de San Antonio en 2004 [*Breast Cancer Res Treat* 88:*late entry abstr* 37, 2004] y mostraron que la supervivencia libre de enfermedad para **CAF** seguido de **T** fue de 60%, en comparación con 53% para **CAF** concomitante a **T** (reducción de riesgo de 20%, *P* = 0,03). Resultados similares, aunque no estadísticamente significativos, fueron observados en un estudio español con sólo 474 pacientes [*Ann Oncol* 15:79, 2004]. En pacientes adultas mayores con indicación de QT adyuvante y en la ausencia de contraindicación por comorbilidades, deben ser prescriptos los esquemas habituales en las dosis adecuadas. De acuerdo a lo demostrado en el estudio CALGB 49907, la sustitución de los esquemas tradicionales (**CMF** o **AC**) por **capecitabina** en pacientes con edad ≥

65 años mostró un empeoramiento en la supervivencia libre de enfermedad para aquellas tratadas con **capecitabina** (HR=2,09, IC de 95%: 1,38-3,17, *P* < 0,001) [*New Engl Med* 360:2055, 2009]. Ese es el mayor estudio conducido en pacientes adultas mayores y demuestra de manera inequívoca el valor de la QT en ese grupo de pacientes. En cuanto al tiempo de inicio de la QT, un estudio retrospectivo realizado por el *International Breast Study Group*, con 1,788 pacientes, reportó que el uso de la QT adyuvante iniciada más de 3 meses después de la cirugía, en pacientes con RH negativos, está asociada a un menor impacto en la supervivencia [*J Clin Oncol* 18:584, 2000]. Un estudio retrospectivo del *Royal Mersden*, con 1,161 pacientes, entretanto, no corroboró ese hallazgo [*J*

Clin Oncol 21:3792, 2003]. Recientemente, un estudio retrospectivo del BCCA, con 2,594 pacientes, recomendó que el impacto de la QT adyuvante es significativamente menor si la misma fue iniciada en un período superior a 12 semanas después de la cirugía [*J Clin Oncol* 20:4888, 2006]. La base de datos del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), con 2,782 pacientes, no mostró impacto en el intervalo libre de enfermedad (ILD) si la QT fue iniciada con menos de 3 semanas, 3 a 6 semanas, 6 a 9 semanas o más que e 9 semanas [*Breast Cancer Res Treat* 101:215, 2007]. De la misma forma, el *Danish Breast Cancer Cooperative Group*, que evaluó el impacto del tiempo de inicio de la QT en 7,501 pacientes tratadas con **CMF** en los 3 meses después de la

cirugía, tampoco mostró que el inicio más precoz fue beneficioso [*Br J Cancer* 93:627, 2005]. En suma, aunque los datos respecto al inicio de la QT muestren inconsistencias, la mayor parte de las series no muestran efecto nocivo si la QT es administrada tardíamente. Por el momento, recomendamos iniciar el tratamiento dentro de las 12 semanas después de la cirugía. Es importante destacar que pacientes obesas que reciben dosis de quimioterapia basada en su peso real no tienen mayor incidencia de neutropenia febril y deben, por lo tanto, recibir quimioterapia con dosis plenas sin reducciones arbitrarias [*Arch Intern Med* 165:1267, 2005; *Eur J Cancer* 43:544, 2006].

Cáncer de Mama HER-2

negativo

Riesgo intermedio

Definición. T entre 0,6 y 1 cm y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 3, invasión vascular o linfática o edad < 35 años; T entre 1 y 2 cm y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 2 ó 3, invasión vascular o linfática, edad < 35 años.

Recomendación. Las siguientes opciones son consideradas razonables: 6 ciclos de **CMF** "clásico" (**ciclofosfamida**, 100 mg/m² VO, del D1 al D14, **metotrexato**, 40 mg/m² IV, en los D1 y D8, y **5-FU**, 600 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 28 días), o 9 ciclos (aunque sea usual y "aceptado"

el uso de 6 ciclos) de **CMF** “IV” (**ciclofosfamida**, 600 mg/m² IV, **metotrexato**, 40 mg/m² IV, **5-FU**, 600 mg/m² IV, todos en el D1, cada 21 días), o 6 ciclos de **CAF** (**ciclofosfamida**, 100 mg/m² VO, del D1 al D4, **doxorubicina**, 30 mg/m² IV, en los D1 y D8, **5-FU**, 500 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 28 días), o 6 ciclos de **FEC100** (**5-FU**, 500 mg/m² IV, **epirubicina**, 100 mg/m² IV, **ciclofosfamida**, 500 mg/m² IV, todos en el D1, cada 21 días), o 6 ciclos de FAC (**5-FU**, 500 mg/m² IV, **doxorubicina**, 50 mg/m² IV, **ciclofosfamida**, 500 mg/m² IV, todos en el D1, cada 21 días) o 4 ciclos de TC (**ciclofosfamida**, 600 mg/m², y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, cada 3 semanas.

Nota. En un metaanálisis de 2005, los más variados esquemas de QT (predominantemente basada en **CMF** o antracíclico) fueron comparados con observación solamente, indicando reducción relativa de 23% de riesgo de recurrencia y 17% de riesgo de muerte [*Lancet* 365:1687, 2005]. Cuando fue evaluado de acuerdo con la edad, se observó un mayor impacto en el tratamiento de mujeres más jóvenes que en las mujeres de 50 años. De la misma manera, la adición de QT al **tamoxifeno** *versus* **tamoxifeno** aislado condujo a una mayor reducción del riesgo de recurrencia en pacientes jóvenes. Entretanto, los resultados del metaanálisis apuntando apenas al subgrupo de pacientes con RE pobre muestran que el beneficio de la QT adyuvante es sustancial tanto para pacientes con < 50 años como para

aquellas entre 50 y 69 años [*Lancet* 371:29, 2008]. El metaanálisis también comparó esquemas de tratamiento que contenían antracíclicos con el esquema **CMF** o similares (sin antracíclicos). Por ejemplo, al compararlo al **CMF** o similares, el esquema **FEC** proporcionó reducción relativa adicional de 19 y 26% en el riesgo de recurrencia y de muerte, respectivamente. Considerándose las evidencias indirectas de que los antracíclicos tal vez no sean útiles para las pacientes con HER-2 negativo [*J Natl Cancer Inst* 100:14, 2008] y que el riesgo de leucemia/mielodisplasia así como cardiotoxicidad de los antracíclicos podría ser evitado, el esquema **TC** (**docetaxel** y **ciclofosfamida**) se destaca como una excelente alternativa. El estudio *US Oncology* 9735 comparó **AC** x 4 con **TC** x 4 en

pacientes en los estadios I a III (aproximadamente 50% de las pacientes con ganglios linfáticos negativos y en alrededor de 70% con receptores hormonales positivos) [*J Clin Oncol* 27:1177, 2009]. Con 1,016 pacientes y seguimiento mediano de 7 años, se observó un aumento absoluto en la SG del 5% (HR=0,69; IC de 95%: 0,50-0,97; *P* = 0,032) y en la supervivencia libre de enfermedad de 6% (HR=0,74; IC de 95%: 0,56-0,98; *P* = 0,033) en favor de **TC** [*J Clin Oncol* 27:1177, 2009]. La tasa de neutropenia febril para mujeres con < 65 años fue de 4% para **TC** y de 2% para **AC**, mientras que en mujeres con edad > 65 años, la tasa fue de 8 *versus* 4%. Todos los subgrupos se beneficiaron con el uso de **TC**. El **AC** provocó más nauseas y vómitos, mientras **TC** más edema, mialgia y artralgia. Recientemente, un

grupo canadiense reportó incidencia de neutropenia febril de 50% en pacientes tratadas con TC, razón por la cual ese grupo recomienda el uso profiláctico de **G-CSF** en pacientes tratadas con ese esquema quimioterapéutico [*J Clin Oncol* 27:e 101, 2009]. En caso se opte por no utilizar el **G-CSF** como profilaxia primaria, recomendamos realizar rutinariamente hemograma semanal entre el primer y segundo ciclo de QT con la finalidad de evaluar la intensidad de la toxicidad hematológica de cada paciente.

Consejo. En pacientes portadoras de insuficiencia cardíaca o que hayan recibido QT adyuvante previa conteniendo antracíclico (por ejemplo, en el caso de tumor previo contralateral), recomendamos el

esquema **TC** como primera elección. Además, cabe destacar que el uso de antracíclicos en la adyuvancia en pacientes con edad entre 66 y 70 años presenta un riesgo claramente mayor de causar insuficiencia cardíaca congestiva tardía [*J Clin Oncol* 25:3808, 2007].

Riesgo alto

Definición. Ganglio linfático positivo o negativo si T > 2 cm.

Recomendación . Para esas pacientes recomendamos QT basada en antracíclico y taxano. Todos los esquemas recomendados a continuación fueron validados en estudios aleatorizados de fase III. Cuando el taxano elegido es el

paclitaxel, deberá ser administrado preferentemente de modo semanal. La elección por uno u otro involucra características de cada paciente y familiaridad del equipo médico con el esquema: 6 ciclos de **TAC** (**docetaxel**, 75 mg/m² IV, **doxorubicina**, 50 mg/m² IV, y **ciclofosfamida**, 500 mg/m² IV, todos en el D1, cada 21 días) con soporte de **pegfilgrastim**, dosis única de 6 mg SC, en el D2 (en caso de no disponer, **G-CSG**, 300 mcg SC, del D2 al D4), asociado a **ciprofloxacino**, 500 mg VO, de 12/12 h, del D5 al D14, o **AC** seguido de **docetaxel** (4 ciclos de **doxorubicina**, 60 mg/m² IV, y **ciclofosfamida**, 600 mg/m² IV, ambos en el D1, cada 21 días, seguidos de 4 ciclos de **docetaxel**,100 mg/m² IV, en D1, cada 21 días), o 3 ciclos de **FEC100** seguido de **docetaxel** (3 ciclos de

ciclofosfamida, 600 mg/m², **epirubicina**, 100 mg/m² IV, **5-FU**, 600 mg/m² IV, cada 3 semanas, seguidos de 3 ciclos de **docetaxel**, 100 mg/m² IV, en el D1, cada 21 días), o **AC-T** dosis densa (4 ciclos de **doxorubicina**, 60 mg/m² IV, y **ciclofosfamida**, 600 mg/m² IV, ambos en el D1, cada 14 días, seguidos de **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, durante 3 h, cada 14 días, por 4 ciclos; el **G-CSF**, 300 mcg SC, es administrado del D2 al D12 de cada uno de los 8 ciclos), o **AC** seguido de **paclitaxel** semanal (4 ciclos de **doxorubicina**, 60 mg/m² IV, y **ciclofosfamida**, 600 mg/m² IV, ambos en el D1, cada 21 días, seguidos de 12 semanas consecutivas de **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, durante 1 h) o **FEC90** (**cilofosfamida**, 600 mg/m², **epirubicina**, 90 mg/m² IV,

5-FU, 600 mg/m² IV, cada 3 semanas, por 4 ciclos, seguido de **paclitaxel**, 100 mg/m² IV, durante 3 h, semanalmente, por 8 semanas).

Nota. El metanálisis más reciente, que excluyó el estudio TACT – *Taxotere as Adjuvant Chemotherapy* –, incluyó 22,903 pacientes de otros 13 estudios, evaluó el valor de la adición de taxanos a la QT basada en antracíclicos y mostró beneficio con la adición de taxanos en la reducción del riesgo relativo de recurrencia (HR=0,83; IC de 95%:0,79-0,87; $P < 0,00001$) y en el riesgo de muerte (HR=0,85, IC de 95%: 0,79-0,91; $P < 0,00001$) [*J Clin Oncol* 26:44, 2008]. El beneficio fue independiente de la expresión del RE, de grado de comprometimiento

ganglionar, tipo de taxano, edad, estado menopáusico y tipo de administración del taxano (secuencial o concomitante). El estudio TACT, el mayor estudio que evaluó la función de un taxano en la adyuvancia, incluyó 4,162 pacientes (aproximadamente 80% con ganglios linfáticos positivos y 20% con ganglios linfáticos negativos de riesgo alto) y comparó 8 ciclos de un esquema con antracíclico (elegido a criterio de la institución), el cual incluyó **FEC** o **E-CMF** *versus* **FEC** por 4 ciclos, seguido de **docetaxel**, 100 mg/m² IV, por 4 ciclos (importante: ambos brazos tuvieron el mismo número de ciclos de QT). Después de seguimiento mediano de 62 meses, no se observó ninguna diferencia en la supervivencia libre de enfermedad entre el brazo experimental con **docetaxel** y el brazo con antracíclico (HR=0,95, IC de

95%:0,85-1,08, *P* = 0,44) [*Lancet* 373:1681, 2009]. Un metaanálisis realizado por los propios autores, el cual incluyó el estudio TACT, mostró que el beneficio de la adición de taxanos en la supervivencia libre de enfermedad persiste a pesar de los resultados negativos de ese estudio (HR=0,85; IC de 95%: 0,81-0,90, *P* = 0,004) [*Lancet* 373:1681, 2009]. En relación al estado del receptor hormonal y al beneficio de los taxanos, pueden hacerse las siguientes observaciones: 1) el **docetaxel** beneficia a los pacientes con el receptor hormonal positivo y negativo. Un análisis combinado de los estudios BCIRG 001 (**TAC** *versus* **FAC**) e PACS 01 (6 ciclos de **FEC100** *versus* 3 ciclos de **FEC100**, seguidos de 3 ciclos de **docetaxel**) involucrando 3,329 pacientes con la determinación

centralizada y estandarizada de los receptores mostró una reducción de 21% (HR=0,79; IC de 95%: 0,66-0,93) en el riesgo de recurrencia para las pacientes con RE positivo y de 31% (HR=0,69; IC de 95%: 0,54-0,97) para aquellas con RE negativo [*J Clin Oncol* 26:2636, 2008]. Eso se traduce en un beneficio absoluto en la supervivencia libre de enfermedad en 5 años de 5 y 11% para las pacientes con RE positivo y negativo, respectivamente [*J Clin Oncol* 26:2636, 2008]; 2) la administración de **paclitaxel** semanal beneficia a las pacientes con RE negativo y positivo, mientras que la administración cada 3 semanas o en régimen de dosis densa no muestra beneficio significativo para las pacientes con RE positivo. Dos estudios dan soporte a esa afirmación. El estudio GEICAM 9906 aleatorizó 1,246

pacientes para 6 ciclos de **FEC90** y 4 ciclos de **FEC90**, seguidos de 8 semanas consecutivas de **paclitaxel** [*J Natl Cancer Inst* 100:805, 2008]. El brazo con **paclitaxel** semanal mostró una reducción de 23% (HR=0,77; IC de 95%; 0,62-0,95, *P* = 0,022) en el riesgo de recurrencia y no hubo interacción con el estado del RE. El estudio E1199 realizó una comparación entre 4 ciclos de **AC**, cada 3 semanas, seguidos de 4 ciclos de **paclitaxel**, cada 3 semanas, con **paclitaxel** semanal (12 semanas consecutivas de 80 mg/m²), **docetaxel** cada 21 días (4 ciclos) y **docetaxel** semanal (12 semanas consecutivas de 35 mg/m² [*N Engl J Med* 358:1663, 2008]. Después del seguimiento mediano de 63,8 meses no existió diferencia significativa entre **paclitaxel** y **docetaxel** (HR=1,03; IC de 95%: 0,91-1,17, *P* = 0,61).Entretanto, en

comparación con el esquema elegido como estándar en el estudio (**AC** seguido de **paclitaxel** cada 3 semanas), hubo reducción de 27% en el riesgo de recurrencia para el **paclitaxel** semanal (*P* = 0,006) y de 23% para el **docetaxel** cada 3 semanas (*P* = 0,002). La administración semanal de **paclitaxel** fue superior en la supervivencia libre de enfermedad tanto para las pacientes con RE positivo (reducción relativa de riesgo de 31%, *P* = 0,05) como para RE negativo (reducción relativa de riesgo de 37%, *P* = 0,07). En contrapartida, el impacto del esquema **ACT** en dosis densa no fue significativa en pacientes tratadas con **tamoxifeno** (reducción del riesgo de recurrencia de 14%, *P* = 0,26), aunque significativo solamente en pacientes con RE negativo (reducción de riesgo de 25%, *P* = 0,031) [*JAMA* 295:1658,

2006]. En relación al modo de administración del **docetaxel**, es decir, secuencial *versus* comcomitante con antracíclico, existen dos estudios que evaluaron esa cuestión. En el estudio BCIRG 005, con 3,298 pacientes, todas con HER-2 negativo, la administración concomitante de antracíclico y taxano utilizando el esquema **TAC** fue comparada a la administración secuencial (4 ciclos de **AC**, seguidos de 4 ciclos de **docetaxel**, 100 mg/m², cada 3 semanas) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 77, 2009]. Después del seguimiento de 65 meses, el análisis final no mostró ninguna diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad en 5 años (78,9% para **TAC** y 78,6% para **AC-docetaxel**, HR=1,002; IC de 95%:0,86-1,16, *P* = 0,98) o en la SG (88,1% para **TAC** y 88,9% para **AC-docetaxel**, HR=0,91; IC

de 95%: 0,75, 1,11, *P* = 0,37). En comparación al **AC-docetaxel**, el esquema **TAC** presentó más neutropenia febril (17,9 *versus* 8,3%, *P* = 0,0001), entretanto menor tasa de neuropatía, alteraciones inguinales y mialgia [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 77, 2009]. El estudio NSABP B-30 comparó 4 ciclos de **AC** seguidos de 4 ciclos de **docetaxel**, 100 mg/m², cada 3 semanas , con solamente 4 ciclos de **TAC** y 4 ciclos **TAC** y 4 ciclos de AT (**doxorubicina**, 50 mg/m², y **docetaxel**, 60 mg/m²) en 5,351 pacientes [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 75, 2009]. Después de un seguimiento mediano de 73 meses, existió reducción relativa significativa de 17% para supervivencia libre de enfermedad con **AC-docetaxel** (*P* = 0,006) al compararlo con 4 ciclos de **TAC**; también, en relación a 4 ciclos de **AT**, hubo una reducción relativa

significativa de 20% para la supervivencia libre de enfermedad con **AC-docetaxel** (*P* = 0,001) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 75, 2009]. En conjunto, esos estudios muestran que el **AC-docetaxel** muestra una eficacia similar a **TAC** x 6 y que la duración del tratamiento también es fundamental, ya que **TAC** x 4 es inferior a **AC-docetaxel**. Hasta la actualidad, la estrategia de dosis densa fue evaluada en 4 estudios aleatorizados, resumidos en la siguiente tabla:

			RR de riesgo (%)		SM
Estudio	Descripción	N	Recurrencia	Muerte	(m)
CALGB 9741 [*J Clin*	ACT dosis densa *versus*	2,005	20 (*P* = 0,018)	15 (*P* = 0,12)	69

Oncol 21:1431, 2003]	ACT clásico				
NCIC CTG MA.21 [*J Clin Oncol* 28:77, 2009]	**CEF** x 6 *versus* **ACT** clásico**ECT** dosis densa *versus* **ACT** clásico	2,104	3340	NR	30,4
AGO *trial* [*Breast Cancer Res Treat*	**ECT** dosis densa *versus* **ECT** clásic	1,284	28 (*P* = 0,0016)	24 (*P* = 0,0285)	62

100 (*Suppl* 1): *abstr* 43, 2006]	o				
GONO-MIG [*J Natl Cancer Inst* 97:1724, 2005]	**FEC14** *versus* **FEC21**	1,214	12	13	125

Abreviaciones: ***A****:* ***doxorubicina****;* ***C****:* ***ciclofosfamida****;* ***T****:* ***paclitaxel****;* ***E****:* ***epirubicina****;* ***F****:* ***5-fluorouracil****; m; meses; NR: no reportado; RR: reducción relativa; SM: seguimiento mediano.*

La estrategia de dosis densa se

mostró claramente beneficiosa en la supervivencia libre de enfermedad y en la SG en los estudios que analizaron la densificación de dosis como única diferencia entre los grupos estudiados (**AC**-**T** en el CALGB 9741 e INT C9741 y **EC**-**T** en el AGO *Trial*). En el estudio GONO-MIG, no hubo comparación entre las dosis adecuadas de **epirubicina** (60 mg/m²); por lo tanto, ese no puede ser considerado un estudio verdadero de dosis densa. El estudio canadiense NCIC CTG MA-21 utilizó como estándar el esquema **CEF** y como tratamientos experimentales los siguientes esquemas: 4 ciclos de **AC** seguidos de 4 ciclos de **paclitaxel**, cada 3 semanas, o administración de antracíclico en dosis densa (6 ciclos de **epirubicina**, 120 mg/m², y **ciclofosfamida**, 830 mg/m², cada 14 días) seguido de 4 ciclos de **paclitaxel**, cada 3 semanas [*J Clin*

Oncol 28:77, 2009]. La administración de 4 ciclos de **AC** seguidos de 4 ciclos de **paclitaxel**, cada 3 semanas, fue inferior al esquema **CEF** en la supervivencia libre de recurrencia en 3 años (85,0% para **AC/T** y 90,1% para CEF; HR=**AC/T** *versus* **CEF** de 1,49; IC de 95%: 1,12-1,99, *P* = 0,0050). En conjunto, considerándose todos los estudios reportados, se puede concluir que la adición de taxanos a antracíclicos, así como la estrategia de dosis densa en la adyuvancia, adiciona un pequeño, aunque real, beneficio absoluto en la supervivencia de pacientes con riesgo elevado de recurrencia. La elección del esquema de tratamiento debe tener en cuenta la experiencia de cada oncólogo, la conveniencia de pacientes, comorbilidades y la capacidad de soporte a las complicaciones.

Consejo. Con **TAC**, usar **dexametasona**, 8 mg VO, 12/12 h, del D1 al D3. El riesgo elevado de neutropenia febril descrito con el uso del esquema **TAC** (24,7%) [*N Engl J Med* 352:2302, 2005] puede reducirse con el uso del factor de crecimiento profiláctico. El más eficaz es el uso de **pegfilgrastim**, dosis única de 6 mg SC, 24 h después de la finalización de la QT (con o sin **ciprofloxacino** preventivo), de acuerdo a lo mostrado en el estudio aleatorizado en comparación con el **G-CSF** convencional (**filgrastim** o **lenograstim**) [*Ann Oncol* 19:292, 2008]. Hubo una reducción en el número de pacientes con neutropenia febril (18% con **G-CSF** *versus* 7% con **pegfilgrastim** y 5% con **pegfilgrastim** + **ciprofloxacino**, $P < 0,0001$). Epífora (lagrimeo excesivo) es un problema relativamente común con

docetaxel (principalmente con el esquema semanal), originándose en la estenosis del ducto lagrimal. Es altamente recomendable que la paciente sea derivada a un oftalmólogo experimentado, para la colocación precoz de un tubo de silicona, evitando, así, la necesidad de una cirugía más radical [*Cancer* 98:504, 2003].

Cáncer de mama positivo para HER-2 con T > 1 cm o N+

Recomendación. En pacientes con tumor positivo para HER-2 > 1 cm o ganglio linfático positivo, recomendamos el esquema de QT basado en **trastuzumab**. Se debe discutir individualmente el tratamiento adyuvante en pacientes con tumor < 1 cm. Las opciones de

tratamiento incluyen: esquema **TCH** (**docetaxel**, 75 mg/m² IV, **carboplatino**, AUC 6 IV, y **trastuzumab**, 8 mg/kg IV, durante 90 min., como dosis de ataque en el primer ciclo y después 6 mg/kg IV, durante 30 min., cada 21 días, por 6 ciclos, seguido de 40 semanas de **trastuzumab**, 6 mg/kg IV, cada 3 semanas) o esquema **AC-TH** con **paclitaxel** o **docetaxel** (**doxorubicina**, 60 mg/m² IV, y **ciclofosfamida**, 600 mg/m² IV, ambos en el D1, cada 21 días, por 4 ciclos, seguidos de **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, durante 3 h, por 4 ciclos, o semanalmente por 12 semanas, en la dosis de 80 mg/m² IV, en 1 h, o **docetaxel**, 100 mg/m² IV, en combinación con **trastuzumab**, 8 mg/kg IV, durante 90 min., como dosis de ataque en el primer ciclo, y

después 6 mg/kg IV, durante 30 min., con cada dosis de taxano, cada 21 días, por 4 ciclos, seguido de 40 semanas de **trastuzumab**, 6 mg/kg IV, cada 3 semanas). En pacientes que finalizaron la QT sin **trastuzumab** en un período anterior menor a 12 meses, recomendamos iniciar **trastuzumab** aislado, 8 mg/kg IV, durante 90 min. (como dosis de ataque en el primer ciclo), y después 6 mg/kg IV, durante 30 min., cada 21 días, por 1 año. Monitorear fracción de ejección (FE) cada 3 meses. Suspender **trastuzumab** temporariamente si existe reducción absoluta de la FE > 16% o si la reducción absoluta está entre 10 y 15%, cuando FE esté por debajo del límite inferior de la normalidad. Verificar nuevamente la función cardíaca en 4 semanas y reintroducir

trastuzumab si la FE se encuentra hasta 5% por debajo del límite inferior de la normalidad. Suspender definitivamente **trastuzumab** si existen dos suspensiones temporarias consecutivas o 3 suspensiones temporarias no consecutivas.

Nota. En los estudios aleatorizados que evaluaron la función del **trastuzumab** en la adyuvancia, la elegibilidad incluyó predominantemente pacientes con tumores > 10 mm. En relación al pronóstico de pacientes con HER-2 positivo y tumor < 10 mm (N0), la literatura es escasa y todos los estudios son retrospectivos [*J Clin Oncol* 26:5697, 2008; *J Clin Oncol* 27:5693, 2009 y *J Clin Oncol* 27:5700, 2009]. Las dos mayores series (*MD Anderson Cancer Center* [MDACC] y el Instituto

Europeo de Oncología en Milán) muestran que el pronóstico de esos pacientes con tumores positivos para HER-2 es peor que el de pacientes con tumores negativos para ese receptor. La serie del MDACC evaluó en detalle el pronóstico de 965 pacientes con tumores < 10 mm que no recibieron quimioterapia o **trastuzumab** en la adyuvancia, de las cuales 98 (10%) presentaron tumores positivos para HER-2 (3 + por inmunohistoquímica o R > 2 por FISH) [*J Clin Oncol* 27:5700, 2009]. Después de un seguimiento mínimo de 5 años, se observó una peor supervivencia libre de recurrencia para las pacientes con tumor positivo para HER-2 al compararlo con HER-2 negativo (77,1 *versus* 93,7% en 5 años, *P* < 0,0001). La supervivencia libre de enfermedad a la distancia en 5 años también fue peor para las pacientes con

tumor positivo para HER-2 al compararlo con HER-2 negativo (86,4 *versus* 97,2% en 5 años, *P* < 0,0001). Un análisis multivariante ajustando para el estado del receptor hormonal, edad al diagnóstico, tamaño y grado nuclear mostró que las pacientes con tumor positivo para HER-2 presentan un riesgo aumentado de recurrencia (HR=2,68, IC de 95%: 1,44-5, *P* = 0,002) y recurrencia a la distancia (HR=5,3, IC de 95%: 2,23-12,62, *P* = 0,0002) [*J Clin Oncol* 27:5700, 2009]. No fue realizado un análisis estadístico que compara la supervivencia entre los tumores T1a (43 pacientes) y T1b (55 pacientes). En la serie de Milán, 150 pacientes con tumores positivos para HER-2, ganglio linfático negativo y T< 1 cm fueron pareadas con pacientes tratadas en la misma época y con la misma edad. La amplificación del HER-2 se asoció con

un aumento estadísticamente no significativo en el riesgo de recurrencia (HR=2,4; IC de 95%: 0,9-6,5, *P* = 0,09) [*J Clin Oncol* 27:5693, 2009]. Cabe destacar que la adopción del tamaño de 1 cm en los estudios clínicos tienen un aspecto pragmático, entretanto, el tratamiento adyuvante se debe basar en el riesgo y en la eficacia del tratamiento adyuvante de reducir este riesgo. A la luz de esos importantantes estudios retrospectivos que muestran alta tasa de recurrencia en pacientes con tumores positivos para HER-2, inclusive con T < 1 cm, hemos considerado el uso de QT basada en **trastuzumab** para esas pacientes. Actualmente, existen seis estudios que evaluaron la función del **trastuzumab** en la adyuvancia en pacientes de riesgo alto (en general T > 1 cm o N+) para la recurrencia y con carcinoma de mama

HER-2 positivo: el NSABP B-31, el NCCTG 9831, el HERA, el BCIRG 006, el FinHer y el PACS-04. Excepto por el PACS-04, todos esos estudios fueron positivos. El estudio del NSABP comparó el esquema **AC** por 4 ciclos, seguido de **paclitaxel**, por 4 ciclos, con **AC** de **paclitaxel** concomitantemente a **trastuzumab**, seguido de 40 semanas de **trastuzumab** aislado. El resultado de los estudios NSABP B-31 y NCCTG 9831 fueron analizados en conjunto, eliminando de este análisis el brazo **AC** seguido de **paclitaxel**, seguido de **trastuzumab** (llamado brazo secuencial del NCCTG 9831) [*N Engl J Med* 353:1673, 2005]. En relación a la elegibilidad de las pacientes, el estudio del NSABP incluyó solamente a aquellas con ganglio linfático positivo, y el estudio del NCCTG incluyó también pacientes de riesgo alto con ganglio

linfático negativo, definido como T > 1 cm si RH negativo y T > 2 cm si RH positivo. Después de un segumiento mediano de 3 años, el análisis combinado mostró un aumento en la supervivencia libre de enfermedad con el **trastuzumab** concomitante con la quimioterapia (HR=0,48, IC de 95%: 0,41-0,57, *P* < 0,0001) y en la SG (HR=0,65, IC de 95%: 0,51-0,84, *P* < 0,0007) [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 512, 2007]. Los eventos cardíacos se mantuvieron constantes después de 3 años de seguimiento, con incidencia de 0,2% en el brazo de control y 2,5% en el brazo del **trastuzumab** [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 512, 2007]. En el estudio NSAPB B-31, la incidencia acumulada de eventos cardíacos, en 5 años, fue de 3,8% en el brazo del **trastuzumab** y 0,9% en el brazo de control [*J Clin Oncol* 25:*abstr* LBA513, 2007]. El análisis del

estudio NCCTG comparando los tres brazos (**AC** seguido de **paclitaxel**, **AC** seguido de **paclitaxel**, seguido de **trastuzumab** por 52 semanas, y **AC** seguido de **paclitaxel** concomitantemente a **trastuzumab**, seguido de 40 semanas de **trastuzumab** aislado) fue actualizada en el Congreso de San Antonio 2009 [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24):*abstr* 80, 2009]. Ese estudio es de gran importancia, ya que hizo la pregunta: ¿la administración del **trastuzumab** concomitante al **paclitaxel** es superior a la administración del **trastuzumab** secuencial al **paclitaxel**?. Después de un seguimiento mediano de 5,5 años, la comparación entre el tratamiento secuencial y el concomitante mostró una reducción en el riesgo de recurrencia para el tratamiento concomitante (HR=0,77, IC de 95%:

0,61-0,96; *P* = 0,019), aunque no estadísticamente significativa debido a los límites de significancia previamente establecidos por el estudio (*P* ≤ 0,00116) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24): *abstr* 80,2009]. La adición de **trastuzumab** después de la finalización de la quimioterapia (tratamiento secuencial) aumentó significativamente la supervivencia libre de enfermedad (71,9% para **AC/T** *versus* 80,1% para **AC/TH**; HR=0,67; IC de 95%: 0,55-0,82; *P* = 0,0005), aunque no mostró aumento en la SG (HR=0,86, IC de 95%: 0,65-1,13; *P* = 0,281) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24):*abstr* 80, 2009], mientras que el tratamiento concomitante mostró un aumento significativo en la SG (HR=0,65; IC de 95%: 0,51-0,84; *P* = 0,0007) [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 512, 2007]. El estudio HERA evaluó la función del

trastuzumab administrado de modo secuencial y aleatorizó 5,090 pacientes para tres brazos: QT aislada a criterio del investigador *versus* QT aislada seguida de **trastuzumab**, 8 mg/kg IV de dosis de ataque seguida de 6 mg/kg IV, cada 3 semanas, por 1 año, *versus* QT aislada seguida de **trastuzumab** por 2 años [*N Engl J Med* 353:1659, 2005]. Para este estudio fueron elegibles pacientes con ganglio linfático negativo de riesgo alto, definido como T > 1 cm, o con ganglio linfático positivo. Después de un seguimiento mediano de 1 año, la adición de **trastuzumab**, después de la QT, mostró una reducción de 46% en el riesgo de recurrencia (*P* = 0,0001) y de 24% en el de mortalidad (*P* = 0,26) [*N Engl J Med* 353:1659, 2005], sin embargo con seguimiento de 4 años, la reducción de riesgo de recurrencia disminuyó a 24% (HR=0,76,

IC de 95%: 0,66-0,87), aunque aún altamente significativo (*P* < 0,0001) [*The Breast* 18 (*Suppl* 1):*abstr* S25, 2009). No se observó aumento de la SG en gran parte debido a la administración tardía de **trastuzumab** adyuvante en el brazo de control (entrecruzamiento en aproximadamente 50% de las pacientes). El estudio BCIRG 006 aleatorizó 3,200 pacientes con ganglios linfáticos positivos o negativos de riesgo alto para uno de los tres grupos: **AC** seguido de **docetaxel** (**AC**-**T**, brazo control) *versus* **AC** seguido de **docetaxel** con **trastuzumab** (**AC-TH**) *versus* **carboplatino** con **docetaxel** con **trastuzumab** (**TCH**). La actualización de ese estudio en San Antonio 2009, ahora con un seguimiento mediano de 65 meses, mostró una reducción en el riesgo de

recurrencia con **AC-TH** (HR=0,64, IC de 95%:0,53-0,78; *P* < 0,001) y con el esquema **TCH** (HR=0,75, IC de 95%: 0,63-0,90; *P* = 0,04), además de la disminución del riesgo de muerte con **AC-TH** (HR=0,63, IC de 95%: 0,48-0,81; *P* < 0,001) y con **TCH** (HR=0,77, IC de 95%:0,60-0,99; *P* = 0,038) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24):*abstr* 62, 2009]. No existe diferencia estadística entre los brazos **AC-TH** y **TCH**, tanto en relación al intervalo libre de enfermedad como en la SG. Entretanto, la tasa de insuficiencia cardíaca grado 3 ó 4 (NYHA) fue mayor en el brazo del **AC-TH** (1,9%) al compararlo con **AC-T** (0,66%) y **TCH** (0,37%). Debido a la baja incidencia de cardiotoxicidad y eficacia comparable a la del **AC-TH**, consideramos el esquema **TCH** como una sólida opción en la adyuvancia. Una duración más breve del **trastuzumab**

(9 semanas) fue evaluada en el estudio FinHer. En ese estudio de fase III, 1,010 pacientes con ganglio linfático positivo o negativo, si el T > 2 cm y RP negativo, fueron aleatorizadas (primera aleatorización) el **docetaxel** por 3 ciclos, seguidos de **CEF** por 3 ciclos o **vinorelbina** por 9 semanas, seguido de **CEF** por 3 ciclos [*N Engl J Med* 354:809, 2006]. Las pacientes con hiperexpresión del HER-2 (n=232) por CISH (*Chromogenic in situ Hybridization*) tuvieron una segunda aleatorización con **trastuzumab** durante las primeras 9 semanas de QT concomitantemente a **docetaxel** o **vinorelbina** *versus* QT aislada. Después de un seguimiento mediano de 62 meses, 9 semanas de **trastuzumab** no redujo de forma significativa la supervivencia libre de recurrencia a la distancia (19,1% para el grupo tratado con **trastuzumab**

versus 26,7% para el grupo de control, HR=0,65, IC de 95%: 0,38-1,12; *P* = 0,12) [*J Clin Oncol* 27:5685, 2009] o el riesgo de muerte (HR=0,55, IC de 95%: 0,27-1,11; *P* = 0,094). Entretanto, en un análisis de subgrupo de incluyó solamente las pacientes tratadas con **docetaxel** con o sin **trastuzumab** (n=112), la supervivencia libre de metástasis a distancia permaneció significativa (HR=0,32, IC de 95%: 0,12-0,89; *P* = 0,029) [*J Clin Oncol* 27:5685, 2009]. Aunque esos datos sean altamente provocadores, debido al pequeño número de pacientes incluidos, ellos necesitan confirmación antes de su adopción como un estándar en la adyuvancia. El estudio PACS-004 tiene, en términos de aleatorización, un diseño similar al FinHer; en este estudio, 3,010 pacientes fueron aleatorizadas inicialmente para recibir

FEC *versus* **ED** (**epirubicina** asociada a **docetaxel**) en la adyuvancia y, en una segunda aleatorización, 528 pacientes HER-2 positivo fueroon aleatorizadas, después del término de la QT y de la RT, a 1 año de **trastuzumab** *versus* observación, siguiendo el diseño del estudio HERA. Después de un seguimiento mediano de 48 meses, no se observó aumento del intervalo libre de enfermedad (HR=0,86; IC de 95%:0,61-1,22; *P* = 0,41) o de la SG (HR=1,27; IC de 95%:0,68-2,38) [*J Clin Oncol* 27:6129, 2009]. Un análisis exploratorio mostró HR=0,57 en los primeros 18 meses y HR=1,04 entre los meses 18 y 48, mostrando el efecto transitorio del **trastuzumab**. La disminución del beneficio clínico en la estrategia secuencial está, de cierta forma, de acuerdo a los datos del estudio HERA, que mostró reducción del

riesgo de recurrencia de 46% con 1 año de seguimiento, una disminución para 36% después de 2 años de seguimiento y una disminución para 24% con 4 años de seguimiento, aunque aún permanezca altamente significativo (HR=0,76, IC de 95%: 0,66-0,87; *P* < 0,0001) [*The Breast* 18 (*Suppl* 1):*abstr* S25, 2009]. Actualmente, estos datos presentan, en nuestro parecer, menor importancia debido a que la mejor opción de tratamiento es la combinación de QT concomitante con **trastuzumab**, y no la estrategia secuencial. Los resultados de los seis estudios de **trastuzumab** en la adyuvancia están resumidos en la siguiente tabla:

Estudio	Esquema	SM (m)	% RRRR	ICC (G3/4)
NSABP-B31 e	**AC-TH** (**paclit**	35	52	4,1%

NCCTG 9831	**axel** 3/3 sem o sem)			
HERA	QT seguido de **H** x 1 año	48	24	0,54%
BCIRG 006	**AC-TH** (**docet axel** 3/3 sem) **TCH**	65	36 25	1,9% 0,37%
FinHer	D100 + **H** x 3 seguido de **FEC60** x 3	60	35*#	0
PACS 004	QT seguido	48	14#	1,7%

	de **H** x 1 año			

*Abreviaciones: **H**, **trastuzumab**; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; m, meses; RRRR, reducción relativo del riesgo de recurrencia; sem, semanas; SM, seguimiento mediano.*

* supervivencia libre de metástasis

no estadísticamente significativo

En suma, la adición de **trastuzumab** mostró, en cuatro de seis estudios, el mayor aumento de intervalo libre de enfermedad ya observado en la adyuvancia, y representa un gran progreso en el tratamiento de pacientes con HER-2 positivos. Además, destaca la importancia de verificar el estado del HER-2 antes de iniciar el tratamiento adyuvante o neoadyuvante.

Hormonoterapia

Consideraciones generales

En las pacientes con RH positivo (estrógeno, progesterona o ambos), la hormonoterapia adyuvante es el tratamiento más importante. Por ejemplo, de acuerdo con el metaanálisis actualizado después del seguimiento de 15 años, el uso de **tamoxifeno** por 5 años reduce el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un tercio (HR=0,69+0,03; 2*P* < 0,00001) y el riesgo de muerte por cáncer de mama en un cuarto (HR=0,76±0,03; 2*P* < 0,00001) [*Lancet* 365:1687, 2005]. Esos beneficios probablemente están subestimados considerándose que, en aproximadamente 20% de las pacientes incluidas en los estudios, el estado de

los receptores hormonales fue desconocido. Restringiéndose el análisis al grupo de pacientes con RH positivo, la reducción en el riesgo de recurrencia es de 41% (HR=0,59±0,03), y la reducción en el riesgo de muerte por cáncer de mama es de 34% (HR=0,66±0,04) [*Lancet* 365:1687, 2005]. Si se indica QT, la hormonoterapia debe ser administrada solamente después del término de la misma. Actualmente está claro que el uso concomitante de la hormonoterapia y la QT disminuye la eficacia de la QT, según mostró el estudio aleatorizado *Intergroup* 0100, que comparó CAF seguido de **tamoxifeno** (**T**) (n=566) *versus* **CAFT** seguido de **T** (n=550) *versus* **T** solamente (n=361). Los resultados, con un seguimiento de 10 años, fueron actualizados en el Congreso de San Antonio en 2004 [

Breast Cancer Res Treat 88:*late entry abstr* 37, 2004] y mostraron que la supervivencia libre de enfermedad para **CAF** seguido de **T** fue de 60%, en comparación con 53% para **CAF** concomitante con **T** (reducción del riesgo relativo de 20%, *P* = 0,030). Resultados similares, aunque no estadísticamente significativos, fueron observados en un estudio español con solamente 474 pacientes [*Ann Oncol* 15:79, 2004]. La separación entre las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas es también crítica en la selección de la hormonoterapia. En las mujeres que permanecen amenorreicas después de la QT adyuvante, se debe tener mucho cuidado para averiguar ese dato (si presentan, de hecho, niveles hormonales de mujeres postmenopáusicas) antes de prescribir

un inhibidor de la aromatasa. Recomendamos que esa evaluación hormonal se repita periódicamente, por ejemplo, cada 3 meses, pues las pacientes podrán regresar a la actividad ovárica, corriendo inclusive el riesgo de embarazarse (a pesar de no menstruar). Además, se debe tomar cuidado especial en las mujeres que recibieron **tamoxifeno** y cambiaron para un inhibidor de la aromatasa. Ese punto es bien ilustrado en una serie con 45 mujeres > de 40 años, en la cual 27% mostraron una recuperación de la función ovárica cuando el tratamiento fue cambiado para el inhibidor de la aromatasa [*J Clin Oncol* 24:2444, 2006]. Los autores recomiendan que las mujeres con < de 40 años no reciban el inhibidor de la aromatasa aislado y, si existe interés en utilizarlo, se debe suprimir la función ovárica. En las

mujeres con > de 40 años, se debe monitorear la función ovárica por lo menos durante 6 meses (sugerimos 1 año). Las pacientes deben ser orientadas para informar al médico, en caso que no estén más presentes los síntomas típicos de la menopausia, como calores o sequedad vaginal. Los niveles de estradiol en las pacientes que se encuentran en tratamiento con un inhibidor de la aromatasa deben estar < 10 pmol/L (para convertir pg/mL en pmol/L, se debe multiplicar por 3,67). En caso contrario, se debe suprimir la función ovárica o cambiar para **tamoxifeno** [*J Clin Oncol* 24:2444, 2006]. La medición del nivel de estradiol debe realizarse en un laboratorio de referencia. Es importante destacar que esa medición es problemática en las pacientes que están recibiendo **exemestano** porque

los metabolitos de ese agente producen una reacción cruzada en la medición del estradiol [*Clin Cancer Res* 3:1101, 1997]. Así, sugerimos evitar el uso de **exemestano** en la conversión de **tamoxifeno** a inhibidor de la aromatasa en pacientes relativamente jóvenes.

Paciente premenopáusica

Recomendación. **Tamoxifeno**, 20 mg VO, 1 vez/día, por 5 años, es el tratamiento estándar. La adición de supresión o ablación ovárica al **tamoxifeno** después del tratamiento adyuvante con QT debe ser considerada experimental y discutida individualmente para las pacientes con riesgo alto de recurrencia, con menos de 40 años y que persisten

menstruando regularmente, o que mantengan el nivel de estradiol elevado después del término de la QT. La indicación de análogo de LHRH e inhibidor de la aromatasa (IA) adyuvantes también debe considerarse experimental.

Nota. Tradicionalmente, QT seguida de hormonoterapia con **tamoxifeno**, por 5 años, es el tratamiento adyuvante sistémico adoptado como estándar para pacientes en la premenopausia, pues, según un metaanálisis, la adición de QT a la hormonoterapia con **tamoxifeno** en pacientes con < de 50 años (un corolario de la premenopausia) reduce el riesgo relativo de recurrencia en 36% y el riesgo relativo de muerte por cáncer de mama en 35%, en comparación con **tamoxifeno** aislado [

Lancet 365:1687, 2005]. La adición de supresión ovárica con análogo de LHRH para las pacientes tratadas con QT y **tamoxifeno** no reduce de forma significativa la recurrencia (15,9% de reducción, *P* = 0,37) o la muerte después de la recurrencia (32,6% de reducción, *P* = 0,14) según el metaanálisis de 2007 [*Lancet* 369:1711, 2007]. Un metaanálisis de subgrupo que incluyó sólo pacientes con menos de 40 años mostró una reducción de riesgo de recurrencia de 32%, aunque no alcanzó significancia estadística (*P* = 0,12). Entretanto, solamente 203 pacientes fueron incluidas en ese subgrupo, lo que disminuyó mucho el poder estadístico [*Lancet* 369:1711, 2007]. El estudio *ABC Ovarian Ablation or Suppression*, con 2,144 pacientes premenopáusicas, también mostró que no existió aumento de supervivencia

libre de enfermedad en aquellas en los estadios I a III después de la adición de la ablación ovárica al **tamoxifeno** *versus* **tamoxifeno** aislado (con o sin QT adyuvante) [*J Natl Cancer Inst* 99:516, 2007]. Cuando se enriqueció el análisis con sólo pacientes con RE + (39% de la población), la adición de ablación o supresión ovárica al **tamoxifeno** tampoco fue significativa (HR=0,84, IC de 95%: 0,59-1,2). De la misma forma, cuando se restringió el análisis al subgrupo de 457 pacientes con edad < 40 años, la adición de supresión ovárica después de QT y **tamoxifeno** no aumentó la SG (HR=0,92, IC de 95%: 0,64, 1,31) [*J Natl Cancer Inst* 99:516, 2007]. La función del **ácido zoledrónico** como agente antineoplásico está siendo evaluada en varios estudios incluyendo adyuvancia, neoadyuvancia y enfermedad

metastásica. El estudio austríaco ABCSG-12 evaluó específicamente la función del **ácido zoledrónico** en la adyuvancia [*N Engl J Med* 360:679, 2009]. Ese estudio utilizó un diseño factorial 2 x 2 y evaluó dos preguntas: 1) si el **anastrozol** en adición a la supresión ovárica con **goserelina** es superior al **tamoxifeno** más **goserelina**, ambos administrados por 3 años; y 2) si el **ácido zoledrónico** (4 mg IV, de 6/6 meses, por 3 años) muestra capacidad de reducir la recurrencia del cáncer de mama. La QT adyuvante no fue administrada para las pacientes. Después de un seguimiento mediano de 47,8 meses, el **anastrozol** no fue superior al **tamoxifeno** (HR=1,1; IC del 95%: 0,78 - 1,53; *P* = 0,59). Por otro lado, la adición del **ácido zoledrónico** redujo el riesgo relativo de recurrencia en 36%

(HR=0,64; IC de 95%: 0,46-0,91; *P* = 0,01). El medicamento redujo los eventos de recurrencia locorregional, metástasis a distancia (óseas y no óseas) y cáncer en la mama contralateral. No existió un incremento en la toxicidad renal u osteonecrosis de mandíbula asociada con esa dosificación de **ácido zoledrónico**, por 3 años. Esos resultados son de difícil contextualización en la práctica clínica por los siguientes motivos: 1) QT para pacientes premenopáusicas es lo habitual, principalmente para las que presentan ganglios linfáticos positivos (30% en el ABCSG-12) y grado 3 (20% en el estudio en cuestión); 2) supresión ovárica con **goserelina** asociada a **tamoxifeno** como tratamiento aislado así como la duración de la hormonoterapia por apenas 3 años tampoco son estándar; 3) seguimiento

mediano de 47,8 meses es insuficiente en la adyuvancia hormonal para obtener conclusiones definitivas y 4) el número de eventos en todo el estudio fue muy pequeño (137 para el análisis de la supervivencia libre de enfermedad y solamente 42 muertes). Entretanto, la supervivencia libre de enfermedad (94% en 5 años) y la SG (98,2% en 5 años) son impresionantes, y es poco probable que el aumento de la QT pueda mostrar un mayor impacto en esa situación. Por ahora, no existen evidencias de que la supresión ovárica asociada al inhibidor de la aromatasa deba ser recomendada. Por otro lado, la reducción del 36% en la recurrencia con el **ácido zoledrónico** está en conformidad con los datos recientes del estudio ZO-FAST en la posmenopausia (ver *Hormonoterapia en la postmenopausia*) y debe ser la forma

preferida de preservación de la masa ósea en esas pacientes [*Cancer Res* 69(*Suppl* 2):*abstr* 44, 2009]. A la luz de los datos de ese estudio, encontramos razonable considerar la supresión ovárica por 3 años con **goserelina**, 3,6 mg SC, de 28/28 días, o 10,6 mg SC, cada 12 semanas, asociada al **tamoxifeno**, 20 mg VO, 1vez/día, por 5 años, y **ácido zoledrónico**, 4 mg IV, de 6/6 meses, durante 3 años, sin QT para pacientes de riesgo bajo, como por ej., T entre 1 y 2 cm, grado histológico y nuclear 1, sin invasión linfática, ganglio linfático negativo, ambos RH positivos y por encima de 10%. Cabe destacar, entretanto, que el impacto de la adición de un análogo de LHRH al **tamoxifeno** en pacientes premenopáusicas aún no está totalmente definido.

Consejo. Aunque el uso de antidepresivos serotoninérgicos asociados al uso de **tamoxifeno** pueda ayudar en el control de las olas de calor, varios antidepresivos de esa clase pueden reducir la eficacia del **tamoxifeno**. Esa disminución se presenta porque la enzima CYP2D6, responsable por la conversión del **tamoxifeno** en endoxifeno, puede ser inhibida por los serotoninérgicos. Por ejemplo, en un estudio, la **paroxetina** mostró una disminución de hasta el 64% de los niveles séricos de endoxifeno, el matabolito activo del **tamoxifeno** [*J Natl Cancer Inst* 95:1758, 2003]. Es importante destacar que aproximadamente 25% de los medicamentos prescritos son metabolizados por la CYP2D6 [*Pharmacogenomics J* 5:6, 2005]. Actualmente, fueron reportados más de

10 estudio, retrospectivos que evaluaron el impacto del **tamoxifeno** en la adyuvancia y/o en la enfermedad metastásica en relación al genotipo de la CYP2D6. La mayoría de los estudios [*Expert Rev Mol Med* 10:e34, 2008], que incluyeron algunas presentaciones importantes en el Congreso de San Antonio 2008 [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2): *abstr* 57, 2009; *Cancer Res* 69 (*Suppl* 2): *abstr* 3089, 2009; *Cancer Res* 69 (*Suppl* 2): *abstr* 6037, 2009] sugiere que las pacientes con genotipo de la CYP2D6*4*4 en caucásicas derivan poco o ningún beneficio con **tamoxifeno** adyuvante. En el Congreso de San Antonio de 2009, fue presentado el resultado del estudio del *International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortiun* (ITPC), el cual recolectó datos individuales de 2,880 pacientes en 6 centros de

estudios y analizó la asociación entre el fenotipo metabilizador pobre (MP), metabilizador intermedio (MI) y metabilizador extenso (ME) con supervivencia libre de enfermedad y SG [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24): *abstr* 32, 2009]. En contraste con la mayoría de los estudios, el ITPC no mostró diferencia en la supervivencia libre de enfermedad y el estado de la CYP2D6 (*P* = 0,73), inclusive después de un análisis estadístico ajustado de acuerdo con el centro investigador o estado ganglionar (*P* = 0,51). Tampoco hubo correlación entre los estados del metabolizador y la SG (*P* = 0,69). Este estudio, entretanto, tuvo importantes fallas metodológicas pués presentaba una gran heterogeneidad en la recolección de datos entre los centros (reflejada por la asociación entre el centro y la supervivencia libre de

enfermedad, *P* < 0,0001), ausencia de datos sobre medicaciones inhibidoras de la CYP2D6 en 61% de las pacientes, datos incompletos en el genotipaje y duración de uso del **tamoxifeno**, dificultando su contextualización. En relación al uso concomitante de medicamentos inhibidores de la CYP2D6 y **tamoxifeno**, un importante estudio retrospectivo mostró que pacientes tratadas con **tamoxifeno** en la adyuvancia y que reciben, concomitantemente, medicamentos inhibidores de la CYP2D6, incluyendo los inhibidores fuertes, como **fluoxetina** y **paroxetina**, e inhibidores moderados como **sertralina**, **cimetidina**, **amiodarona**, **ticlopidina** y **haloperidol**, mostraron un riesgo mayor de recurrencia del cáncer de mama [*Breast Cancer Res Treat* 101:113, 2007]. No obstante, la

literatura no es uniforme. Por ejemplo, un análisis de 19 pacientes con genotipo CYP2D6*4*4 mostró beneficio del **tamoxifeno** en el tratamiento de esas pacientes (inclusive en pacientes metastásicas) y también ocurrió en ese grupo el engrosamiento del endometrio (utilizado como biomarcador del **tamoxifeno**) [*Breast Cancer Res Treat* no prelo *Jul* 12, 2009]. Dos recientes estudios en pacientes orientales tampoco confirman peor diagnóstico con el genotipo CY2D6*10*10 [*Jpn J Clin Oncol* 39:651, 2009; *Cancer* 115:952, 2009]. Los investigadores del *Consortium on Breast Cancer Pharmacogenomics* (COBRA) iniciaron un gran estudio prospectivo para evaluar, de modo definitivo, el impacto del genotipo de la CYP2D6 en la terapia con **tamoxifeno** adyuvante. Ese estudio incluyó 300 pacientes, y un

análisis de las primeras 80 mostró que mujeres portadoras de 1 ó 2 alelos nulos de la CYP2D6 presentaron niveles significativamente menores de endoxifeno, en comparación con mujeres con CYP2D6 normal [*Expert Rev Mol Med* 10:e34, 2008]. Esos datos sugieren que, en pacientes que reciben **tamoxifeno**, se debe tener gran cautela con el uso de medicamentos que puedan inhibir la CYP2D6. A continuación se describe una lista parcial de los medicamentos y de sus respectivos grados de inhibición de la CYP2D6 [modificado de *Expert Rev Mol Med* 10:e34, 2008]; pueden encontrarse actualizaciones frecuentes de esas medicaciones en http://medicine.iupi.edu/clinpharm/ddis/ClinicalYable.asp. Los inhibidores débiles o no inhibidores probablemente pueden administrarse con seguridad en

pacientes que reciben **tamoxifeno**.

Inhibidores fuertes	**paroxetina**, **fluoxetina**, **bupropiona** y **quinidina**.
Inhibidores moderados	**duloxetina**, **sertralina***, **tioridazina**, **amiodarona**, **difenhidramina** y **cimetidina**.
Inhibidores débiles o no inhibidores	**venlafaxina**, **citalopram** y **escitalopram**.

** La **sertralina** es considerada un inhibidor débil por algunos autores, sin embargo, preferimos incluirlas como un inhibidor moderado a la luz de los datos de la Mayo Clinic [Breast Cancer Res Treat 101:113, 2007].*

Actualmente está disponible en el mercado un examen que determina el genotipo de la CYP2D6 (AmpliChip® CYP450). Entretanto, no recomendamos su uso rutinario hasta que los datos prospectivos estén disponibles. No existe una clara correlación entre la actividad de la CYP2D6 y los sofocos inducidos por el **tamoxifeno** [*Breast Cancer Res Treat* 117:571, 2009].

Paciente postmenopáusica

Recomendación. Las siguientes opciones son apropiadas: un inhibidor (o inactivador) de la aromatasa (**anastrozol**, 1 mg VO/día, o **letrozol**, 2,5 mg VO/día, o **exemestano**, 25 mg VO/día) por 5 años, O un inhibidor (o inactivador) de la aromatasa por 2 a 3 años seguido de **tamoxifeno** por

2 a 3 años hasta completar 5 años, O **tamoxifeno**, 20 mg VO/día, por 2 a 3 años, seguido de inhibidor (o inactivador) de la aromatasa por 2 a 3 años hasta completar 5 años. Aunque la selección del esquema será influenciada principalmente por el riesgo de eventos tromboembólicos, por la masa ósea de la paciente, el pretratamiento y hasta inclusive el costo del tratamiento, en pacientes de riesgo alto, recomendamos iniciar con un inhibidor de la aromatasa. Para las pacientes que ya recibieron **tamoxifeno** por 5 años, recomendamos 5 años adicionales de un inhibidor de la aromatasa (el mayor beneficio de esa estrategia se presenta entre las pacientes de mayor riesgo de recurrencia).

Nota. Los datos del metaanálisis de los inhibidores de la aromatasa IA (*Aromatasa Inhibitors Overview Group*, AIOG) para las pacientes posmenopáusicas con RE positivo muestran superioridad del IA sobre el **tamoxifeno** en la comparación directa [*J Clin Oncol* 28:509, 2010]. Con el IA existe una reducción relativa de 23% en el riesgo de recurrencia (2*P* < 0,00001), con un beneficio absoluto de 3,9 en 8 años. Esa reducción es mayor en la recurrencia contralateral aislada (41%, 2*P* = 0,0009) del que en la recurrencia a distancia como primer evento (16%, 2 *P* = 0,009) o cualquier recurrencia a distancia (18%, 2*P* = 0,002). No existió diferencia significativa en la mortalidad por cáncer de mama (2*P* = 0,1), muerte sin recurrencia (2*P* = 0,9) o cualquier tipo de muerte (2*P* = 0,3). La actualización de los grupos de

monoterapia (**tamoxifeno** *versus* **letrozol**) del estudio BIG 1-98, actualmente con un seguimiento mediano de 71 meses, mostró un aumento favoreciendo al **letrozol** en la supervivencia libre de enfermedad (HR=0,88, IC de 95%: 0,78-0,99; *P* = 0,03 en el análisis de la intención de tratamiento) y en el tiempo para la recurrencia a distancia (HR=0,85 IC de 95%: 0,72-1; *P* = 0,05) aunque sin aumento estadísticamente significativo en la SG (HR=0,87; IC de 95%: 0,75-1,02; *P* = 0,08) [*New Engl J Med* 361:766, 2009]. Entretanto, después de la publicación de los resultados en el 2005, que mostraron una superioridad de la monoterapia con **letrozol** sobre el **tamoxifeno**, 619 pacientes (25,2%) del grupo del **tamoxifeno** fueron selectivamente tratadas con **letrozol**, la mayoría entre los años 3 y 5, y por

un tiempo mediano de 18 meses. El análisis estadístico fue entonces realizado por el grupo alocado inicialmente (análisis por intención del tratamiento) y por la reclasificación en la ocasión del cambio para **letrozol**. Ese análisis mostró resultados muy similares a los del análisis por intención de tratamiento, aunque de acuerdo con el convencional en esa situación no existan pruebas de significado estadístico. El AIOG también analizó los resultados de 5 años de monoterapia con **tamoxifeno** *versus* el tratamiento secuencial de 2 a 3 años con **tamoxifeno**, seguido de IA hasta completar 5 años [*J Clin Oncol* 28:509, 2010]. La estrategia del cambio por el IA fue superior, con una reducción absoluta en las recurrencias de 3,1% en 3 años y de 3,5% en 6 años (2P < 0,00001). Hubo reducción relativa de

riesgo de 40% (2*P* = 0,002) en la recurrencia local aislada, 35% en la recurrencia aislada en la mama contralateral (2*P* = 0,03), 24% en la recurrencia a distancia como primer evento (2*P* = 0,001) y 23% en cualquier recurrencia a distancia (2*P* = 0,0009). La reducción global para cualquier evento de recurrencia fue del 29% (2*P* < 0,00001). El cambio por IA proporcionó una reducción absoluta de 0,7% en la mortalidad por cáncer de mama, en 3 años, y de 1,6% en 6 años (2*P* = 0,02). Existe un error sistemático de selección en la mayoría de los estudios de cambio por IA incluidos en el metanálisis, considerándose que la aleatorización ocurrió 2 a 3 años después del inicio del estudio, excluyéndose, por lo tanto, las pacientes que recurrieron en este período. La comparación directa entre

monoterapia con IA *versus* tratamiento secuencial de **tamoxifeno** seguido de IA o IA seguido de **tamoxifeno** no evidenció diferencia entre esas dos estrategias en la supervivencia libre de enfermedad o SG en los dos estudios (BIG 1-98 y TEAM) que aleatorizaron a las pacientes en el inicio de la hormonoterapia [*New Engl J Med* 361:766, 2009 y *Cancer Res* 69 (*Suppl* 24): *abstr* 11, 2009]. En el estudio BIG 1-98, entretanto, la comparación de **letrozol** *versus* **tamoxifeno**»**letrozol** evidenció un aumento no significativo a favor de la monoterapia con **letrozol** para la SG (HR=1,13; IC de 95%: 0,83-1,53) y en el tiempo hasta la metástasis a distancia (HR=1,22; IC de 95%: 0,88-1,69) [*N Engl J Med* 361:766, 2009]. La comparación de monoterapia con **letrozol** *versus* tratamiento secuencial con **letrozol**»**tamoxifeno**

tampoco mostró ninguna diferencia en la supervivencia libre de enfermedad, SG o un tiempo hasta la recurrencia a distancia. El estudio TEAM que comparó 5 años de **exemestano** con 2 a 3 años de **tamoxifeno** seguido de **exemestano** no mostró ninguna diferencia en la supervivencia libre de enfermedad (HR=0,97, IC de 95%: 0,88-1,08, *P* = 0,604), tiempo hasta la recurrencia (HR=0,94, IC de 95%: 0,83-1,06, *P* = 0,293) o SG (HR=1,00; IC de 95%: 0,89-1,14; *P* = 0,999) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24)*abstr* 11, 2009]. Un análisis más detallado del estudio BIG 1-98 muestra que, en los primeros 2 años, existe mayor recurrencia en el grupo de pacientes que iniciaron con **tamoxifeno** en comparación con **letrozol** (2,5% de recurrencia con **letrozol** y 4,1% con **tamoxifeno**; 0,9% de recurrencia con

letrozol y 1,3% con **tamoxifeno** para las pacientes con ganglios linfáticos negativos y 4,7% con **letrozol** *versus* 7,9% con **tamoxifeno** para las pacientes con ganglios linfáticos positivos) [*New Engl J Med* 361:766, 2009]. La monoterapia con IA es superior a la monoterapia con **tamoxifeno** independientemente del estado de la RP [*J Clin Oncol* 28:509, 2010; *Cancer Res* (*Suppl* 2):*abstr* 81, 2009] y de la amplificación/superexpresión del HER-2 [*J Clin Oncol* 26:1059, 2008; *Lancet Oncol* 9:23, 2008]; por lo tanto, esos resultados no deben ser utilizados con la finalidad de seleccionar pacientes para el tratamiento preferido con IA. Los perfiles de los efectos colaterales del **tamoxifeno** y de los IA son distintos. Las pacientes tratadas con IA presentan una mayor incidencia de

fracturas óseas (debido a la pérdida de masa ósea), artralgia/síntomas músculoesqueléticos y una menor incidencia de olas de calor, trombosis, sangrado vaginal y cáncer de endometrio [*J Clin Oncol* 25:486, 2007; *Lancet* 359:2131, 2002]. El estudio MA17, conducido por el *National Cancer Institute of Canada* (NCIC), aleatorizó 5,187 mujeres que recibieron **tamoxifeno** por 5 años para el tratamiento con placebo o **letrozol** por más de 5 años. Después de un seguimiento mediano de 30 meses, las pacientes que recibieron **letrozol** mostraron una significativa reducción del riesgo de recurrencia de 42% ($P < 0,001$) y de recurrencia a distancia de 40% ($P < 0,001$), aunque aún no significativa de riesgo de muerte (reducción de 18%, $P = 0,3$) [*N Engl J Med* 349:1793, 2003, actualizado en *J*

Natl Cancer Inst 97:1262, 2005]. Un estudio de menor porte, conducido por el *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group* (ABCSG-6a), con 856 pacientes, mostró resultados similares al del NCIC con uso de **anastrozol** después de 5 años de **tamoxifeno** con reducción del riesgo de recurrencia de 38% (*P* = 0,031), aunque sin aumento de SG [*J Natl Cancer Inst* 99:1845, 2007]. El **exemestano** también fue estudiado en la adyuvancia prolongada según el estudio conducido por el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*, el NSABP B-33 [*J Clin Oncol* 26:1965, 2008]. A pesar de la conclusión precoz del estudio y del entrecruzamiento para **exemestano**, hubo una tendencia para una mayor supervivencia libre de enfermedad (91 *versus* 89% en 4 años, HR=0,68: *P* =

0,07) y un aumento estadísticamente significativo para la supervivencia libre de recurrencias (96 *versus* 94% en 4 años, HR=0,44: *P* = 0,004) [*J Clin Oncol* 26:1965, 2008].

Consejo. En el estudio ATAC, el monitoreo de rutina de la densidad ósea mostró que las pacientes con masa ósea de base normal no desarrollan osteoporosis, aunque pueden desarrollar osteopenia; inclusive las pacientes con osteopenia de base presentan un pequeño riesgo de desarrollar osteoporosis [*J Clin Oncol* 26:1051, 2008]. La mayor tasa de pérdida de masa ósea ocurre en los primeros 2 años de uso de inhibidor de la aromatasa [*J Clin Oncol* 26:1051, 2008]. Recomendamos para el manejo, prevención y tratamiento de la pérdida

de la masa ósea, la estrategia del siguiente fluxograma. La recomendación del uso precoz del **zoledronato** en pacientes que reciben el inhibidor de la aromatasa se basa en los datos preliminares de los estudios Z-FAST (conducido en los EUA) [*J Clin Oncol* 25:829, 2007] y ZO-FAST (conducido fuera de los EUA) [*Oncologist* 13:503, 2008]. La actualización del estudio ZO-FAST en 36 meses mostró un beneficio del 4,39% en la masa ósea de la columna lumbar y de 1,89% en la cadera para las pacientes tratadas de inmediato con **ácido zoledrónico** (P < 0,0001), mientras que para las tratadas tardíamente (P = 0,0001), hubo una pérdida de masa ósea del 4,9% en la columna lumbar y del 3,52% en la cadera [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 44, 2009]. Entretanto, la incidencia de

fracturas a los 36 meses no fue diferente entre los grupos. Además de evitar la pérdida de masa ósea, la adición inicial del **ácido zoledrónico** mostró una reducción relativa de 40% en el riesgo de recurrencia (*P* = 0,0314) y se debió, principalmente, a la reducción de recurrencia a distancia (3,8 *versus* 5,6%) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 44, 2009]. Esos datos están de acuerdo con el estudio ABCSG-12, que mostró la capacidad del **ácido zoledrónico** de reducir el número de eventos locorregionales y metástasis a distancia en mujeres en la premenopausia. Otros bifosfonatos, como **ibandronato** [*Clin Cancer Res* 14:6336, 2008] y **risedronato** [*J Clin Oncol* 27:1047, 2009], también mostraron reducción de la pérdida ósea en pacientes tratadas con IA. Debido a la alta prevalencia de

deficiencia/insuficiencia de vitamina D en pacientes con cáncer de mama, es imperativo verificar los niveles séricos de 25(OH) **vitamina D** antes de iniciar cualquier tratamiento para la osteopenia o la osteoporosis [*J Clin Oncol* 27:2151, 2009].

Estrategia de manejo recomendada para pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

Disminucion de ≥ 5% de densidad mineral ósea (DMO) indica el inicio del ***ácido zoledrónico*** *(4 mg de 6/6 meses); IMC = índice de masa corporal [Ann Oncol 19:1407, 2008].*

TIPOS HISTOLÓGICOS ESPECIALES

Recomendación. Consideramos como histologías favorables los tipos mucinoso (o coloide), tubular, cribiforme, adenoide quístico y papilífero. En las pacientes con esos tipos histológicos, recomendamos hormonoterapia adyuvante de acuerdo con el estado de los receptores. Al principio, no recomendamos QT adyuvante para

esos subtipos histológicos, si el tumor es RH positivo. Recomendamos QT adyuvante para el medular típico aunque es controvertido. El medular atípico debe tratarse como carcinoma ductal.

Nota. Aunque raros, algunos tipos histológicos merecen una consideración debido a la diferencia en el pronóstico y, consecuentemente, en el manejo clínico. Los carcinomas mucinoso (coloide), tubular, cribriforme, adenoide quístico y papilífero muestran un mejor pronóstico al compararlos al carcinoma ductal invasivo, siempre que los criterios histológicos aplicados al diagnóstico sean rígidos y el tamaño sea inferior a 3 cm [*Histopathology* 20:479, 1992]. Los carcinomas ductales invasivos con áreas de patrón

histológico especial, aunque de pronóstico mejor que el de las formas sin especificación, no deben clasificarse como especiales, sino como de tipo mixto [*Histopathology* 20:479, 1992]. Los tumores de tipo especial con hasta 3 cm muestran un riesgo bajo de recurrencias y de muerte y una menor posibilidad de comprometimiento ganglionar [*Histopathology* 20:479, 1992; *Histopathology* 7:525, 1983; *Hum Pathol* 21:333, 1990; *Cancer* 71:2507, 1993; *J Clin Oncol* 11:2090, 1993; *J Clin Epidemiol* 50:283, 1997; *Histopathology* 27:219, 1995; *Cancer* 94:2119, 2002]. El carcinoma medular típico, sobretodo con dimensiones de hasta 3 cm, muestra un pronóstico intermedio entre los ductales sin especificación y los tipos especiales [*Histopathology* 20:479, 1992]. El *National Comprehensive Cancer Network*

(NCCN), arbitrariamente, recomienda considerar la QT adyuvante en las histologías favorables si T > 3 cm o ganglio linfático positivo, sin embargo, esa opinión no es compartida por varios especialistas. Además, el NCCN no considera el carcinoma medular típico como una histología favorable y recomienda el tratamiento como si fuera un carcinoma ductal. Las formas de carcinoma de tipo medular, sin todas las características histológicas que lo definen, fueron previamente denominadas de carcinoma medular atípico y no reflejan el mejor pronóstico del que las formas ductales y lobulares. La ocurrencia de los carcinomas medulares típicos, así como el medular atípico y los carcinomas ductales de grado alto sin expresión de receptores hormonales y HER-2 (triplemente negativos), en mujeres jóvenes, se

debe alertar la posibilidad de mutación en el BRCA1, principalmente si hay antecedente familiar positivo [*J Natl Cancer Inst* 90:1138, 1998; *Cancer* 40:1365, 1977; *Hum Pathol* 19:1340, 1988]. El componente neuroendocrino en neoplasias mamarias no interfiere en el pronóstico [*Histopathology* 40:215, 2002].

Consejo. Esos tipos histológicos deben ser confirmados por patólogos de referencia en el área de cáncer de mama, principalmente cuando exista la necesidad de distinguir el carcinoma medular del medular atípico.

(Los autores agradecen a la patóloga Dra. Filomena Carvalho por la valiosa colaboración en el tópico *Tipos histológicos especiales*).

2 . Mama. Enfermedad Localmente Avanzada

Actualizado el 20/09/09, después de ASCO 2009 y San Antonio 2009

Artur Katz, Antonio C. Buzaid, Ricardo Marques e Ingrid A. Mayer

C50

ESTADIFICACIÓN AJCC

Ver capítulo 1, Mama. Tratamiento Adyuvante.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación.	Tomografía

computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis, gammagrafía ósea, deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA) y, de estar disponible, incluir tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC).

Nota. Las pacientes con diez o más ganglios linfáticos positivos deben ser estadificadas por lo menos con TC del tórax, abdomen y pelvis y gammagrafía ósea, pues la enfermedad metastásica puede detectarse por esos métodos de imágenes en aproximadamente 23% de los casos [*J Clin Oncol* 14:66, 1996]. Un estudio alemán realizado con 1,076 pacientes asintomáticas y portadoras de cáncer de mama operable evaluó la función de los rayos X del tórax, de la ecografía (ECO) del abdomen y de la

gammagrafía ósea en la estadificación preoperatoria. Las metástasis fueron excluidas en 85% de los casos y, como era de esperarse, el análisis multivariante mostró una correlación entre la presencia de metástasis a distancia, el número de ganglios linfáticos positivos (> 3, P = 0,065; > 10, P = 0,002) y el tamaño del tumor (> 5 cm, P = 0,08). Los autores concluyeron que la relación costo-beneficio no justifica dichos exámenes en la estadificación de las pacientes con tumores ≤ 5 cm y ≤ tres ganglios linfáticos [*Breast Cancer Res Treat* 82:29, 2003]. Todas las pacientes deben tener, antes del inicio del tratamiento, determinación de los receptores hormonales (estrógeno – RE y progesterona – RP) y HER-2 por inmunohistoquímica, o, de estar disponible, por hibridización *in situ* por

fluorescencia (FISH) (obligatorio si HER-2 2+). El valor de la PET-TC en detectar metástasis a distancia en las pacientes estadificadas con TC y gammagrafía ósea varía entre 8 y 13% [*J Clin Oncol* 22:1253, 2004; *J Clin Oncol* 26:4746, 2008]. Entretanto, en pacientes con cáncer de mama inflamatorio, el PET-TC reveló la presencia de metástasis a distancia en aproximadamente un tercio de los casos [*J Nucl Med* 50:231, 2009; *Cancer* 115:5038, 2009].

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

A la luz de los datos de la quimioterapia (QT) adyuvante con **trastuzumab**, el tratamiento

neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado debe dividirse de acuerdo con el estado del HER-2 (ver *capítulo 1, Mama. Tratamiento Adyuvante*). El clásico estudio del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), B18, el cual comparó el valor de la QT neoadyuvante *versus* adyuvante usando el esquema **AC**, mostró que el impacto en la supervivencia es el mismo, a pesar de que la QT fue administrada antes o después de la cirugía [*J Clin Oncol* 26:778, 2008]. Dos metaanálisis recientes que compararon la adyuvancia *versus* neoadyuvancia confirman esos hallazgos [*J Natl Cancer Inst* 97:188, 2005; *Cocrhane Database Syt Rev* CD005002, 2007]. La gran ventaja de la neoadyuvancia es el aumento de las tasas de cirugías conservadoras de mamas. Varios

estudios mostraron claramente que la ocurrencia de respuesta patológica completa (RCp) después de la QT neoadyuvante se correlaciona firmemente con la supervivencia de pacientes portadoras de carcinoma ductal invasivo. En aquellas pacientes con RCp, frecuentemente se informan supervivencias libres de enfermedad en aproximadamente el 80%, con un seguimiento de hasta 8 años [*J Clin Oncol* 17:460, 1999; *J Clin Oncol* 26:778, 2008]. En la mayoría de los estudios, la tasa de RCp se ubica entre 5 y 30%, con una mediana del 15%. Las pacientes con RE negativo y grado alto histológico muestran una tasa de RCp significativamente mayor del que pacientes con RE positivo o de grado bajo. La aplicación de los criterios de estadificación TNM del *American Joint Committee on Cancer* para el tumor

residual encontrado en la finalización de la QT neoadyuvante permite prever con relativa precisión las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (SG) de las pacientes sometidas a la QT preoperatoria [*J Natl Cancer Inst* 97:1137, 2005; *J Clin Oncol* 25:4414, 2007]. Se debe destacar que la definición de RCp implica la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y ganglios linfáticos axilares. La presencia del componente residual *in situ* no constituye un factor pronóstico adverso en las pacientes en las cuales se verifica la desaparición completa del componente invasivo [*J Clin Oncol* 25:2650, 2007]. El tipo histológico también ejerce influencia en la respuesta a la QT. Una extensa revisión recientemente publicada muestra que las pacientes portadoras de carcinoma

lobular clásico, típicamente RE positivo, HER-2 negativo y de grado bajo, presentan índice de RCp significativamente inferior al de las pacientes portadoras de carcinoma ductal invasivo [*Lancet Oncology* 8:55, 2007]. A pesar de exhibir menor tasa de RCp, dos estudios recientes mostraron que esas pacientes presentan supervivencia libre de enfermedad y SG significativamente más prolongadas que las pacientes portadoras de carcinoma ductal invasivo tratadas con el mismo esquema de QT neoadyuvante [*J Clin Oncol* 23:41, 2005; *Ann Oncol* 17:1228, 2006]. El resultado de la QT neoadyuvante fue recientemente analizado de forma comparativa entre los tumores triple negativos y no triple negativos. Las neoplasias triple negativas presentan tasa de RCp más elevada (22 *versus* 11%, *P* = 0,034),

aunque con mayor probabilidad de recurrencia, razón por la cual proporcionan una tasa de supervivencia libre de enfermedad y una SG inferiores a aquellas alcanzadas por las demás pacientes. Entretanto, el pronóstico de las pacientes triple negativas que alcanzan RCp se superpone a las demás, ilustrando, también en ese contexto, la importancia pronóstica de la RCp [*J Clin Oncol* 26:1275, 2008]. En tumores inoperables, a pesar de no existir diferencias significativas en términos de SG entre la utilización de la cirugía aisladamente y el uso de la radioterapia (RT) post QT neoadyuvante, las tasas de control local muestran ser superiores cuando ambas, cirugía y RT, son incluidas en la terapia multimodal [*Cancer Res* 47:3889, 1987; *Arch Surg* 123:951, 1988; *Cancer* 62:2501, 1988; *Radiother Oncol* 25:167,

1992; *J Clin Oncol* 22:4691, 2004]. Un estudio retrospectivo del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) sugiere que, en el cáncer inflamatorio, la adición de la cirugía post QT de inducción aumenta en 5 años la supervivencia de las pacientes con buena respuesta a la QT (62 *versus* 43%, *P* = 0,018) [*Ann Surg Oncol* 4:452, 1997]. Además de eso, el seguimiento por 20 años de esa misma institución, realizado con 178 pacientes portadoras de cáncer inflamatorio, mostró una supervivencia libre de enfermedad del 28% en 15 años para las pacientes tratadas con terapia combinada multimodal (QT neoadyuvante, cirugía, QT adyuvante y RT); las que fueron tratadas con una única modalidad mostraron una supervivencia libre de enfermedad menor que 5% [*Cancer Chemother Pharmacol* 40:321, 1997]. Esos datos

sugieren que la inclusión de la cirugía en la terapia multimodal para el cáncer inflamatorio es beneficiosa. Un estudio reciente reportó la utilización de la evaluación del ganglio centinela en pacientes portadoras de axilas clínicamente negativas. Los autores recomiendan que las pacientes portadoras de ganglio centinela negativo antes del inicio de la QT neoadyuvante pueden evitar la disección ganglionar axilar [*J Clin Oncol* 27:*abstr* e11604, 2009]. Por otro lado, la evaluación del ganglio centinela después de la QT neoadyuvante muestra ser tan útil y confiable como el procedimiento realizado en pacientes no sometidas a la QT neoadyuvante en relación a su tasa de detección, incidencia de falsos negativos y precisión [*J Clin Oncol* 27:726, 2009].

Tumores HER-2 positivos

Pacientes relativamente jóvenes y con buen índice de desempeño

Recomendación. QT neoadyuvante con **THC** o **AC-TH** (ver *capítulo 1, Mama. Tratamiento Adyuvante*). Después de cirugía, iniciar RT conjuntamente con **trastuzumab**, 8 mg/kg (dosis de ataque), seguido de 6 mg/kg IV, cada 3 semanas, por 40 semanas. En el caso que el tumor exprese receptores hormonales, iniciar hormonoterapia adyuvante después de la finalización de la QT y, concomitantemente, iniciar **trastuzumab** como agente- único, de acuerdo a lo descrito en el capítulo 1. En pacientes que permanecen

inoperables después de la QT, considerar tratamiento con QT y RT, como se describe a continuación en tumores HER-2 negativos.

Nota. La importancia del uso del **trastuzumab** en la estrategia neoadyuvante se basa no solamente en los resultados alcanzados por esa estrategia en la adyuvancia, sino también en dos estudios prospectivos y aleatorizados diseñados específicamente con el propósito de evaluar la función del **trastuzumab** en ese contexto clínico. El NOAH, el mayor estudio de esos casos, con 327 pacientes, fue realizado en carácter multicéntrico e incluyó pacientes con tumores de mama localmente avanzados (T3N1 o T4, o portadoras de enfermedad N2 o N3, o portadoras de

comprometimiento ganglionar supraclavicular). Las pacientes fueron tratadas con un esquema quimioterapéutico asociado o no al **trastuzumab**. El objetivo primario del estudio fue evaluar la supervivencia libre de eventos, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la aparición de recurrencia de enfermedad o progresión, o muerte por cualquier causa. La supervivencia libre de eventos a los 3 años fue significativamente mejor entre las pacientes tratadas con QT combinada con **trastuzumab** (70,1 *versus* 53,3%; HR=0,56; *P* = 0,007). La tasa de RCp alcanzada entre las pacientes tratadas con ese esquema fue también significativamente más elevada (39 *versus* 22%, *P* = 0,002) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 31, 2009]. Otro estudio

aleatorizado conducido por el MDACC evaluó la administración de **trastuzumab** y QT (**paclitaxel** seguido de **FEC**) *versus* QT aislada [*Clin Cancer Res* 13:228, 2007]. En ese estudio, 42 pacientes fueron tratadas con 4 ciclos de **paclitaxel**, en la dosis de 225 mg/m² en 24 h, cada 21 días, seguido de 4 ciclos de **FEC75**, también administrado cada 21 días, asociado o no a **trastuzumab** administrado durante toda la QT. El objetivo primario del estudio fue comparar las tasas de RCp. Apenas 42 pacientes fueron incluidas, de un total de 162 inicialmente programadas. Se observó una diferencia altamente significativa en la tasa de RCp entre los brazos (65,2 *versus* 26,3%) a favor del esquema con **trastuzumab**, llevando al comité de monitoreo a interrumpir el estudio tempranamente. Desde la interrupción

del estudio, 22 pacientes adicionales fueron tratadas con el esquema conteniendo **trastuzumab** y se observó una tasa de RCp del 54%. Después de un seguimiento mediano de 27 meses, la fracción de eyección en el grupo control fue del 65% (IC de 95%: 35 a 70) y de 60% (IC de 95%: 52 a 71) en el grupo tratado con **trastuzumab**. Aunque esos datos son muy provocativos, sugiriendo una elevada tasa de RCp alcanzada aparentemente sin daño cardíaco relevante, se debe destacar que el pequeño número de pacientes tratadas y la consecuente superposición de los dos ICs de 95% nos obligan a encarar con cautela esos resultados. Por esa razón, recomendamos el esquema **THC** como primera opción tanto en la neoadyuvancia como en la adyuvancia. Cabe, con todo, mencionar que ese

esquema terapéutico desarrollado en el MDACC constituye una de las opciones de tratamiento neoadyuvante recomendada por el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en su versión más reciente [www.nccn.org, v.1.2010]. Analizados en conjunto, los resultados de esos dos estudios prospectivos permiten concluir que la asociación de QT y **trastuzumab** aumenta claramente la eficacia del tratamiento neoadyuvante, pudiendo, consecuentemente, ser rutinariamente considerada en el tratamiento de pacientes portadoras de los tumores HER-2 positivos. Varias otras combinaciones de QT con **trastuzumab** fueron evaluadas en la neoadyuvancia en los estudios de fase II, incluyendo **vinorelbina** con **docetaxel**, **capecitabina** con **docetaxel**, y **gencitabina** con

paclitaxel, todos con resultados preliminares prometedores [*J Clin Oncol* 25:1232, 2007; *Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 5105, 2009; *Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 5115, 2009].

Pacientes muy mayores y con tumor receptor hormonal positivo

Recomendación. En pacientes muy mayores y/o extremamente debilitadas que no son candidatas a la QT neoadyuvante basada en **trastuzumab** y cuyo tumor es receptor hormonal positivo, preferentemente con RE y RP positivos, recomendamos la hormonoterapia neoadyuvante con **anastrozol**, 1 mg/día; **exemestano**, 25 mg/día, o **letrozol**, 2,5 mg/día;

todos VO, por lo menos 3 meses (preferentemente 6 meses), concomitantemente con **trastuzumab**.

Nota. Los datos relativos al uso concomitante de **trastuzumab** y hormonoterapia aún son limitados y son restrictos a pacientes con cáncer metastásico. Dos estudios evalúan esa cuestión. El estudio TAnDEM, que aleatorizó 207 pacientes portadoras de cáncer de mama metastásico y HER-2 positivo para **anastrozol** con o sin **trastuzumab**, mostró mayor tasa de respuesta (20,3 *versus* 6,8%, *P* = 0,018) y aumento del tiempo libre de progresión (4,8 *versus* 2,4 meses, HR=0,63, IC de 95%: 0,47-0,84; *P* = 0,0016) a favor de la combinación, aunque sin un aumento de la SG [*J Clin*

Oncol 27:5529, 2009]. Resultados similares, también en pacientes con enfermedad metastásica, fueron observados en otro estudio aleatorizado, el EGF 30008, que evaluó **lapatinib** en combinación con **letrozol** *versus* **letrozol** aislado [*J Clin Oncol* 27:5538, 2009]. Esos estudios brindan soporte al uso de la combinación de inhibidor de aromatasa y **trastuzumab** en la neoadyuvancia en pacientes en las cuales la QT pueda estar contraindicada. Entretanto, estudios adicionales sobre esa combinación son necesarios en ese subgrupo. Es importante destacar que el tratamiento deberá mantenerse por lo menos 3 meses (preferentemente 6 meses), una vez que las respuestas puedan no ser evidentes luego de su inicio [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 591, 2009].

Tumores HER-2 negativos

Pacientes relativamente jóvenes

Recomendación. QT neoadyuvante con uno de los dos esquemas de quimioterapia que contienen un antracíclico y un taxano usados en la adyuvancia para pacientes de riesgo alto (ver esquemas quimioterapéuticos en el *capítulo 1, Mama. Tratamiento Adyuvante*). Para pacientes jóvenes con enfermedad avanzada, considerar el esquema de **paclitaxel** semanal, 80 mg/m², por 12 semanas, seguido de **AC** metromónico y denso que consiste de **doxorubicina**, 24 mg/m² IV, semanal, en combinación con **ciclofosfamida**, 60 mg/m² VO, diariamente, con

soporte de **G-CSF** por 15 semanas. Para pacientes que no pueden recibir antracíclicos, recomendamos la combinación de **docetaxel**, 60 mg/m² IV, en el D1, y **vinorelbina**, 45 mg/m² IV, en el D1, cada 2 semanas, con **G-CSF** y profilaxis con quinolonas y laxantes por hasta 6 ciclos, o **docetaxel**, 75 mg/m² IV, asociado a la **ciclofosfamida**, 600 mg/m², administrados cada 21 días, por 6 ciclos. Siempre que no exista progresión de enfermedad durante el tratamiento, recomendamos la administración de la QT completa antes de la cirugía. Después de la intervención, y cuando sea indicado, continuar con RT y hormonoterapia. Los tumores que tienen indicación inicial de RT basada en sus características en el momento del diagnóstico (por ejemplo, T > 5 cm o

con comprometimiento de piel) deberán ser sometidos a RT postoperatoria, incluso cuando es alcanzada una RCp, o sea, la indicación de RT es realizada en el momento del diagnóstico, no siendo alterada por el resultado de la QT neoadyuvante. Para los tumores inoperables y que no responden a la QT neoadyuvante inicial, recomendamos utilizar RT administrada de forma aislada o asociada al esquema quimioterapéutico alternativo, buscando transformar a la enfermedad en operable. Sugerimos uno de los siguientes esquemas: **gencitabina**, 100 mg/m² IV, en el D1, y **5-FU**, 500 mg/m² IV, en el D1, semanalmente, durante toda la RT, o **vinorelbina** , 30 mg/m², en los D1 y D14, cada 4 semanas, asociada al

5-FU, 200 mg/m²/día IVIC, continuamente (durante la RT), o a la **capecitabina** , 1,650 mg/m²/día VO, en 2 administraciones, continuamente (durante la RT), o **paclitaxel**, 30 mg/m² IV, 2 veces/semana, durante la RT.

Nota. Aunque el valor de la adición de un taxano al esquema quimioterapéutico neoadyuvante con antracíclicos muestre resultados conflictivos en términos de SG, los datos de la adyuvancia con taxanos mostraron claramente un beneficio como el recientemente reportado en un metaanálisis [*J Clin Oncol* 26:44, 2008]. Esa discrepancia entre datos de la neoadyuvancia y adyuvancia se debe, en gran parte, al hecho de que los estudios de neoadyuvancia se

realizaron con la inclusión de un número menor de pacientes, con, consecuentemente, un menor poder estadístico menor. El mayor estudio aleatorizado el cual evaluó la neoadyuvancia *versus* adyuvancia es el B-27, del NSABP, que comparó **AC** x 4, seguido de **docetaxel** x 4, seguido de cirugía *versus* **AC** x 4, seguido de cirugía *versus* **AC** x 4, seguido de cirugía, seguido de 4 ciclos de **docetaxel** adyuvante [*J Clin Oncol* 24:2019, 2006]. En ese estudio, cuyos resultados fueron recientemente actualizados, se aleatorizaron 2,411 pacientes [*J Clin Oncol* 26:778, 2008]. Las pacientes tratadas con **AC**, seguido de **docetaxel** neoadyuvante, mostraron una mayor tasa de RCp, en comparación a los dos brazos con sólo **AC** neoadyuvante (26,1 *versus* 12,9 y 14,5%, respectivamente) y disminución

de 17% de la tasa de recurrencias, en comparación con **AC** x 4 (*P* = 0,04). Entretanto, no hubo un aumento significativo de la SG en 5 años [**AC** = 81,3%; **AC** -> **docetaxel** = 82,2% (*P* = 0,57) y **AC** -> cirugía -> **docetaxel** = 79,6% (*P* = 0,53)] y no hubo diferencias en la tasa acumulada de recurrencia a distancia (*P* = 0,98). Los resultados de ese estudio, con un seguimiento mediano de 8,5 años, permanecen esencialmente inalterados desde el punto de vista conceptual [*J Clin Oncol* 26:778, 2008]. Conviene destacar que el brazo de **AC** x 4, seguido de cirugía, seguido de **docetaxel**, mostró una disminución de apenas 9% en la tasa de recurrencia en comparación con **AC** x 4 (*P* = 0,32) *versus* 15% para el brazo del **AC**, seguido de **docetaxel**, administrado antes de la cirugía (*P* = 0,08). Ese hecho muestra la

importancia de evitarse la técnica del *sandwich*, en la cual la QT es interrumpida con la finalidad de realizarse la cirugía, completándose el tratamiento después de este procedimiento. Además, entre las pacientes que mostraron una respuesta parcial (RP) con **AC** x 4, solamente aquellas que recibieron **docetaxel** neoadyuvante (esto significa, inmediatamente después del **AC**) mostraron aumento del intervalo libre de enfermedad (32%, *P* = 0,003), en comparación con las que recibieron **docetaxel** adyuvante (10%, *P* = 0,40). En relación a las pacientes que obtuvieron RCp, independientemente de la adición de taxanos, ese estudio confirma que las mismas presentan una evolución mejor en 5 años, tanto en la supervivencia libre de enfermedad (82,6 *versus* 66,4%) como en la SG

(92,4 *versus* 79,1%), al compararlas con las que no alcanzaron RCp [*J Clin Oncol* 21:4165, 2003; *Breast Cancer Res Treat* 90:169, 2005]. Entre los esquemas sin antracíclios en la neoadyuvancia, destacamos un estudio que evaluó en 59 pacientes la administración de **vinorelbina** y **docetaxel**, cada 2 semanas, con **G-CSF** y profilaxis con quinolonas y laxantes. La respuesta clínica global fue del 98%, con respuesta completa (RC) del 63% y RCp de 20% [*Clin Breast Cancer* 6:511, 2006]. Otra estrategia recientemente evaluada es la administración de QT metronómica en dosis densa. Un estudio de fase III del *Southwest Oncology Group*, SWOG 0012, aleatorizó 269 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (incluyendo el inflamatorio) para **AC**, cada 3 semanas, por 5 ciclos, *versus* **AC**

metronómico y denso (**doxorubicina**, 24 mg/m² IV, semanalmente, **ciclofosfamida**, 60 mg/m² VO, diariamente) con soporte de **G-CSF** por 15 semanas, seguido de 12 semanas de **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, semanalmente, en ambos brazos. El *endpoint* fue la RCp. El brazo con QT metronómica mostró RCp de 26 *versus* 19% para el brazo standard [*J Clin Oncol* 24:*abstr* LBA 537, 2006]. Esa estrategia puede representar una opción interesante a ser considerada en pacientes jóvenes. Otro punto importante se refiere a la mejor secuencia de administración de los citostáticos. Ese punto fue respondido por el estudio inglés llamado neo-tAnGo, presentado en la ASCO 2009. El estudio mostraba un diseño factorial 2 x 2 y comparó la secuencia EC (90/600) x 4 ciclos seguidos de

paclitaxel, 175 mg/m² IV, cada 2 semanas, con o sin **gencitabina**, 2,000 mg/m² IV, cada 4 semanas, por 4 ciclos, *versus* iniciar con **paclitaxel** (con o sin **gencitabina**) seguido de EC. El resultado primario fue la respuesta patológica completa (pRC). Un total de 831 pacientes fueron aleatorizadas, de las cuales 25% mostraron tumor localmente avanzado o cáncer de mama inflamatorio. La tasa de pRC fue del 17% con o sin la adición de **gencitabina**. Entretanto, la secuencia de T±G seguido de EC mostró una tasa de pRC de 20% en comparación con 15% para la secuencia de EC seguido de T±G (*P* = 0,03) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 522, 2009]. Ese estudio muestra que la administración de **paclitaxel** antes de EC parece ser la más eficaz, y que, por coincidencia, es la secuencia más usada en los protocolos del MDACC. Es

importante destacar que, en pacientes que no responden al tratamiento quimioterapéutico neoadyuvante inicialmente administrado, la modificación del esquema quimioterapéutico parece no aumentar la eficacia de la estrategia, pues la tasa de RCp es esencialmente similar, manteniendo el mismo tratamiento y continuando con la introducción de nuevos medicamentos. Ese concepto fue claramente analizado en el estudio GeparTrio, recientemente actualizado [*J Natl Cancer Inst* 100:542, 2008; *J Natl Cancer Inst* 100:552, 2008]. A esas pacientes, debemos proponerles tratamiento radioterapéutico aislado, o, preferentemente, asociado a la QT (ver arriba). La combinación de RT con gencitabina y **5-FU** semanales [*Radiat Oncol* 4:24, 2009] o **capecitabina** [*Am J Clin Oncol* 30:78, 2007] o **paclitaxel**,

2 veces/semana [*Clin Cancer Res* 12:1570, 2006], se mostró eficaz en inducir respuesta antes de intentarse un abordaje quirúrgico.

Pacientes muy mayores y con tumor receptor hormonal positivo

Recomendación. En pacientes muy mayores y/o extremadamente debilitadas que no son candidatas a la QT neoadyuvante y cuyo tumor es receptor hormonal positivo, preferentemente con RE y RP positivos, recomendamos la hormonoterapia neoadyuvante con **anastrozol**, 1 mg/día; **exemestano**, 25 mg/día, o **letrozol**, 2,5 mg/día; todos VO. Las pacientes deben ser evaluadas para respuesta a 2 ó 3

meses del inicio del tratamiento y, en caso no exista progresión clínica, continuar con hormonoterapia neoadyuvante por 6 a 12 meses antes de la cirugía.

Nota. En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado, operable y con ambos receptores hormonales positivos, una opción de terapia neoadyuvante para propiciar la conservación de la mama es el uso de la hormonoterapia. Un estudio de fase III, el cual incluyó 324 pacientes postmenopáusicas no elegibles para la cirugía conservadora de mama y con receptores hormonales positivos, comparó **letrozol**, 2,5 mg/día, con **tamoxifeno**, 20 mg/día, en el tratamiento neoadyuvante, por 4

meses. El **letrozol** fue superior al **tamoxifeno** en términos de la tasa de respuesta (60 *versus* 41%, *P* = 0,004) y de la tasa de cirugías conservadoras (48 *versus* 36%, *P* = 0,036) [*J Clin Oncol* 19:3808, 2001]. El estudio IMPACT (similar al ATAC, aunque en la neoadyuvancia), con 330 pacientes evaluables, también comparó, por 3 meses, hormonoterapia neoadyuvante con **anastrozol** *versus* **tamoxifeno** *versus* la combinación de ambos, mostrando una mayor tasa de cirugías conservadoras con **anastrozol** aislado, aunque sin existir diferencia en la tasa de respuesta objetiva entre los tres brazos [*J Clin Oncol* 23:5108, 2005]. En el Congreso de San Antonio de 2008, un grupo francés reportó su experiencia retrospectiva con el uso de hormonoterapia neoadyuvante, que incluyó 204 pacientes tratadas entre

1984 y 2003 [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2): *abstr* 5106, 2009]. Interesantemente, después del tratamiento hormonoterapéutico, pudo realizarse un tratamiento conservador en 49% de las pacientes (cirugía combinada con RT en 2/3 de las pacientes y RT exclusiva en las demás). Con seguimiento mediano de 14 años, la tasa de supervivencia libre de enfermedad metastásica fue de 78 y 63% a los 5 y 10 años, respectivamente. Entre las pacientes sometidas al tratamiento local conservador, la supervivencia libre de recurrencia local fue de 97 y 85% en 5 y 10 años, respectivamente [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 5106, 2009]. Es importante destacar que, muy a pesar de que la duración ideal de la hormonoterapia neoadyuvante no fue aún establecida, está claro que las tasas de respuestas a ese tipo de

tratamiento están directamente vinculadas a la duración. Por ejemplo, en un estudio, la tasa de respuesta clínica completa pasó del 9,5% a los 3 meses del tratamiento para 29 y 36% a los 6 y 12 meses, respectivamente [*Breast Cancer Res Treat* 113:145, 2009; *J Steroid Biochem Mol Biol* 95:97, 2005]. En el Congreso de San Antonio 2009, fueron presentados los resultados preliminares de un estudio multicéntrico inglés diseñado para evaluar la duración ideal de **letrozol** neoadyuvante en la tentativa de conseguir la cirugía conservadora [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24):*abstr* 1082, 2009]. Un total de 103 pacientes fueron evaluables para el análisis. Todas las pacientes fueron seguidas con ECO de mama para medición tumoral cada 2 meses con tiempo de evaluación máximo de 12 meses. Después de una

reducción rápida en los primeros 4 meses, la tasa de respuesta fue más lenta, sin embargo, constante por 6 meses adicionales. Los autores concluyen que debe revisarse el tiempo habitual de 4 a 6 meses de IA neoadyuvante. Consecuentemente, al optarse por la utilización de hormonoterapia neoadyuvante, se debe considerar que ese tratamiento podrá necesitar de una duración más prolongada, en comparación a las tradicionales 16 a 24 semanas de tratamiento administrados en la QT neoadyuvante. Analizados conjuntamente, esos estudios permiten concluir que la hormonoterapia neoadyuvante constituye una opción segura y eficaz para ser ofrecida a las pacientes que tengan contraindicación médica a la QT o que opten por no recibirla.

Consejo. La Conferencia de Consenso sobre Quimioterapia Neoadyuvante, que se llevó a cabo en abril de 2003, concluyó que la RT adyuvante está indicada para pacientes tratadas con QT neoadyuvante cuando, luego de la mastectomía total, presenten más de cuatro ganglios linfáticos positivos en la patología. Sin embargo, no existe consenso en relación a la función de la RT adyuvante en pacientes con menos de cuatro ganglios linfáticos positivos o con ganglios linfáticos negativos [*Cancer* 100:2512, 2004]. Una serie reciente del MDACC, la cual incluyó 132 pacientes, mostró una tasa de recurrencia local de solamente 5%, después de la mastectomía en pacientes con más de 40 años, con T pre QT calificado como T1 o T2, y con menos de cuatro ganglios linfáticos positivos. A la luz de esos datos, los

autores recomiendan RT adyuvante posmastectomía en las pacientes menores de 40 años, con T3 preQT o con cuatro o más ganglios linfáticos positivos [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:138, 2004].

Situaciones especiales

Recurrencia local post mastectomía

Recomendación. Considerar QT neoadyuvante, tomando en cuenta el estado del HER-2 y de los receptores hormonales (ver *capítulo 3, Mama. Enfermedad Metastásica*). Si es posible, resecar los focos de enfermedad después del tratamiento neoadyuvante y administrar RT adyuvante para un mejor control

regional.

Nota. Entre el 80 y el 90% de las recurrencias locales aparecen hasta 5 años después de la mastectomía. A pesar del tratamiento local agresivo, la mayor parte de las pacientes, eventualmente, desarrollará metástasis a distancia, y aproximadamente 50% de ellas morirán con enfermedad locorregional no controlada. En pacientes mastectomizadas, la supervivencia después de la recurrencia local es de aproximadamente 40% en 5 años y 25% en 10 años [*Cancer* 58:1214, 1986; *Semin Radiat Oncol* 4:260, 1994; *J Clin Oncol* 18:1696, 2000]. Un subgrupo de pacientes, con recurrencia local aislada e intervalo libre de enfermedad > 1 año, muestra mejor pronóstico, con una

supervivencia en 5 años variando de 33 a 65%, contrastando con el subgrupo desfavorable, en el que la supervivencia en 5 años varía de 0 a 35% [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:299, 1991; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:285, 1992; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:853, 1997]. Un estudio aleatorizado de pacientes con recurrencia local post mastectomía y con receptores hormonales positivos mostró que el **tamoxifeno**, después de la RT, promueve un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad en 5 años (59 *versus* 36%) [*J Clin Oncol* 12:2071, 1994]. Debido a la inexistencia de estudios aleatorizados evaluando el valor de la QT adyuvante (o neoadyuvante) en el contexto de la recurrencia locorregional, la recomendación terapéutica deberá ser individualizada, tomándose en consideración el riesgo

alto de desarrollar metástasis a distancia en pacientes con recurrencia local post mastectomía [*Ann Surg Oncol* no prelo, 2009].

Recurrencia local post cirugía conservadora y RT adyuvante

Recomendación. Mastectomía. Considerar QT adyuvante después de cirugía y, si el tumor es receptor hormonal positivo, hormonoterapia adyuvante (ver *capítulo 1, Mama. Tratamiento Adyuvante*). Como no existen estudios clínicos conducidos en ese contexto, esa recomendación deberá considerar la QT adyuvante después del tratamiento original y el período libre de enfermedad. En pacientes que presentan recurrencia precoz, con intervalo corto libre de

enfermedad y previamente sometidas a la QT adyuvante con antracíclicos y taxanos, no recomendamos la administración de nueva QT adyuvante.

Nota. La recurrencia post cirugía conservadora y RT muestran un mejor pronóstico que la recurrencia local post mastectomía. Varios estudios mostraron supervivencias entre 65 y 85% en 5 años, en pacientes con recurrencias locales aisladas, tratadas con mastectomía [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:293, 1991; *Eur J Cancer* 31:690, 1995; *J Natl Cancer Inst* 87:19, 1995; *Breast Cancer Res Treat* 49:69, 1998]. En la serie de Yale, 433 pacientes fueron seguidas por 8 años post cirugía conservadora y RT, y 8% presentó recurrencia local. La tasa de

supervivencia de ese grupo fue del 59% en 5 años, y los factores asociados a la mejor supervivencia, en el análisis univariante, fueron: enfermedad local < 3 cm y sin comprometimiento de la dermis ($P < 0,01$), tiempo libre de recurrencia prolongado ($P < 0,03$) y local de recurrencia en la mama en un punto distante del tumor original ($P < 0,01$) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:293, 1991]. Un análisis prospectivo de cuatro estudios del *German Breast Cancer Study Group* recomienda que el estado histológico ganglionar, el grado del tumor, el estado del RE y el intervalo libre de enfermedad muestran un impacto significativo en el pronóstico [*J Clin Oncol* 18:1696, 2000]. En la experiencia del NSABP, después de la recurrencia local, las pacientes con ganglios linfáticos positivos, sometidas a cirugía conservadora,

presentaron una tasa de supervivencia del 60% en 5 años y las pacientes con ganglio linfático negativo, una tasa del 75% [*J Clin Oncol* 13:2028, 2006].

3 . Mama. Enfermedad Metastásica

Actualizado el 17/10/09, después de ASCO 2009 y San Antonio 2009

Antonio C. Buzaid, Ricardo Marques, Artur Katz e Ingrid A. Mayer

C50

Como Estadificar

Recomendación. La evaluación de la paciente con sospecha de metástasis debe incluir hemograma, exámenes de función hepática, calcio, tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis y gammagrafía ósea. Recomendamos

realizar resonancia nuclear magnética (RNM) del cerebro en todas las pacientes sintomáticas y recomendamos en las asintomáticas si el tumor HER-2 es positivo o triple negativo. En casos seleccionados, la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) puede ser útil. Los marcadores tumorales (CEA, CA 15-3) tienen valor controvertido, aunque pueden ser útiles en el seguimiento de las pacientes.

Nota. El rastreo de PET-TC en la estadificación o en la detección de recurrencia de cáncer de mama posee sensibilidad entre 86 y 92% y especificidad entre 75 y 90%, respectivamente [*World J Surg* 25:829, 2001; *Nucl Med Commun* 23:857, 2002;

Q J Nucl Med 46:113, 2002]. El valor predictivo positivo del PET-TC, cuando está asociado a la elevación de los marcadores tumorales, es de casi el 100% [*Clin Breast Cancer* 2:229, 2001]. Entretanto, el examen de PET-TC puede no detectar algunas metástasis óseas blásticas [*Semin Roentgenol* 36:250, 2001]; inclusive, muestra ser útil en el seguimiento de pacientes en tratamiento con enfermedad ósea predominante [*Breast Cancer Res Treat* 105:87, 2007].

Consejo. Una serie retrospectiva realizada antes de la era del **trastuzumab** con 9,524 pacientes portadoras de cáncer de mama inicial y que fueron reclutadas en 10 estudios adyuvantes conducidos por el *International Breast Cancer Study*

Group (IBCSG) identificó la hiperexpresión del HER-2 como factor de riesgo para el comprometimiento del sistema nervioso central [*Ann Oncol* 17:935, 2006]. La incidencia de metástasis cerebrales en pacientes positivas para HER-2 varía en la literatura de 21 a 48% [revisado en *J Clin Oncol* 27:5278, 2009]. Datos de tres estudios de fase III, los cuales evaluaron la función de **trastuzumab** en la adyuvancia, mostraron que la incidencia de metástasis cerebrales fue similar en pacientes tratadas con esquemas que contenían **trastuzumab** en comparación a aquellas que no recibieron **trastuzumab** [revisado en *J Clin Oncol* 27:5278, 2009]. Esos datos muestran que el uso de trastuzumab no aumenta el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales. Un estudio retrospectivo muestra que el

seguimiento de pacientes portadoras de cáncer de mama metastático HER-2 positivo con RNM del cerebro aumenta la detección de metástasis asintomáticas. Ese estudio mostró también que, en esas pacientes, la utilización de radioterapia (RT) del cerebro total disminuye el riesgo de muerte neurológica en comparación con aquellas tratadas por la presencia de metástasis cerebrales sintomáticas [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 1015, 2007]. Existe, por lo tanto, la necesidad que el oncólogo esté atento a la aparición de nuevos síntomas y signos reportados por las pacientes o detectados en el examen físico que puedan sugerir la presencia de metástasis cerebrales. Por otro lado, en nuestro servicio, recomendamos el seguimiento del cerebro con RNM cada 6 meses, en pacientes con enfermedad sistémica

controlada, inclusive en las asintomáticas.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Factores que influencian la selección del tratamiento

Los principales factores son la expresión de HER-2 y de receptor hormonal (RH), los locales de metástasis (predominantemente visceral *versus* ósea), el estado menopáusico, el tipo de quimioterapia (QT) administrada anteriormente y el intervalo libre de enfermedad. Para los efectos prácticos, los cuatro parámetros iniciales son usados en la selección del tratamiento:

Metástasis viscerales predominantes y/o enfermedad agresiva sintomática	
HER-2 positivo, RH negativo	QT + **trastuzumab**
HER-2 positivo, RH positivo	QT + **trastuzumab**. Cuando alcanza máxima respuesta (o toxicidad), suspender QT y continuar tratamiento con **trastuzumab** asociado a hormonoterapia
HER-2 negativo, RH positivo	QT hasta máxima respuesta seguida de hormonoterapia
HER-2 negativo, RH negativo	QT agresiva + **bevacizumab**

Metástasis óseas predominantes, partes blandas y/o enfermedad indolente	
HER-2 positivo, RH negativo	QT + **trastuzumab** o **trastuzumab** como agente aislado en los casos altamente seleccionados
HER-2 positivo, RH positivo	Hormonoterapia + **trastuzumab** (o **lapatinib**) y cuando PD, suspender hormonoterapia y adicionar QT al **trastuzumab** o iniciar con QT + **trastuzumab** hasta máxima respuesta, seguido

	de **trastuzumab** + hormonoterapia
HER-2 negativo, RH positivo	Hormonoterapia inicialmente. Al agotar las opciones de hormonoterapia, iniciar QT individualizada
HER-2 negativo, RH negativo	QT individualizada con o sin **bevacizumab**

Abreviaturas: QT, quimioterapia; PD, progresión de la enfermedad; RH, receptor hormonal (receptor de estrógeno positivo y/o progesterona positiva)

Pacientes con metástasis predominantemente viscerales y/o enfermedad

agresiva sintomática

HER-2 positivo, RH negativo

Recomendación. Para pacientes sin exposición previa al **trastuzumab** en la adyuvancia o con exposición cerrada por más de 6 meses (tiempo de corte arbitrario), recomendamos como primera opción **trastuzumab**, dosis de ataque de 4 mg/kg IV, durante 30 min., seguida de 2 mg/kg/semana IV, durante 30 min., asociada al **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas. En pacientes que necesitan de respuesta rápida (con crisis viscerales o muy sintomáticas), recomendamos la adición del **carboplatino** al esquema anterior, en la dosis para AUC 2 IV, en los D1, D8 y D15, cada 4

semanas. Como opción secundaria, recomendamos **trastuzumab**, dosis de ataque de 8 mg/kg IV, durante 90 min., seguido de 6 mg/kg IV, durante 30 min., asociado al **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, durante 3 horas, o **docetaxel**, 75 mg/m² IV, en combinación con **carboplatino** en la dosis de AUC 6 IV, todos cada 21 días, o **docetaxel** como agente único en la dosis de 100 mg/m² IV, cada 21 días. Tratar hasta la máxima respuesta o toxicidad límite. En ese punto, recomendamos suspender la QT manteniendo **trastuzumab** como agente aislado. En la fase de mantenimiento, la dosis del **trastuzumab** puede ser alterada (en caso que se haya utilizado inicialmente el esquema semanal) para 6 mg/kg IV durante 30 min., cada 3 semanas. Recomendamos que

las pacientes que recibieron **trastuzumab** en la adyuvancia, terminada hasta 6 meses de la aparición de metástasis (tiempo de corte arbitrario), sean tratadas como refractarias a la combinación de **trastuzumab** con QT (ver *Tratamiento de Segunda y Tercera Línea*).

Nota. La aprobación del **trastuzumab** en la primera línea en combinación con QT se basó en un único estudio de fase III, el cual comparó **trastuzumab** combinado a la QT (**paclitaxel** para pacientes que recibieron antracíclicos en la adyuvancia, y antracíclicos con **ciclofosfamida** para quien no recibió antraciclina previamente) *versus* QT solamente y mostró aumento de la tasa

de respuestas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global (SG) [*N Engl J Med* 344:783, 2001]. Entre las pacientes que recibieron **trastuzumab** y **paclitaxel**, la respuesta global (RG) fue del 38%, en comparación con 16% en aquellas tratadas con **paclitaxel** solamente. El aumento de la supervivencia mediana fue del 45% para las pacientes con expresión de HER-2 3 + (de 20 a 29 meses). Esos resultados fueron confirmados por un estudio aleatorizado de fase II (n=186), que comparó **docetaxel**, 100 mg/m² IV, cada 3 semanas, aisladamente, *versus* **docetaxel** (en la misma dosis) con **trastuzumab** (dosis usual). El estudio mostró también aumento de la RG para el brazo del **trastuzumab** (61 *versus* 34%, *P* = 0,0002), tiempo libre de progresión (11,7 *versus* 6,1 meses, *P* =

0,0001), duración de respuesta (11,7 *versus* 5,7 meses, *P* = 0,009) y SG (31,2 *versus* 22,7 meses, *P* = 0,0325) [*J Clin Oncol* 23:4265, 2005]. Es importante enfatizar que solamente las pacientes con tumores positivos para HER-2 por hibridización *in situ* por fluorescencia (FISH) se benefician del tratamiento con **trastuzumab** en la enfermedad metastásica [*Oncology* 61:14, 2001; *Anticancer Drugs* 12:S11, 2001; *Oncology* 63:39, 2002]. Solamente 24% de los tumores positivos para HER-2 2+ son positivos por FISH, mientras 89% de los tumores positivos para HER-2 3+ son positivos por FISH [*Breast Cancer Res Treat* 93:3, 2005]. Por lo tanto, las pacientes con tumores HER-2 3+ pueden recibir tratamiento con **trastuzumab** sin confirmación por FISH, mientras que las pacientes con tumores HER-2 2+

necesitan obligatoriamente de FISH para confirmación. La función de la adición de un agente basado en platino a un taxano, en combinación con **trastuzumab**, fue evaluado en dos estudios aleatorizados, uno conteniendo **paclitaxel** y otro con **docetaxel**. El estudio con **paclitaxel** (n=188) comparó **trastuzumab** y **paclitaxel** *versus* **trastuzumab**, **paclitaxel** (175 mg/m²) y **carboplatino** (AUC de 6), y mostró que la adición de **carboplatino** aumentó la tasa de RG (52 *versus* 36%, *P* = 0,04) y condujo a un aumento significativo del tiempo libre de progresión (10,7 *versus* 7,1 meses, *P* = 0,03). En pacientes con HER-2 3+, las tasas de RG con y sin **carboplatino** fueron de 57 *versus* 36% (*P* = 0,03), y el tiempo libre de progresión fue de 13,8 *versus* 7,6 meses (*P* = 0,005). En ese subgrupo, también hubo un

aumento de la SG de más de 10 meses (41,5 *versus* 30,6 meses), sin embargo, no fue estadísticamente significativo [*J Clin Oncol* 24:2786, 2006]. Aunque la incidencia de neutropenia y trombocitopenia fue mayor en el grupo tratado con **carboplatino**, la ocurrencia de neutropenia febril fue la misma en ambos grupos. En contraste con el estudio de la combinación de **paclitaxel** y **trastuzumab**, el otro estudio que comparó **docetaxel**, 100 mg/m², asociado a **trastuzumab** *versus* **docetaxel**, 75 mg/m², en combinación con **carboplatino**, AUC 6, no mostró diferencia entre los brazos en términos de respuesta, tiempo libre de progresión y SG [*J Clin Oncol* 24: *abstr* LBA 516, 2006]. Entretanto, las dosis de **docetaxel** fueron diferentes en los dos brazos. Mientras que al modo de administración de los taxanos, un

pequeño estudio aleatorizado (n=91) de fase II conducido por el *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) recomendó que la combinación del **trastuzumab** con **paclitaxel** y **carboplatino** administrados semanalmente es más activa y mejor tolerada que la misma combinación administrada cada 3 semanas, con RG de 81 *versus* 65%, mediana del tiempo libre de progresión de 13,8 *versus* 9,9 meses y SG de 3,2 *versus* 2,3 años, respectivamente [*Clin Breast Cancer* 6:425, 2005]. Además, dos estudios aleatorizados (en los cuales el **trastuzumab** no fue utilizado) mostraron que el **paclitaxel** semanal es más activo que el **paclitaxel** administrado cada 3 semanas [*Breast Cancer Res Treat* 100: LBA 3148, 2006; *J Clin Oncol* 26:1642, 2008] y, por lo tanto, se recomienda el modo de

administración semanal. Cabe destacar que lo mismo no se aplica al **docetaxel**, el cual mostró eficacia un poco mayor cuando fue usado cada 3 semanas en vez de semanalmente [*Cancer* 112:1455, 2008]. La respuesta al **trastuzumab** (en pacientes HER-2 3+ por *Herceptest*), como agente único, es de 35 y 15% en pacientes sin y con QT previa, respectivamente [*J Clin Oncol* 20:719, 2002; *J Clin Oncol* 17:2639, 1999]. Después de 16 semanas de administración semanal, el **trastuzumab** puede dosificarse cada 3 semanas, pues los niveles séricos se mantienen en el grupo terapéutico [*J Clin Oncol* 21:3965, 2003].

Consejo. La insuficiencia cardíaca inducida por el **trastuzumab** es, en general, reversible. En la experiencia

del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC), entre 25 pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca inducida por **trastuzumab** y que fueron retratadas con el anticuerpo, solamente 3 (12%) tuvieron recurrencia, mostrando, de esta forma, que la mayoría de las pacientes pueden ser retratadas con riesgo bajo [*J Clin Oncol* 23:7820, 2005]. Datos recientes del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* muestran que **trastuzumab** en la dosis de hasta 6 mg/kg puede ser administrado con seguridad durante 30 min. [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 3150, 2009]. Se observó discrepancia en la expresión del HER-2 entre el tumor primario y la metástasis en hasta el 25% de los casos [*Ann Oncol* 13:1036, 2002; *Cancer* 103:1763, 2005; *Br J Cancer* 93:552, 2005; *Oncologist* 13:838, 2008]. Eso es particularmente

importante en la conversión del HER-2 negativo para positivo en cuyos casos la terapia anti HER-1 se mostró beneficiosa [*Proc Natl Acad Sci U S A* 101:9393, 2004]. Muchos autores creen que ese tipo de conversión represente, en la mayor parte de los casos, un fenómeno metodológico vinculado al examen de determinación del estado de HER-2 utilizado o a la condición del tejido en el bloque de parafina más que el de la legítima modificación biológica del fenotipo de la neoplasia.

HER-2 positivo, RH positivo

Recomendación. **Trastuzumab** con QT, de acuerdo a lo descrito anteriormente. Después de la máxima respuesta o toxicidad inaceptable, continuar con **trastuzumab**, 6 mg/kg

IV, cada 3 semanas, e iniciar hormonoterapia de acuerdo con el estado menopáusico.

Nota. Un metaanálisis mostró que los tumores HER-2 positivos responden menos que cualquier tipo de hormonoterapia [*Clin Cancer Res* 11:4741, 2005]. Recomendamos, por lo tanto, un seguimiento más cuidadoso durante la hormonoterapia de esas pacientes. No está claro si las pacientes con HER-2 positivo responden mejor a los inhibidores de la aromatasa en comparación al **tamoxifeno**. La literatura muestra resultados conflictivos. Por ejemplo, dos estudios con un pequeño número de pacientes mostraron que las portadoras de tumores positivos para HER-2 mostraron mejor respuesta a los

inhibidores de la aromatasa [*J Clin Oncol* 19:3808, 2001; *J Clin Oncol* 23:5108, 2005]. En contrapartida, un estudio con 305 pacientes (HER-2 positivo en 9,2% de esa población) no mostró diferencia de respuesta al **letrozol** neoadyuvante entre los tumores HER-2 positivos y negativos (71% para ambos grupos) [*J Clin Oncol* 24:3019, 2006].

Consejo. La definición exacta de menopausia varía en la literatura. Recomendamos una opción más conservadora, como las utilizadas por el IBCSG: mujeres > 52 años, con por los menos 1 año de amenorrea, o ≤ 52 años, con por los menos 3 años de amenorrea, o ≥ 56 años con histerectomía (obviamente, sin ooforectomía) o, en caso de duda,

evidencia hormonal de insuficiencia ovárica (**estradiol** < 20 pg/mL y FSH > 20 mIU/mL) [*J Natl Cancer Inst* 95:1833, 2003]. Esa definición más conservadora es importante, pues los inhibidores de aromatasa sólo actúan cuando los niveles de estrógenos son mínimos. Por lo tanto, en caso de duda, si la paciente está o no en la menopausia, verificar los niveles de **estradiol** y FSH (ver *capítulo 1, Mama. Tratamiento Adyuvante*).

HER-2 negativo, RH negativo

Recomendación. Adicionar, de estar disponible, a los esquemas de QT descritos a continuación, **bevacizumab**, 10 mg/kg IV, cada 2 semanas, o 15 mg/kg IV, cada 3 semanas. La selección del esquema

de QT a ser utilizado depende del tratamiento quimioterapéutico previamente utilizado. Para las pacientes sin tratamiento quimioterapéutico previo o que recibieron un esquema conteniendo antracíclico y taxano en la adyuvancia hace más de 12 meses, recomendamos el tratamiento con **paclitaxel**, 90 mg/m² IV, en los D1,D8 y D15, cada 4 semanas, o **docetaxel**, 100 mg/m² IV, cada 3 semanas. En pacientes que no recibieron antracíclicos en la adyuvancia, considerar regímenes basados en antracíclicos, como **AC**, **EC**, **FAC** o **FEC** (ver esquemas quimioterapéuticos en el *capítulo 1, Mama. Tratamiento Adyuvante*) o taxanos. Para pacientes que recibieron antracíclicos en la adyuvancia, recomendamos

poliquimioterapia con uno de los siguientes esquemas: **docetaxel**, 75 mg/m² IV, en el D1, y **capecitabina**, 2,000 mg/m²/día, dividida en dos veces VO, del D1 al D14, cada 3 semanas, o **gencitabina**, 1,250 mg/m² IV, en los D1 y D8, y **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas, o **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en los D1 y D8, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas. Para las pacientes que recibieron antracíclicos con taxanos en la adyuvancia y muestran recurrencia originada en menos de 12 meses del final de la adyuvancia, recomendamos el esquema con **capecitabina**, 2,000 mg/m²/día VO, en dos veces, del D1 al D14, cada 3 semanas, aisladamente, o, si existe necesidad de mayor tasa de respuesta objetiva, en combinación

con **vinorelbina** o **gencitabina** (ver esquemas más adelante en *Tratamiento de Segunda o Tercera Línea*).

Nota. No existe, hasta el momento, un estudio aleatorizado que compare, en la primera línea, la asociación de dos quimioterapéuticos (por ejemplo, taxano + **gencitabina** o **capecitabina**) *versus* la asociación de **bevacizumab** y un agente quimioterapéutico. Por lo tanto, para las situaciones que necesiten de respuesta, ambas estrategias son aceptables. La función del **bevacizumab** en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico fue evaluado en tres estudios de fase III: ECOG 2100 y AVADO y el RIBBON-1. En el ECOG 2100, 722 pacientes con cáncer de

mama metastásico y sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica fueron aleatorizadas para el tratamiento con **paclitaxel** aislado, 90 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas, o **paclitaxel** (con el mismo esquema) en combinación con **bevacizumab**, 10 mg/kg IV, cada 2 semanas. La adición del **bevacizumab** mostró un aumento de la tasa de respuesta (48,9 *versus* 22,2%; *P* = 0,0001), aumento significativo del tiempo libre de progresión (11,4 *versus* 5,8 meses, HR=0,42; IC de 95%: 0,34-0,52; *P* < 0,001), aunque no mostró un aumento de la SG [*N Engl J Med* 357:2666, 2007]. Cabe destacar que los datos reportados por el ECOG [*N Engl J Med* 357:2666, 2007] fueron confirmados por un comité de revisión independiente, ofreciendo aún mayor valor a los resultados de ese estudio [*J*

Clin Oncol 27:4966, 2009]. Los datos del ECOG 2100 llevaron a la aprobación del **bevacizumab** tanto en la comunidad europea como en los Estados Unidos. El estudio AVADO que incluyó 736 pacientes y comparó **docetaxel**, 100 mg/m² IV, cada 3 semanas (en combinación con placebo), *versus* **docetaxel** en la misma dosis en combinación con **bevacizumab**, 7,5 mg/kg o 15 mg/kg IV, cada 3 semanas. Después de un seguimiento mediano de 25 meses, actualizado en el Congreso de San Antonio 2009, se observó un aumento significativo de la tasa de respuesta (46,4% para **docetaxel** y placebo, 55,2% para **docetaxel** y **bevacizumab**, 7,5 mg/kg, y 64,1% para **docetaxel** y **bevacizumab**,15 mg/kg) y del tiempo libre de progresión (8,1 meses para **docetaxel** y placebo, 9 meses para **docetaxel** y

bevacizumab, 7,5 mg/kg (HR ajustado=0,80, IC de 95%: 0,65-1; *P* = 0,0450) y 10 meses para **docetaxel** y **bevacizumab**, 15 mg/kg (HR ajustado=0,67, IC de 95%: 0,54-0,83; *P* = 0,0002) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24): *abstr* 41, 2009]. No existe diferencia en la SG entre los brazos del estudio. Es importante destacar que, a similitud del estudio con **FOLFOX** combinado a **bevacizumab** en cáncer colorrectal, los pacientes que continuaron recibiendo **bevacizumab** después de la suspensión de **docetaxel** mostraron un mayor beneficio en el tiempo libre de progresión [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2): *abstr* 903, 2009]. El estudio RIBBON-1 fue recientemente presentado en la ASCO 2009, en el cual 1,237 pacientes sin QT previa para la enfermedad metastásica fueron aleatorizadas para varios tipos de QT con o sin

bevacizumab, 15 mg/kg IV, cada 3 semanas [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 1005, 2009]. El esquema quimioterapeútico por el médico entre una de las tres opciones: **capecitabina** como agente único, un taxano (**docetaxel** o **nab-paclitaxel**) o régimen que contenga antracíclico (**AC**, **EC**, **FAC** o **FEC**). Al compararlo con **capecitabina** aislada, la adición de **bevacizumab** a la **capecitabina** mostró aumento en la tasa de respuesta (23,6 *versus* 35,4%, *P* = 0,0097) y en el tiempo libre de progresión (6,2 *versus* 9,8 meses, HR=0,68, IC de 95%: 0,54-0,86; *P* = 0,0011). Resultados similares fueron observados con la adición de **bevacizumab** a los pacientes tratados con taxanos y régimen conteniendo antracíclico, con un aumento tanto en la tasa de respuesta (37,9 *versus* 51,3%, *P* = 0,0054) como en el tiempo

libre de progresión (8,3 *versus* 10,7 meses, HR=0,64; IC de 95%: 0,52-0,80; *P* < 0,0001). En suma, los tres estudios aleatorizados mostraron que la adición de **bevacizumab** a taxanos aumenta significativamente la tasa de respuesta así como el tiempo libre de progresión, y el estudio RIBBON-1 mostró que también es beneficiosa la adición de **bevacizumab** a otros agentes, como la **capecitabina**, y el régimen conteniendo antracíclicos. Un metaanálisis del 2005 que evaluó monoquimioterapia *versus* poliquimioterapia mostró que ésta resulta en un importante aumento en la tasa de respuestas objetivas y en el tiempo libre de progresión, pero produjo apenas un discreto aumento en la SG [*Cochrane Database Syst Rev* :CD003372, 2005]. En un metaanálisis más reciente, las combinaciones

basadas en taxanos se mostraron superiores a las combinaciones basadas en antracíclicos, en términos de respuestas y tiempo libre de progresión, aunque no de SG [*J Clin Oncol* 26:1980, 2008]. Cabe destacar que el aumento de la SG observado en el metaanálisis del 2005 se debe en gran parte a la indisponibilidad del agente experimental para el brazo control. Ese punto es confirmado por la ausencia de aumento en la SG en relación a los estudios aleatorizados en que los brazos de tratamiento tuvieron acceso a todos los medicamentos [*J Clin Oncol* 21:588, 2003; *J Clin Oncol* 22:2587, 2004; *Cancer* 101:704, 2004; *J Clin Oncol* 24:*abstr* 570, 2006]. Independientemente del impacto en la SG, las pacientes con enfermedad visceral agresiva y riesgo inminente de muerte, la llamada crisis visceral (por

ejemplo, metástasis hepáticas extensas o linfangitis carcinomatosa), necesitan de regímenes iniciales con tasa alta de respuesta para la paliación rápida y salida de la situación crítica. Por lo tanto, en ese grupo de pacientes, recomendamos tratamiento poliquimioterapéutico. En contrapartida, para las pacientes poco sintomáticas y con enfermedad más indolente, recomendamos el uso de monoterapia administrada de modo secuencial, considerándose la toxicidad y calidad de vida. En relación a las pacientes previamente tratadas con antracíclicos (en la adyuvancia o enfermedad metastásica), algunos estudios aleatorizados de fase III mostraron que la combinación de **capecitabina** con **docetaxel** es superior a **docetaxel** aislado [*J Clin Oncol* 20:2812, 2002], que la combinación de **paclitaxel** con

gencitabina es superior a **paclitaxel** aislado [*J Clin Oncol* 26:3950, 2008], que la combinación de **docetaxel** con **gencitabina** es superior a **docetaxel** aislado [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 1015, 2009], y que la combinación de **gencitabina** y **docetaxel** muestran actividad similar (aunque es menos tóxica) a la de la combinación de **capecitabina** y **docetaxel** [*J Clin Oncol* 27:1753, 2009]. Esos regímenes representan, con tasas de respuestas del orden del 40%, opciones sólidas para las pacientes previamente tratadas con antracíclicos y que necesitan de respuesta objetiva rápida. Datos preliminares de un pequeño estudio de fase II mostraron que **cisplatino** como agente único es muy activo en pacientes portadoras de mutación del BRCA1 con tumores triple-negativos [*J Clin Oncol* 27:*abstr*

1099, 2009].

Consejo. Las pacientes que utilizan **bevacizumab** deben ser monitoreadas frecuentemente para controlar la aparición de hipertensión (la cual generalmente responde bien a las medicaciones convencionales) y proteinuria. Aunque aún experimentales, una nueva clase de medicamentos, los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1), se mostró extremadamente prometedora en combinación con **carboplatino** y **gencitabina** en pacientes con tumores triples-negativos [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 3, 2009] y como agente único en tumores BRCA1 y 2 mutados [*N Engl J Med* 361:123, 2009].

HER-2 negativo, RH positivo

Recomendación. Iniciar con QT, seleccionando el régimen de acuerdo con la extensión y la agresividad de la enfermedad. Cuando la paciente alcanza máxima respuesta (en general, como máximo, 6 ciclos), iniciar hormonoterapia de acuerdo con el estado menopáusico, según lo descrito a continuación.

Nota. En casos seleccionados de pacientes con poca enfermedad visceral, se puede iniciar tratamiento solamente con hormonoterapia. El uso simultaneo de QT y hormonoterapia no ofrece ventajas en términos de supervivencia y parece disminuir la eficacia del tratamiento, al compararlo con el uso secuencial de esas modalidades [*J Clin Oncol* 16:3439, 1998] (ver *capítulo1, Mama.*

Tratamiento Adyuvante).

Pacientes con metástasis predominantemente óseas, partes blandas y/o enfermedad indolente

HER-2 negativo, RH positivo

Recomendación. Hormonoterapia. **Pacientes premenopáusicas**: sin tratamiento previo, recomendamos ablación ovárica (ooforectomía o **goserelina**, 3,6 mg SC, mensualmente, o 10,8 mg SC, cada 3 meses) en combinación con **tamoxifeno**, 20 mg VO/día (primera opción), o con un inhibidor/inactivador de la aromatasa (segunda opción). En aquellas pacientes previamente

tratadas con **tamoxifeno** en la adyuvancia, recomendamos ablación ovárica (ooforectomía o **groserelina**) en combinación con el inhibidor/inactivador de la aromatasa. **Pacientes postmenopáusicas**: sin tratamiento previo o que presentan recurrencia más de 12 meses después de la suspensión del inhibidor/inactivador de la aromatasa, recomendamos un inhibidor/inactivador de la aromatasa (**anastrozol**, 1 mg VO/día, **letrozol**, 2,5 mg VO/día, o **exemestano**, 25 mg VO/día). En aquellas pacientes previamente expuestas al **tamoxifeno** en la adyuvancia, recomendamos un inhibidor/inactivador de la aromatasa o **fulvestranto**, 250 mg IM, mensualmente, o, de preferencia, 500 mg (1 ampolla de 250 mg en cada

glúteo) IM, en los D1, D14 y D28, y después mensualmente. En pacientes previamente tratadas con inhibidor de la aromatasa no esteroide (**anastrozol** o **letrozol**) en la adyuvancia o como primera línea para la enfermedad metastásica, recomendamos **tamoxifeno**, **exemestano** o **fulvestranto**. En aquellas pacientes que recibieron **exemestano** como tratamiento de primera línea, recomendamos un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (**letrozol** o **anastrozol**), **fulvestranto** o **tamoxifeno**. Para pacientes en la pre o postmenopausia que fallaron en varias líneas de hormonoterapia, considerar **acetato de megestrol**, 160 mg VO, 1 vez/día, y **estradiol**, 2 mg VO, 3 veces/día. En las pacientes en la premenopausia, se debe mantener la ablación ovárica

cuando se usa **estradiol**.

Nota. Las pacientes con tumores positivos para el receptor de estrógeno y de progesterona muestran una tasa de respuesta mayor al **tamoxifeno** del que las pacientes cuyo tumor muestra sólo uno de los receptores positivos (aproximadamente 77 *versus* 30 a 40%) [*Breast* 14:458, 2005]. En las pacientes premenopáusicas, un estudio clásico que evaluó la combinación de ablación ovárica (con análogo de LHRH) con **tamoxifeno** *versus* **tamoxifeno** aislado mostró un aumento significativo de SG con la combinación del análogo de LHRH y **tamoxifeno** [*J Natl Cancer Inst* 92:903, 2000]. Un metaanálisis de cuatro estudios aleatorizados, el cual comparó el análogo de LHRH más **tamoxifeno** *versus* LHRH aislado, en

pacientes premenopáusicas, mostró aumento en la tasa de respuesta, en el tiempo libre de progresión y en la SG [*J Clin Oncol* 19:343, 2001]. En una pequeña serie con 19 pacientes premenopáusicas que progresaron con el análogo del LHRH y **tamoxifeno**, se observó un beneficio clínico en 75% de ellas manteniendo el análogo de LHRH e iniciando **anastrozol** [*Br J Cancer* 90:590, 2004]. En las pacientes postmenopáusicas, los inhibidores/inactivadores selectivos de la aromatasa, como **anastrozol**, **letrozol** y **exemestano**, muestran eficacia un poco superior a la del **tamoxifeno** en el tratamiento hormonal de primera línea, en términos de RG y supervivencia libre de progresión [*J Clin Oncol* 18:3748, 2000; *J Clin Oncol* 18:3758, 2000; *J Clin Oncol* 19:2596, 2001; *Am J Clin Oncol* 26:317,

2003; *J Clin Oncol* 26:4883, 2008]. Después de la progresión con los inhibidores de la aromatasa en la primera línea (**anastrozol**), el **tamoxifeno** en la segunda línea produce una RG del 10,1% (12 entre 119 pacientes tratadas) y estabilización de la enfermedad en aproximadamente 50% de los casos [*Eur J Cancer* 39:2310, 2003]. Como segunda línea, en pacientes postmenopáusicas que fallaron al **tamoxifeno** en la primera línea, los inhibidores de la aromatasa mostraron una eficacia similar (RG variando de 10 a 24%) al **acetato de megestrol**, aunque con menor toxicidad [*N Engl J Med* 348:2431, 2003]. El **fulvestranto** es un supresor del receptor de estrógeno, aprobado para el tratamiento hormonal de segunda línea (después de la progresión con **tamoxifeno**) basado en

dos estudios aleatorizados de fase III que lo compararon al **anastrozol**, mostrando una eficacia similar entre los dos brazos [*J Clin Oncol* 20:3386, 2002; *J Clin Oncol* 20:3396, 2002]. Los estudios de fase II con **fulvestranto** en tercera o cuarta línea de hormonoterapia mostraron una respuesta objetiva de 5 a 14% [*Eur J Cancer* 41:2655, 2005; *J Clin Oncol* 24:1052, 2006; *Ann Oncol* 18:64, 2007]. Un estudio de fase II que evaluó la eficacia del **exemestano** (inhibidor esteroide irreversible) en la segunda o tercera línea en pacientes que progresaron con **anastrozol** o **letrozol** (inhibidores no esteroides reversibles) observó RG de 6,6% y estabilización de la enfermedad en cerca de 18% de los casos [*J Clin Oncol* 18:2234, 2000]. Lo contrario también fue reportado. En un pequeño estudio con 18 pacientes que

inicialmente fueron tratadas con **exemestano** y cuando en la progresión fueron tratadas con **anastrozol** o **letrozol**, 4 obtuvieron respuesta objetiva [*Oncology* 69:471, 2005]. Un estudio de fase III (EFECT) con 693 pacientes comparó **exemestano** *versus* **fulvestranto** en aquellas que progresaron con inhibidores de la aromatasa no esteroides (**anastrozol** y **letrozol**) y no mostró diferencia en la RG (7,4 *versus* 6,7%), beneficio clínico (23,3 *versus* 18,5%), tiempo libre de progresión (3,7 meses en ambos brazos) o SG [*J Clin Oncol* 26:1664, 2008]. Por lo tanto, el **exemestano** como el **fulvestranto** representan opciones apropiadas de hormonoterapia después de la falla a los inhibidores de la aromatasa usados en la primera línea. En relación a la dosis ideal de **fulvestranto**, en el Congreso de San

Antonio 2009 fueron presentados los datos del estudio CONFIRM. Este estudio de fase III que incluyó 736 pacientes que fallaron a un inhibidor de la aromatasa o a un antiestrógeno y aleatorizó a las pacientes para la dosis estándar de 250 mg IM, mensualmente (F250), *versus* 500 mg (2 inyecciones de 250 mg) IM, en los D1, D14 y D28, y después mensualmente. El brazo F500 mostró un aumento en el tiempo de progresión de 5,5 para 6,5 meses (HR=0,80, IC de 95%: 0,68-0,94; *P* = 0,006), el resultado primario del estudio [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24):25, 2009]. No existió diferencia en la tasa de respuesta (13,8 *versus* 14,6) o SG. En suma, el estudio CONFIRM mostró que la dosis de 500 mg de **fulvestranto** es levemente más eficaz que la dosis actualmente recomendada por el prospecto. Los estrógenos en dosis

altas, como **DES** y **estradiol**, fueron empleados en el tratamiento del cáncer de mama hace más de 30 años y son también una opción a considerar. Recientemente, resurgió el interés en ese tipo de hormonoterapia. En el Congreso de San Antonio de 2008, fueron presentados dos *abstracts* enfocando en el uso de estrógenos en dosis altas como tratamiento de rescate. El primer *abstract* recientemente reportado fue un estudio aleatorizado de fase II que evaluó dos dosis de **estradiol**: 6 y 30 mg/día [*JAMA* 302:774, 2009]. Las pacientes eran seleccionadas si habían recibido un inhibidor de la aromatasa por lo menos por 6 meses sin progresión o si presentaban una recurrencia después de por lo menos 2 años de tratamiento con un inhibidor de la aromatasa en la adyuvancia. La tasa de beneficio clínico

fue de 25% en las 32 tratadas en la dosis de 30 mg/día y de 29% en las 34 tratadas en la dosis de 6 mg/día. El otro estudio fue retrospectivo y evaluó la eficacia de **DES**, 15 mg/día, o **estradiol** (en general en la dosis de 30 mg/día). Entre 25 pacientes evaluables, los autores reportaron una respuesta objetiva en 6 (24%), incluyendo una respuesta completa (RC) en el hígado de 22 meses de duración [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 2):*abstr* 6129, 2009]. La tasa de beneficio clínico fue de 40% con duración mediana de 9 meses. Los efectos colaterales más comunes con los estrógenos en dosis alta incluyen sangrado vaginal, náuseas, retención hídrica y eventos trombóticos. No existiendo contraindicación, considerar el uso de profilaxis de trombosis utilizando **heparina** de bajo peso molecular o anticoagulante oral para

pacientes tratadas con **estradiol**.

Consejo. El empeoramiento de los síntomas, como dolor óseo e hipercalcemia en las primeras 3 semanas después del inicio del uso de **tamoxifeno**, o estrógenos en dosis altas puede significar solamente un rebote (*flair*), no siendo una indicación para suspender el tratamiento hormonal [*JAMA* 240:2644, 1978]. Todas las pacientes con metástasis óseas deben recibir **zoledronato**, 4 mg IV, durante 15 min., mensualmente, para disminuir el dolor y la incidencia de complicaciones óseas [*Semin Oncol* 28 (*Suppl* 6):25, 2001]. El **pamidronato** debe considerarse como una segunda opción en caso que el **zoledronato** no esté disponible, pues el estudio de fase III con 1,130

pacientes mostró que el **zoledronato** es más eficaz que el **pamidronato** en reducir los eventos relacionados al esqueleto [*Cancer* 100:36, 2004]. Entretanto, el **zoledronato**, cuando es administrado por períodos prolongados, está asociado a la osteonecrosis de la mandíbula y maxilar, principalmente después de manipulación odontológica [*Lancet Oncol* 7:508, 2006]. El tratamiento de esa complicación incluye cirugía, antibioticoterapia y cámara hiperbárica, aunque, en general, no es muy eficaz [*Cancer* 104:83, 2005]. Un pequeño estudio retrospectivo con pacientes con mieloma múltiple recomendó que, después de 1 año, la modificación en la administración del **zoledronato** cada 3 meses reduce la incidencia de osteonecrosis [*Leukemia* 21:1545, 2007]. Por lo tanto, después de 1 año,

recomendamos modificar la frecuencia de la administración para cada 3 meses. Está en curso un estudio aleatorizado para evaluar esa estrategia de administración.

HER-2 positivo, RH negativo

Recomendación. Como primera opción recomendamos tratar como pacientes portadoras de metástasis visceral. Como segunda opción, recomendamos iniciar con **trastuzumab** como agente único adicionando QT cuando se produce la progresión de la enfermedad.

Nota. En principio, el impacto en la supervivencia con el uso de **trastuzumab** en combinación con QT justifica un abordaje agresivo en esas

pacientes, a pesar de la ausencia de metástasis viscerales. Algunos autores, entretanto, con base en los datos preliminares y experiencia personal, recomiendan para las pacientes con enfermedad ósea y asintomáticas el uso de **trastuzumab** aislado con adición de QT en la progresión con **trastuzumab** [*J Clin Oncol* 19:4247, 2005]. Existe, entretanto, pocos datos en la literatura y además son conflictivos. En la ASCO 2008, fueron presentados datos de un pequeño estudio aleatorizado de fase II llamado HERTAX. El estudio incluyó 101 pacientes que fueron aleatorizadas para **trastuzumab** en combinación con **docetaxel**, 100 mg/m² IV, cada 3 semanas, o **trastuzumab** aislado hasta la progresión y después **docetaxel** aislado (sin **trastuzumab**). Considerando todas las fases del tratamiento, las tasas de respuesta,

tiempo libre de progresión y SG fueron de 73 *versus* 50% (*P* = 0,02), 9,4 *versus* 10,8 meses (*P* = 0,42) y 30,5 *versus* 20,2 meses (*P* = 0,15) para el brazo de **trastuzumab** más **docetaxel** *versus* **trastuzumab** seguido de **docetaxel**, respectivamente [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 1014, 2008]. Un estudio japonés de fase III, entretanto, desafió esos hallazgos [*Breast Cancer Res Treat* 119:127, 2009]. Diferentemente del estudio HERTAX, ese estudio comparó **docetaxel** en combinación con **trastuzumab** como terapia inicial *versus* **trastuzumab** como agente único seguido de **docetaxel** en combinación con **trastuzumab** en la progresión con **trastuzumab** aislado. Cabe destacar que el estudio fue suspendido por el comité de monitoreo después de la inclusión de sólo 105 pacientes (debido al mayor número de

muertes por enfermedad en el brazo con **trastuzumab** aislado). Como fue esperado, la tasa de respuestas objetivas fue del 71 *versus* 15% y el tiempo libre de progresión fue de 445 *versus* 137 días a favor de la combinación utilizada inicialmente. No obstante, cuando se analizó la tasa de respuesta con adición de **docetaxel** al brazo inicialmente tratado con **trastuzumab** aislado, no hubo diferencia significativa entre los brazos, aunque existió una tendencia a favor de la combinación usada inicialmente (67,9 *versus* 47,2%). A pesar que la supervivencia mediana no fue alcanzada, se observó un aumento en la SG a favor del brazo de la combinación de **trastuzumab** y **docetaxel** usada inicialmente (HR=2,72; IC de 95%: 1,03-7,18; *P* = 0,0352), lo que condujo a la

interrupción del estudio por el comité de monitoreo. Así, hasta que la cuestión de tratamiento secuencial *versus* concomitante sea mejor definida, recomendamos la combinación de **trastuzumab** con QT como tratamiento inicial inclusive en pacientes sin enfermedad visceral importante. El uso de **trastuzumab** aislado sería, por lo tanto, una opción secundaria.

HER-2 positivo, RH positivo

Recomendación. Se pueden considerar dos opciones: a) tratar inicialmente con hormonoterapia asociada al bloqueo del HER-2 con **trastuzumab** o **lapatinib** y cuando exista PD, tratar con QT y mantener el bloqueo del HER-2 con **trastuzumab**

o **lapatinib** hasta máxima respuesta. En ese punto, suspender QT y mantener el bloqueo del HER-2 hasta PD; o b) tratar con QT en combinación con **trastuzumab** hasta máxima respuesta y después suspender la QT e iniciar hormonoterapia manteniendo el bloqueo del HER-2 hasta PD.

Nota. Dos estudios aleatorizados de fase III evaluaron el impacto del bloqueo del HER-2 en combinación con un inhibidor de la aromatasa en pacientes postmenopáusicas. El estudio EGF 30008 comparó la hormonoterapia aislada con **letrozol** asociado o no a **lapatinib** tanto para pacientes con HER-2 positivo como para HER-2 negativo. En la población de 219 pacientes con HER-2 positivo, la adición de **lapatinib** y **letrozol** aumentó la

supervivencia libre de progresión de 3 a 8,2 meses (HR=0,712, IC de 95%: 0,53-0,96; *P* = 0,019), la tasa de respuestas del 15 para 28% (*P* = 0,021), y el beneficio clínico del 29 para 48% (*P* = 0,003) [*J Clin Oncol* 27:5538, 2009]. No hubo aumento de SG en ese estudio, entretanto, hasta el momento del análisis, menos de 50% de los eventos necesarios para un análisis definitivo ya habían ocurrido. El estudio llamado TAnDEM comparó **anastrozol** con o sin **trastuzumab** en pacientes con cáncer de mama metastásico y HER-2 positivo. En un análisis basado en la intención de tratamiento que incluyó 208 pacientes, la adición de **trastuzumab** a **anastrozol** aumentó la supervivencia libre de progresión de 2,4 meses a 4,8 meses (HR=0,63, IC de 95%: 0,47-0,84; *P* = 0,016); restringiéndose el análisis al grupo de

pacientes con confirmación en laboratorio del receptor de estrógeno (150 pacientes), ese aumento fue de 3,8 para 5,6 meses, *P* = 0,006 [*J Clin Oncol* 27:5529, 2009]. Hubo también un aumento en el beneficio clínico con la adición de **trastuzumab** a **anastrozol** (27,9 para 42,7%, *P* = 0,026). Cabe resaltar, entretanto, que no está totalmente definido si el uso inicial de **trastuzumab** con hormonoterapia y la adición de QT en la progresión con la hormonoterapia ocurre el mismo impacto en las SG que el uso inicial de **trastuzumab** con QT seguido de hormonoterapia (después de la máxima respuesta con la QT). No existe ningún estudio que oriente cual debe ser la estrategia después de la progresión en ese grupo de pacientes; la adición de QT es la opción más razonable. Debido a todas estas incertidumbres, la opción

de iniciar con QT + **trastuzumab** hasta la máxima respuesta y, en este punto, suspender la QT e iniciar la hormonoterapia manteniendo el bloqueo del HER-2 permanece como una opción sólida inclusive en pacientes con enfermedad predominantemente ósea.

HER-2 negativo, RH negativo

Recomendación. Para pacientes con más de 12 meses desde la QT anterior o sin QT previa, recomendamos agentes quimioterapéuticos aislados o en combinación, elegidos individualmente. Para pacientes con tiempo inferior a 12 meses desde la QT anterior, recomendamos régimen diferente del usado en la terapia

adyuvante. La selección del régimen debe considerar la magnitud de la sintomatología y la extensión de la enfermedad. Recomendamos (de estar disponible) el uso de **bevacizumab** en combinación con QT de acuerdo a lo descrito en la sesión *Pacientes con metástasis predominantemente viscerales y/o enfermedad agresiva sintomática, HER-2 negativo, RH negativo*.

Nota. La selección del régimen quimioterapéutico de primera línea muestra poco o ningún impacto en la supervivencia del pacientes con cáncer de mama metastásico. Por lo tanto, el régimen seleccionado debe individualizarse. Por ejemplo, un estudio aleatorizado de fase III con 325 mujeres mostró que la **capecitabina**

presenta una tasa de respuesta similar a la de **CMF** como primera línea (21 *versus* 18%), aunque resultó en un discreto aumento de la SG, siendo una buena opción en pacientes con enfermedad poco agresiva [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 1031, 2007]. Otro medicamento interesante es la **doxorubicina liposomal peguilada**. Esa recomendación se basa en un estudio aleatorizado con 509 pacientes, el cual comparó **doxorubicina liposomal peguilada** con **doxorubicina** convencional y mostró similitud en el tiempo libre de progresión y en la SG. Existió menor toxicidad cardíaca y mínima alopecia con la **doxorubicina liposomal peguilada**; en tanto, se observó un aumento del síndrome mano pie, mucositis e hiperpigmentación [*Ann Oncol* 15:440, 2004]. Un estudio

multicéntrico de fase II mostró una respuesta objetiva de 38% y un tiempo libre de progresión de 12,2 meses con la combinación de **doxorubicina liposomal peguilada** (35 mg/m²) con **ciclofosfamida** (600 mg/m²) IV, cada 3 semanas, en pacientes pretratados hace más de 12 meses con **doxorubicina** (y/o taxano) en la adyuvancia [*J Clin Oncol* 27:5906, 2009]. En nuestra práctica, la **doxorubicina liposomal peguilada** representa una opción interesante en pacientes en las que la alopecia no es aceptable o en pacientes muy mayores y con mayor riesgo de cardiotoxicidad. De acuerdo a lo discutido en el ítem *Pacientes con metástasis predominantemente viscerales y/o enfermedad agresiva sintomática, HER-2 negativo, RH negativo*, recomendamos la adición de

bevacizumab a la QT, pues la misma aumenta la tasa de respuesta y el tiempo libre de progresión.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA O TERCERA LÍNEA

Tumores HER-2 positivos

Recomendación. Considerar una de las siguientes opciones: 1) suspender **trastuzumab** e iniciar **lapatinib**, 1,250 mg/día VO, en dosis única, en ayunas (5 comprimidos de 250 mg), en combinación con **capecitabina**, 2,000 mg/m² VO, del D1 al D14, cada 3 semanas, o 2) continuar con **trastuzumab** y adicionar **capecitabina**, 2,000 mg/m², del D1 al D14, en dos veces VO, cada 3

semanas. A pesar de la ausencia de datos, en las pacientes que progresan después de la segunda línea con un agente anti-HER-2, recomendamos mantener el bloqueo del HER-2 con **trastuzumab** y combinar con otros agentes citotóxicos no utilizados anteriormente, como por ej.: **vinorelbina**, 25 mg/m² IV, semanal; **gencitabina**, 1,200 mg/m² IV, durante 30 min., en los D1 y D8, cada 3 semanas; **gencitabina**, 750 mg/m² IV, durante 30 min., y **cisplatino**, 30 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas. Otra opción a considerar es el bloqueo doble del HER-2, manteniendo **trastuzumab** en dosis plena y adicionando **lapatinib**, 1,000 mg/día VI, en dosis única, en ayunas.

Nota. La justificación para el

mantenimiento del bloqueo del receptor HER-2 en la segunda línea, después de la progresión con el esquema conteniendo **trastuzumab**, se basa en dos estudios aleatorizados de fase III. Uno de ellos evaluó la eficacia del **lapatinib**, una molécula que inhibe el HER-1 (EGFR) y el HER-2, en pacientes refractarias tanto al **trastuzumab** como a la QT incluyendo antracíclicos y taxanos. Las pacientes fueron aleatorizadas para **capecitabina** con o sin **lapatinib**. El brazo de la combinación mostró un aumento significativo del tiempo libre de progresión (8,4 *versus* 4,4 meses, HR=0,49, IC de 95%: 0,34-0,71; $P < 0,001$), objetivo primario del estudio [*N Engl J Med* 355:2733, 2006]. Ese estudio condujo a la aprobación del **lapatinib** en combinación con **capecitabina** después de la progresión

con **trastuzumab** y QT. Entretanto, ese estudio mostró una falla importante: la ausencia de un tercer brazo que incluya **capecitabina** y mantenga el bloqueo del HER-2 con **trastuzumab**. Un análisis reciente presentado en la ECCO 2009 recomienda que la introducción más precoz del **lapatinib** pueda mostrar un impacto significativo en la SG. El subgrupo de pacientes tratadas con hasta 2 esquemas quimioterapéuticos antes del inicio del **lapatinib** presentó un aumento significativo en la SG (HR=0,51, IC de 95%: 0,30-0,86; *P* < 0,009) comparado con la ausencia de beneficio en la SG cuando la medicación fue introducida después de 3 o más ciclos (HR=0,95; IC de 95%: 0,76-1,21; *P* < 0,698) [*Eur J Cancer Suppl* 7:*abstr* 5082, 2009]. Esos datos, entretanto, merecen cautela en la interpretación por tratarse de un

análisis de subgrupo y del número muy pequeño de pacientes en el subgrupo con hasta dos tratamientos. Diarrea, *rash* y síndrome mano-pie fueron los efectos colaterales más importantes de la combinación. El otro estudio (GBG 26), conducido por un grupo alemán, evaluó el mantenimiento de **trastuzumab** en combinación con **capecitabina** *versus* **capecitabina** aislada en pacientes con HER-2 positivo después de la progresión en la primera línea con esquema conteniendo **trastuzumab** [*J Clin Oncol* 27:1999, 2009]. En total, 156 pacientes fueron evaluadas y la mayoría mostró progresión con **trastuzumab** y taxanos en la primera línea. Con un seguimiento mediano de 15,6 meses se observó un aumento tanto en la tasa de respuesta con **capecitabina** y **trastuzumab** (48 *versus* 27%) como en el tiempo libre de

progresión (8,2 *versus* 5,6 meses, HR=0,69; *P* = 0,0338), aunque no hubo diferencia estadística en la SG (25,5 *versus* 20,4 meses, HR=0,76; *P* = 0,26). En conjunto, esos dos estudios de fase III dan soporte al mantenimiento del bloqueo del HER-2 con **lapatinib** o **trastuzumab** en la segunda línea de tratamiento en pacientes que presentaron progresión de la enfermedad en la primera línea con esquemas conteniendo **trastuzumab**. El **lapatinib** como agente único mostró una modesta actividad antitumoral en el sistema nervioso central en pacientes previamente irradiadas y tratadas con **trastuzumab**. En dos estudios de fase II, la tasa de respuesta objetiva fue de 6% en 241 pacientes [*Clin Cancer Res* 15:1452, 2009] y de 2,6% en 39 pacientes [*J Clin Oncol* 26:1993, 2008], respectivamente. En un protocolo de

extensión, aquellas pacientes que progresaron con **lapatinib** como agente aislado recibieron la adición de **capecitabina**. De las 40 pacientes tratadas, 20% presentaron respuestas en metástasis cerebrales [*Clin Cancer Res* 15:1452, 2009]. Por lo tanto, esa combinación representa una opción a ser considerada para pacientes con metástasis cerebrales que progresaron con RT total de cerebro total y **trastuzumab** (ver el siguiente consejo sobre la interacción de anticonvulsivos y esteroides con **lapatinib**). Aunque no existan dados sobre si es o no beneficioso mantener el bloqueo del HER-2 después de la segunda línea, recomendamos, en ese contexto, su mantenimiento con **trastuzumab**. En estudios de fase II, el **trastuzumab** se mostró activo cuando fue combinado con varios agentes en la segunda o

tercera línea, por ejemplo, en dos estudios de fase II conducidos en pacientes extensamente pretratadas con esquemas conteniendo **trastuzumab**, la combinación de **gencitabina** y **trastuzumab** mostró una respuesta parcial (RP) en 19 y 32% de ellas [*Clin Breast Cancer* 5:142, 2004; *Cancer Checother Pharmacol* 62:903, 2008], sin embargo la combinación de **cisplatino**, 30 mg/m², **gencitabina**, 750 mg/m², ambas IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas, y **trastuzumab** mostró respuesta de 40% entre 20 pacientes tratadas [*Clin Oncol (R Coll Radiol)* 17:630, 2005]. Otra estrategia que fue evaluada en aquellas pacientes que mostraron progresión con antracíclicos, taxanos y **trastuzumab** fue la combinación de **lapatinib** con **trastuzumab**. En el *American Society of Clinical Oncology*

(ASCO) del 2008, O'Shaughnessy *et al*. presentaron los resultados de un estudio de fase III con 296 pacientes, el cual comparó **lapatinib** como agente único *versus* **lapatinib** en combinación con **trastuzumab** en pacientes extensamente pretratadas con esquemas que contienen QT con **trastuzumab**. Aunque la tasa de respuesta fue similar entre los brazos (6,9 para **lapatinib** *versus* 10,3% para la combinación), se observó un aumento significativo en la tasa de beneficio clínico (RC+RP+DS > 6 meses) de 12,4 para 24,7% (*P* = 0,01) y en el tiempo libre de progresión (8,4 *versus* 12 semanas, HR=0,77, IC de 95%: 0,6-1 *P* = 0,029) a favor de la combinación de ese estudio [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 1015, 2008]. Los datos de supervivencia fueron actualizados en el Congreso de Mama de San Antonio

de 2009, mostrando un aumento de la SG de 9,5 para 14 meses (HR=0,76, IC de 95%: 0,57-0,97; *P* = 0,026) [*Cancer Res* 69 (*Suppl* 24):*abstr* 61, 2009]. Aunque la combinación de **lapatinib** con **trastuzumab** represente una opción adicional a considerar en pacientes refractarias a varias líneas de tratamiento basado en **trastuzumab**, la ausencia de un brazo que mantenga la terapia con **trastuzumab** en combinación con otros agentes citotóxicos debilita, en parte, el valor del estudio.

Consejo. La absorción del **lapatinib** es afectada por el tipo de alimento ingerido. La orientación actual es que la medicación sea siempre ingerida en ayunas. Al contrario del **trastuzumab**, el **lapatinib** es extensamente

metabolizado por el sistema P450 (específicamente por las enzimas CYP3A4 y CYP3A5). Por lo tanto, se debe tener mucho cuidado con la administración de medicamentos que inhiben o inducen esas enzimas, intentando evitarlas, en lo posible. Además, el jugo de pomelo (*grapefruit*) puede aumentar los niveles de **lapatinib** y también debe ser evitado. En pacientes que utilizan fuertes inhibidores como el **ketoconazol**, **itraconazol**, **claritromicina**, **atazanavir**, **indinavir**, **nefazodona**, **nelfinavir**, **tionavir**, **saquinavir**, **telitromicina** y **voriconazol**, es recomendable la reducción de las dosis de **lapatinib** a 500 mg/día (orientación del prospecto médico, ya que no existen estudios clínicos). Si el inhibidor es suspendido, se debe esperar 1 semana como período de *washout*

antes de aumentar el **lapatinib** para dosis plenas. En las pacientes que usan fuertes inductores como **dexametasona**, **fenitoína**, **carbamazepina**, **oxcarbazepina**, **rifampicina**, **rifabutina**, **fenobarbital** y **hierba de San Juan** (*St John´s wort*), la dosis de **lapatinib** debe ser aumentada de acuerdo con la tolerancia hasta 4,500 mg/día (orientación del prospecto médico, ya que no existen estudios clínicos). A similitud del **trastuzumab**, **lapatinib** debe ser suspendido en el caso de reducción de la fracción de eyección, pudiendo reiniciarse si la función cardíaca se normaliza y la paciente se muestre asintomática. La diarrea inducida por el **lapatinib** debe tratarse agresiva y precozmente.

Tumores HER-2 negativos

Refractarias a antracíclicos

Recomendación. En las pacientes que no necesitan de respuesta, **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas, o **docetaxel**, 75 a 100 mg/m² IV, cada 3 semanas, representa sólidas opciones. Entretanto, otros agentes pueden ser usados en ese contexto, y debe individualizarse la decisión. Por ejemplo, la **capecitabina** representa una buena opción en pacientes que no aceptan alopecia y no necesitan de respuesta objetiva. En las pacientes que necesitan de respuestas, recomendamos la combinación de QT con uno de los siguientes esquemas: **docetaxel** , 75 mg/m² IV, en el D1, y

capecitabina, 2,000 mg/m²/día, dividida, en dos veces VO, del D1 al D14, cada 3 semanas, o **gencitabina**, 1,250 mg/m² IV, en los D1 y D8, y **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas, o **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en los D1 y D8, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas. De estar disponible, recomendamos adicionar a los citotóxicos usados en la segunda línea **bevacizumab**, 10 mg/kg IV, cada 2 semanas, o 15 mg/kg, cada 3 semanas.

Nota. La justificación para el uso de **bevacizumab** en combinación de QT en la segunda línea se basa en el estudio Ribbon-2, cuyos resultados fueron presentados en el Congreso de San Antonio 2009 [*Cancer Res* 69 (

Suppl 24):*abstr* 42, 2008]. En ese estudio de fase III, 684 pacientes con cáncer de mama metastásico refractario a una línea de QT fueron aleatorizadas (en la relación 2:1) entre un agente citotóxico único, elegido por el médico de la paciente, con o sin **bevacizumab** (10 mg/kg, cada 2 semanas, o 15 mg/kg, cada 3 semanas). Los agentes citotóxicos que podían ser elegidos incluían un taxano, **capecitabina**, **gencitabina** y **vinorelbina**. La mayoría de las pacientes fue tratada con un taxano (44%), 23,4% con **gencitabina**, 21,1% con **capecitabina** y solamente 11,1% con **vinorelbina**. La adición de **bevacizumab** a la QT aumentó de modo significativo el tiempo libre de progresión de 5,1 para 7,2 meses (HR=0,78; IC de 95%: 0,64-0,93; *P* = 0,0072), el resultado primario del

estudio. En un análisis de subgrupo, solamente las pacientes tratadas con **vinorelbina** no mostraron beneficio con la adición de **bevacizumab**, aunque el número de pacientes que recibieron **vinorelbina** fue muy pequeño. Se observó, también, un aumento *borderline* significativo (el valor de *P*, para ser significativo, debía ser < 0,01) en la tasa de respuesta (39,5 *versus* 29,6%; *P* = 0,0193). No existió aumento en la SG. En conjunto, el estudio Ribbon-2 se suma a los tres estudios de la primera línea (E2100, Avado y Ribbon-1) que mostraron que la adición de **bevacizumab** a la QT es beneficiosa tanto en la primera como segunda línea. En relación a la selección de los medicamentos que deben utilizarse en segunda línea, no existen reglas establecidas. En los estudios clínicos, los medicamentos

habitualmente más utilizados después de la falla a los antracíclicos son los taxanos. Las dosis y el método de administración (*schedule*) influyen en las actividades de los mismos. Por ejemplo, en un estudio de fase III con 527 pacientes que comparó **docetaxel**, 100 mg/m², *versus* 75 mg/m², *versus* 60 mg/m² IV, cada 3 semanas, como QT de segunda línea, la tasa de RG fue de 36 *versus* 23,2 *versus* 22,1%, y la supervivencia libre de progresión fue de 18,6 *versus* 13,9% *versus* 13,7 meses, respectivamente [*J Clin Oncol* 24:4963, 2006]. Un estudio aleatorizado conducido por el MDACC con 118 pacientes refractarias a los antracíciclos en la enfermedad metastásica comparó **docetaxel**, 75 mg/m² IV, cada 3 semanas, *versus* **docetaxel**, 35 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas, mostrando que la tasa de

respuesta con **docetaxel** cada 3 semanas fue superior (35,6 *versus* 20,3%), aunque no existió diferencia en el tiempo libre de progresión o SG [*Cancer* 112:1455, 2008]. Cuando se evalúan los datos, tanto en la enfermedad metastásica como en la adyuvancia, se observa que el **paclitaxel** es más activo cuando es administrado semanalmente, mientras que el **docetaxel** es más activo cuando es administrado cada 3 semanas. Como fue enfatizado, la combinación de QT presenta una mayor tasa de respuesta de la que de los agentes únicos. En relación a pacientes previamente tratadas con antracíclicos (adyuvancia o enfermedad metastásica), estudios aleatorizados de fase III, en ese contexto, mostraron que la combinación de **capecitabina** con **docetaxel** es superior a **docetaxel**

aislado [*J Clin Oncol* 20:2812, 2002], la combinación de **paclitaxel** con **gencitabina** es superior a **paclitaxel** aislado [*J Clin Oncol* 26:3950, 2008], la combinación de **docetaxel** con **gencitabina** es superior a **docetaxel** aislado [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 1015, 2009] y la combinación de **gencitabina** y **docetaxel** muestran actividad similar (aunque es menos tóxica) que la combinación de **capecitabina** y **docetaxel** [*J Clin Oncol* 27:1753, 2009]. No está claro si la adición de **bevacizumab** a esos esquemas muestre un aumento de la eficacia. Otros esquemas mostraron actividad en estudios de fase II en ese contexto clínico. Por ejemplo, la combinación de **paclitaxel** infusional, 120 mg/m², durante 96 h, iniciado en el D1, con **vinorelbina**, 30 mg/m² IV, en los D8 y D15, cada 3 semanas, con soporte de

G-CSF, mostró RG de 50% en 32 pacientes tratadas [*J Clin Oncol* 17:1407, 1999]. Una serie con 30 pacientes mostró RG del 30% con **carboplatino**, AUC 5, en el D1, y **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas [*Clin Breast Cancer* 5:117, 2004].

Refractarias a antracíclicos y taxanos

Recomendação. Para pacientes que no necesitan de respuesta, **capecitabina**, 2,000 mg/m²/día VO, en dos veces, del D1 al D14, cada 3 semanas, es el medicamento estándar. Otros agentes en monoterapia con actividad en ese contexto incluyen: **vinorelbina**, 25 mg/m² IV, semanalmente,

gencitabina, 1,000 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas, agentes platinados e **irinotecán**, 100 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas (esquema modificado de la *Mayo Clinic*) e **ixabepilona**, 40 mg/m² IV, cada 3 semanas. Para pacientes que necesitan de respuesta, recomendamos (de estar disponible) la combinación de **ixabepilona**, 40 mg/m² IV, en el D1, con **capecitabina**, 2,000 mg/m²/día VO, en dos veces, del D1 al D14, cada 21 días, o (como segunda opción) la combinación de **vinorelbina**, 30 mg/m² IV, y **gencitabina**, 1,200 mg/m² IV (después de **vinorelbina**), ambas en los D1 y D8, cada 3 semanas (ambas combinaciones están basadas en estudios de fase III). Otras combinaciones (basadas solamente en estudios de fase II) incluyen

capecitabina, 2,000 mg/m²/día VO, en dos veces, por 14 días, y **vinorelbina**, 25 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas, o **capecitabina**, 1,500 mg/m²/día VO, en dos veces, del D1 al D14, con **gencitabina**, 800 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas, o **cisplatino**, 30 mg/m² IV, y **gencitabina**, 750 mg/m² IV, durante 30 min., en los D1 y D8, cada 3 semanas, o **gencitabina**, 1,500 mg/m² IV, durante 30 min., seguida de **carboplatino**, AUC 2,5, cada 2 semanas, o **GEMOX – gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en el D1, durante 30 min., y **oxaliplatino**, 100 mg/m² IV, durante 2 horas, en el D2, cada 2 semanas, u **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, durante 2 horas, en el D1, **5-FU**, 1,000 mg/m² IV IC, del D1 al D4. No existen datos sobre el uso de

bevacizumab después de la segunda línea de tratamiento.

Nota. La **capecitabina** fue aprobada basada en un estudio multicéntrico de fase II con 162 pacientes que mostró una RG del 20% y duración de respuesta de 8,1 meses. Entre las 42 pacientes que fallaron con antracíclicos y **paclitaxel**, la RG fue de 29% [*J Clin Oncol* 17:485, 1999]. Varios agentes únicos mostraron una actividad en las pacientes extensamente pretratadas, incluyendo **vinorelbina** (la RG en segunda o tercera línea varía entre 12 a 47% [*Oncologist* 4:17, 1999; *Acta Oncol* 47:735, 2008; *Breast* 17:180, 2008]), **gencitabina** (RG de 19% en 26 pacientes [*J Clin Oncol* 13:2731, 1995]), **docetaxel** (RG de 18% en 46 pacientes [*J Clin Oncol* 16:3362, 1998]) e

irinotecán (RG de 23% en 52 pacientes tratadas con esquema semanal y de 14% en 51 pacientes tratadas con esquema cada 3 semanas [*J Clin Oncol* 22:2849, 2004]). La **ixabepilona**, un estabilizador del microtúbulo y la primera epotilona en entrar al mercado, mostró, como agente único, una RG del orden de 10% en pacientes resistentes a taxano [*J Clin Oncol* 25:3399, 2007], antracíclico y **capecitabina** [*J Clin Oncol* 25:3407, 2007]. Este medicamento fue recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en combinación con **capecitabina**, basado en dos estudios de fase III que compararon **ixabepilona** y **capecitabina** *versus* **capecitabina** aislada. Los estudios BMS 048 y BMS 046 incluyeron 1,221 y 752 pacientes refractarias a antracíclicos y taxanos en

la enfermedad metastásica, respectivamente [*J Clin Oncol* 25:5210, 2007]. Los resultados de esos estudios fueron recientemente actualizados en el *Breast Cancer Symposium* de 2008 [*Breast Cancer Symposium*:*abstr* 186, 2008]. Tanto la tasa de respuesta objetiva (BMS 048, 43 *versus* 29%; BMS 046, 42 *versus* 23%) como el tiempo libre de progresión (BMS 048, 6,2 *versus* 4,4 meses; BMS 046, 5,3 *versus* 3,8 meses) fueron significativamente superiores en el brazo de la combinación en ambos estudios. También hubo una tendencia al aumento en la SG. Los efectos colaterales más importantes de la **ixabepilona** son neutropenia y neuropatía, clínicamente similares a las observadas con los taxanos, aunque con rápida resolución (menos de 9 semanas) después de la suspensión del

medicamento [*Cancer Res* 69:*abstr* 6140, 2009]. Otra combinación que se basa en un estudio de fase III para las pacientes resistentes a antracíclicos y taxanos es la **vinorelbina** con **gencitabina**. En los estudios de fase II que incluyeron a las pacientes refractarias a regímenes que contienen antracíclicos y taxanos (en la mayoría de ellas), las tasas de respuestas reportadas fueron del orden del 50% [*J Clin Oncol* 20:37, 2002; *Breast Cancer Res Treat* 78:29, 2003]. Recientemente, el *Grupo Español de Investigación en Cancer de Mama* (GEICAM) reportó los resultados de un estudio de fase III, el cual comparó **vinorelbina**, 30 mg/m² IV, y **gencitabina**, 1,200 mg/m² IV, ambas en los D1 y D8, cada 3 semanas, *versus* **vinorelbina** aislada en 252 pacientes pretratadas con antracíciclos y taxanos. El brazo de la combinación

mostró un aumento significativo en el tiempo libre de progresión (6 *versus* 4 meses, *P* = 0,0028) y una tendencia mayor en la tasa de respuesta (36 *versus* 26%, *P* = 0,093), aunque sin impacto en la SG [*Lancet Oncol* 8:219, 2007]. Esa combinación representa una opción a considerar cuando se necesita una respuesta y la **ixabepilona** no está disponible. Todas las otras combinaciones de medicamentos en pacientes previamente tratadas con antracíclicos y taxanos se basan solamente en estudios de fase II. La combinación de **capecitabina** con **vinorelbina** produjo respuesta del orden del 50% en estudios de fase II [*J Korean Med Sci* 19:547, 2004; *Ann Oncol* 16:64, 2005; *Clin Breast Cancer* 8:149, 2008]. Resultados similares fueron observados con la combinación de **vinorelbina** con **5-FU** en dosis

bajas (en lugar de la **capecitabina**) [*J Clin Oncol* 18:3370, 2000; *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 20:152, 2008]. La combinación de **capecitabina** con **gencitabina** mostró respuestas que varían entre 10 y 48,7% [*Clin Breast Cancer* 6:158, 2005; *Oncology* 72:308, 2007]. La combinación de un agente platinado con **gencitabina** fue también evaluada en el tratamiento del cáncer de mama extensamente pretratado. Por ejemplo, la combinación de **cisplatino** y **gencitabina** mostró, en varias series, tasas de respuestas de 26 hasta 50% (la mayoría de las pacientes habían fallado por lo menos a dos regímenes) [*J Clin Oncol* 18:2245, 2000; *Cancer Chemother Pharmacol* 57:640, 2006; *J Clin Oncol* 25: *abstr* 1084, 2007; *Invest New Drugs* 26:363, 2008; *Chemotherapy* 55:155, 2009; *J Clin Oncol* 27:2163, 2009]. La combinación

de **carboplatino** con **gencitabina** produjo RG del orden del 30% en dos estudios de fase II y es mejor tolerada que la combinación de **cisplatino** y **gencitabina** [*Oncology* 73:407, 2007; *Clin Breast Cancer* 8:178, 2008]. El esquema **GEMOX** mostró una RG que varía entre 7,5 y 35% en pacientes previamente tratadas con antracíclicos y taxanos [*Breast Cancer Res Treat* 88: *abstr* 5062, 2004; *Am J Clin Oncol* 29:490, 2006; *Oncology* 70:273, 2006; *Breast J* 13:165, 2007]. Finalmente, en un estudio de fase II que incluyó 60 pacientes refractarias a antracíclicos y taxanos, la combinación de **oxaliplatino** con **5-FU** mostró una tasa de respuesta del 27%, con tiempo mediano de progresión de 4,8 meses [*J Clin Oncol* 20:2551, 2002]. Otros grupos observaron resultados similares con esa combinación [*Ann Oncol* 14:537, 2003;

Anticancer Drugs 14:549, 2003].

Cáncer de Pulmón

4 . Pulmón. Células No Pequeñas

Actualizado el 19/09/09, después de ASCO 2009 y WCLC 2009

William N. William Jr., Ricardo Marques, Artur Katz y Antonio C. Buzaid

C34

ESTADIFICACIÓN (AJCC, 2010)

TX: tumor primario no evaluable; **T0**: sin evidencias de tumor primario; **Tis**: tumor *in situ*; **T1**: tumor ≤ 3 cm

circundado por pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular; **T1a**: tumor ≤ 2 cm; **T1b**: tumor > 2 cm y ≤ 3 cm; **T2**: tumor > 3 cm y ≤ 7 cm y/o comprometimiento del bronquio principal 2 cm o más distal a la carina, y/o invasión de la pleura visceral, y/o asociación con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, sin comprometer todo el pulmón; **T2a**: tumor > 3 cm y ≤ 5 cm; **T2b**: tumor > 5 cm y ≤ 7 cm; **T3**: tumor > 7 cm o tumor de cualquier tamaño que directamente invada la pared torácica (incluyendo tumor de surco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal, o tumor en el bronquio principal, a menos de 2 cm de la carina, aunque sin comprometimiento, o presencia de

atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón; o nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo; **T4**: tumor de cualquier tamaño que invade el mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, carina, cuerpo vertebral (denominado T4 invasivo) o nódulos tumorales separados en diferentes lóbulos ipsilaterales. **NX**: los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados; **N0**: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales; **N1**: metástasis en ganglios linfáticos peri bronquiales y/o hiliares ipsilaterales y ganglios linfáticos intrapulmonares; **N2**: metástasis en mediastino ipsilateral y/o ganglios linfáticos subcarinales; **N3**: metástasis en el mediastino contralateral, hilio contralateral, escaleno ipsilateral o contralateral o ganglios linfáticos supraclaviculares. **M0**: ausencia de

metástasis a distancia; **M1**: metástasis a distancia; **M1a**: nódulos tumorales separados en lóbulos contralaterales, nódulos pleurales, o derrame pleural o pericárdico maligno; **M1b**: metástasis a distancia.

Clasificación TNM simplificada

Carcinoma oculto: T0N0M0; **0**: TisN0M0; **IA**: T1N0M0; **IB**: T2aN0M0; **IIA** : T2bN0M0, T2aN1M0; **IIB**: T2bN1M0, T3N0M0; **IIIA**: T3N1M0, T1-3N2M0, T4N0-1M0; **IIIB**: qqTN3M0, T4N2M0; **IV**: qqTqqNM1.

Consejo. Las nuevas estadificaciones y clasificación TNM del cáncer de pulmón serán adoptadas a partir de enero de 2010, a partir de una base de datos internacional con más de 68,000

pacientes [*J Thorac Oncol* 2:706, 2007]. Cabe destacar que la mayoría de los estudios discutidos en este capítulo se basa en la estadificación antigua (AJCC 2002).

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Hemograma con plaquetas, deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina, enzimas hepáticas, bilirrubinas totales y fracciones, creatinina y calcio sérico, tomografia computarizada (TC) del tórax y abdomen superior, resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro (principalmente para los adenocarcinomas) y gammagrafía ósea. De ser posible, se debe considerar la tomografía computarizada por emisión de

positrones (PET-TC), principalmente en los estadios clínicos II y III (si se realiza el examen por PET-TC, no hay necesidad de TC ni de gammagrafía ósea). La realización del examen por PET-TC no elimina la necesidad de una RNM de cerebro. En los pacientes con adenopatía mediastinal sospechosa por TC del tórax o por PET-TC, es necesario obtener comprobación histológica de la presencia o ausencia del comprometimiento ganglionar a través de la mediastinoscopía o ecografía (ECO) endoscópica con biopsia.

Nota. Los pacientes asintomáticos y candidatos a la cirugía curativa presentan una probabilidad de identificación de metástasis del 5%

para el cerebro, 3% para los huesos, 2% para el hígado y 8% para las suprarrenales [*Am J Respir Crit Care Med* 152:225, 1995; *Thorax* 49:14, 1994]. En los estadios clínicos I y II, la posibilidad de metástasis cerebral varía de acuerdo con la histología, siendo del 2% para el carcinoma epidermoide y del 8% para el adenocarcinoma [*Thorax* 47:106, 1992]. La incidencia de masa en la suprarrenal, encontrada en la TC del abdomen superior en los pacientes sin sospecha de cáncer, es del 0,6%, y 70 a 95% de esas masas son adenomas benignos y no funcionales [*Surgery* 110:1014, 1991; *Endocr Rev* 16:460, 1995]. La incidencia de metástasis en la suprarrenal en los pacientes con cáncer de pulmón, candidatos a la cirugía, es menor del 10% cuando el tamaño de la lesión es < 2 cm, y la positividad aumenta al 60% cuando el nódulo es >

2 cm y < 4 cm [*J Clin Oncol* 9:1462, 1991; *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:584, 1994]. Por este motivo, los pacientes con lesiones > 2 cm deben ser biopsiados por aguja fina guiada por TC o por ECO. Nódulos pulmonares pequeños, además del tumor primario, se encuentran en el 10 al 20% de los pacientes potencialmente operables, y el 60 al 80% de estos nódulos son benignos [*Cancer* 70:1876, 1992; *Clin Radiol* 48:94, 1993]. Por lo tanto, la cirugía nunca debe ser contraindicada en pacientes con un segundo nódulo pulmonar sin que se realice la evaluación histológica de los nódulos pulmonares. La TC de tórax helicoidal presenta una sensibilidad del 86% y una especificidad del 67% para el diagnóstico de metástasis en ganglios linfáticos mediastinales, mientras que el examen por PET-TC presenta una

sensibilidad del 94% y una especificidad del 59%. El uso de los dos métodos en paralelo son capaces de excluir metástasis en los ganglios linfáticos con seguridad si los dos exámenes son negativos; sin embargo, si cualquiera de los dos métodos muestran sospecha de comprometimiento ganglionar, se recomienda la comprobación histológica [*J Clin Oncol* 23:8348, 2005]. Los exámenes por PET-TC falsos positivos pueden ocurrir en cualquiera de las enfermedades inflamatorias, principalmente en las granulomatosas, tanto en los ganglios linfáticos como en la parénquima pulmonar [*Semin Nucl Med* 32:240, 2002; *Semin Nucl Med* 32:293, 2002]. Un estudio holandés prospectivo y aleatorizado evaluó si el examen por PET-TC podía simplificar la estadificación y el seguimiento inicial de los pacientes con sospecha de

cáncer de pulmón, cuando se le compara con la estadificación convencional [*J Clin Oncol* 24:1800, 2006]. Un total de 465 pacientes fueron aleatorizados y se mostró que ambos métodos son igualmente eficaces en la estadificación clínico-quirúrgica final. El número de procedimientos adicionales para la definición de las lesiones sospechosas fue idéntico, y los costos, similares. La única diferencia fue el número menor de mediastinoscopías en el grupo que utilizó el examen por PET-TC. En contrapartida, otro estudio aleatorizado con 337 pacientes mostró superioridad del examen por PET-TC asociado a las imágenes cerebrales, en relación a las imágenes convencionales (TC del tórax y abdomen, gammagrafía ósea e imágenes cerebrales), en la evaluación inicial de pacientes en estadios I-IIIA, supuestamente. El

examen por PET-TC identificó correctamente el estadio superior, evitando cirugías innecesarias en el 14% de los casos *versus* 7% con imágenes convencionales (*P* = 0,046) y subestadificó, erróneamente, el 15% de los casos *versus* el 30% con imágenes convencionales (*P* = 0,00003) [*Ann Intern Med* 151:221, 2009]. En la misma línea, un estudio dinamarqués que incluyó 189 pacientes, inicialmente candidatos a la cirugía, mostro que la adición del examen por PET-TC al método de estadificación convencional disminuyó el número de toracotomías fútiles y el número total de toracotomías [*N Eng J Med* 361:32, 2009]. En un estudio con 113 pacientes, la ECO endoscópica fue discretamente superior al examen por PET-TC en la evaluación de adenopatías mediastinales (eficacia del 93 *versus*

83%) [*Am J Respir Crit Care Med* 175:345, 2007] y su uso es creciente.

Consejo. En los pacientes con foco único de captación extrapulmonar, identificado por el examen por PET-TC, se recomienda la comprobación histológica, ya que en el 46% de las veces, el diagnóstico de la lesión no está correlacionado al tumor pulmonar primario (81% son lesiones benignas y 19% son segundas neoplasias primarias) [*J Clin Oncol* 23:6846, 2005]. En los pacientes con carcinoma bronquiolo-alveolar, el examen por PET-TC presenta una menor sensibilidad en la estadificación debido a su baja captación de FDG; por lo tanto, se debe tener bastante cautela en la interpretación de ese examen en esos pacientes [*Am J Med Sci* 334:311,

2007].

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Estadio patológico IA

Recomendación. La quimioterapia (QT) adyuvante no es recomendada para los pacientes operados en el estadio patológico IA.

Estadio patológico IB y II (sin comprometimiento ganglionar)

Recomendación. Considerar QT adyuvante en pacientes con tumor > 4 cm, aunque no exista comprometimiento ganglionar (ver los esquemas en *Estadio patológico II con*

comprometimiento ganglionar y IIIA).

Nota. Ni el metaanálisis *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation* (LACE) [*J Clin Oncol* 26:3552, 2008] o los estudios clínicos aleatorizados de fase III *International Adjuvant Lung Cancer Trial* (IALT), JBR.10, *Adjuvant Navelbine International Trialist Association* (ANITA) o *Adjuvant Lung Project Italy* 33 (ALPI), presentaron beneficio clínico significativo en la supervivencia de este grupo de pacientes con tratamiento adyuvante basado en **cisplatino**. El estudio CALGB 9633, con 344 pacientes, todos en el antiguo estadio IB (antiguo T2N0), aleatorizados para **carboplatino** y **paclitaxel** *versus* observación, no confirmó el aumento de la supervivencia global (SG), inicialmente informado en la ASCO

2003 [*J Clin Oncol* 26:5043, 2008]. En la última actualización, ese estudio no mostró ni un aumento en la supervivencia libre de enfermedad (89 *versus* 56 meses; HR=0,80; IC de 90%: 0,62-1,02; *P* = 0,065), ni en la SG (95 *versus* 78 meses; HR=0,83; IC de 90%: 0,64-1,08; *P* = 0,125). Aunque ese estudio es estadísticamente negativo, el número reducido de pacientes (n=384) no permite mostrar pequeños beneficios. En un análisis de subgrupo no programado previamente, existió un beneficio estadísticamente significativo de la QT adyuvante en la SG de los pacientes con tumores ≥ 4 cm, (HR=0,69; IC de 90%: 0,48-0,99; *P* = 0,43). Del mismo modo, un análisis de subgrupo, tampoco previamente programado, de los pacientes en el antiguo estadio IB ≥ 4 cm en el estudio JBR.10, presentó beneficio de la QT

adyuvante, aunque estadísticamente no significativo (HR=0,68; IC de 95%: 0,39%-1,14; *P* = 0,13) [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 7501, 2009]. Por lo tanto, consideramos la utilización de QT adyuvante basada en **cisplatino** para esa subpoblación, de acuerdo a lo discutido para los estadios patológicos II a IIIA.

Estadios patológicos II (N1+)a IIIA

Recomendación. QT adyuvante de 4 ciclos, basada en **cisplatino** y **vinorelbina** (**cisplatino**, 50 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 4 semanas, y **vinorelbina**, 25 mg/m² IV, semanalmente). No existen evidencias en estudios aleatorizados que otros esquemas sean eficaces.

Sin embargo, en analogía a la equivalencia de los varios esquemas de la enfermedad metastásica, pueden considerarse por extrapolación los siguientes esquemas: **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en el D1, y **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, durante 30 minutos, en los D1 y D8, cada 3 semanas; **cisplatino**, 75 mg/m² IV, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, cada 3 semanas; **cisplatino**, 75 mg/m² IV, y **pemetrexed**, 500 mg/m² IV, cada 3 semanas (este esquema sólo para la histología no escamosa). Recomendamos radioterapia (RT) adyuvante luego de finalizada la QT en los pacientes con márgenes positivos o exiguos, múltiples ganglios linfáticos mediastinales comprometidos, extravasamiento extracapsular o inadecuada disección mediastinal ganglionar.

Nota. La recomendación de QT adyuvante sigue las directrices publicadas por la ASCO [*J Clin Oncol* 25:5506, 2007], fundamentándose en el metanálisis LACE [*J Clin Oncol* 26:3552, 2008] y en tres estudios prospectivos y aleatorizados: IALT, JBR.10 y ANITA. El estudio IALT aleatorizó 1.867 pacientes en los antiguos estadios I a IIIA [*N Engl J Med* 350:351, 2004] para recibir QT basada en **cisplatino** (80 mg/m², cada 3 semanas, por 4 ciclos, o 100 mg/m², cada 4 semanas, por 3 a 4 ciclos, o 120 mg/m², cada 4 semanas, por 3 ciclos) asociada al **etopósido** o a un alcaloide de la vinca (**vinblastina**, **vinorelbina**, o **vindesina**) o sólo para la observación luego de la cirugía. La elección de la QT quedó a criterio de la institución. La QT fue iniciada dentro de los 2 meses después de la cirugía. La mayoría de los pacientes (56%) recibió **cisplatino**

combinado con **etopósido**; el 27% recibió **cisplatino** combinado con **vinorelbina**. La distribución por estadios (clasificación antigua – AJCC 2002) fue del 37% para el IB, el 24% para el II y el 39% para el IIIA. Aproximadamente el 74% de los pacientes recibió una dosis de **cisplatino** acumulada superior a 240 mg/m². El intervalo libre de enfermedad y la SG fueron superiores en el grupo de la QT, con reducción del riesgo relativo de recurrencia del 17% (HR=0,83; IC de 95%: 0,74-0,94; $P < 0,003$) y reducción del riesgo relativo de muerte del 14% (HR=0,86; IC de 95%: 0,76-0,98; ($P < 0,03$). En términos absolutos, la SG en 5 años fue del 44,5 y 40,4% para el grupo de la QT *versus* observación, respectivamente. Los resultados a largo plazo (7,5 años de seguimiento) del estudio IALT fueron presentados en la

ASCO 2008. La reducción del riesgo relativo de muerte fue del 9% (HR=0,91; IC de 95%: 0,81-1,02; *P* = 0,10), con pérdida del beneficio de supervivencia después de 5 años. La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo permanece estadísticamente superior en el brazo de la QT (HR=0,88; IC de 95%: 0,78-0,98; *P* = 0,02). Existió un aumento en el número de muertes no relacionadas al cáncer en el grupo que recibió QT, especialmente luego de 5 años [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 7507, 2008]. Esos resultados, a pesar de ser desalentadores, no modifican la recomendación de QT adyuvante, ya que la supervivencia libre de enfermedad permanece favorable en ese grupo, como así también otros estudios con un seguimiento prolongado (estudio ANITA – 7 años,

discutido a continuación y estudio JBR.10 – análisis de 2009 [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 7501, 2009]) no muestran pérdida del beneficio de la SG. El estudio aleatorizado JBR.10, que incluyó 482 pacientes en antiguos estadios IB y II, (clasificación AJCC 2002) aleatorizó a los pacientes para recibir **cisplatino** y **vinorelbina** *versus* observación. El tratamiento adyuvante quimioterapéutico mostró una reducción significativa (*P* = 0,04) del 30% del riesgo relativo de muerte y un aumento absoluto de la SG del 15% en 5 años (69 *versus* 54%) [*N Engl J Med* 352:2589, 2005]. El estudio ANITA también evaluó la función del **cisplatino** y la **vinorelbina** en la adyuvancia. Después de un seguimiento de 840 pacientes por un tiempo mediano de 76 meses, la supervivencia fue de 65,7 meses en el

grupo tratado con QT y de 43,7 meses en el grupo aleatorizado para observación. Existió un beneficio absoluto de la supervivencia del 8,6% a los 5 años, el cual permaneció después de 7 años (8,4%) [*Lancet Oncol* 7:719, 2006]. Esos datos representan una reducción relativa en el riesgo de muerte del 20% (HR=0,80; IC de 95%: 0,66-0,96; *P* = 0,017). El mejor esquema a utilizarse en la adyuvancia no está claro. A su vez, recomendamos los esquemas basados en **cisplatino** y **vinorelbina**, considerándose que los estudios positivos utilizaron esa combinación. La ausencia del aumento de la supervivencia con el esquema del **carboplatino** y **paclitaxel** en el estudio CALGB 9633 no recomienda ese esquema, salvo en las situaciones con contraindicaciones para el uso del **cisplatino**. El uso de QT adyuvante

basada en **cisplatino** en los pacientes adultos mayores (> 65 a 70 años) se confirmó por medio del análisis del subgrupo del estudio JBR.10 [*J Clin Oncol* 25:1553, 2007] y del metanálisis LACE [*J Clin Oncol* 26:3573, 2008]. En relación a la QT neoadyuvante, los estudios clínicos disponibles se realizaron con un número reducido de pacientes, pero presentaron, en general, un aumento en la supervivencia [*N Engl J Med* 330:153, 1994 (resultados actualizados después de 7 años en *Lung Cancer* 26:7, 1999); *J Natl Cancer Inst* 86:673, 1994 (resultados actualizados en *Lung Cancer* 21:1, 1998); *J Clin Oncol* 20:247, 2002]. La función de la RT adyuvante para los pacientes completamente resecados aún es controvertida. Un estudio antiguo (de 1986) aleatorizado con 230 pacientes mostró una

reducción significativa de las tasas de recurrencia local solamente en el subgrupo de los pacientes con enfermedad N2 que recibieron RT postoperatoria *versus* observación, sin aumento de la SG [*N Engl J Med* 315:1377, 1986]. Un metanálisis recientemente actualizado, con 2.232 pacientes, mostró un efecto perjudicial de la RT postoperatoria en la SG en pacientes con enfermedad N0 o N1. Sin embargo, los pacientes con enfermedad N2 o estadio III obtuvieron un beneficio no significativo con la RT adyuvante [*Lancet* 352:257, 1998; *Lung Cancer* 47:81, 2005]. Esos datos fueron confirmados por un análisis retrospectivo de la base de datos del SEER americano, que incluyó 7.465 pacientes. Los que tenían enfermedad N0 o N1 y recibieron RT externa adyuvante presentaron un aumento de

la mortalidad en 5 años (supervivencia en 5 años para N0: 31 *versus* 41; y para N1: 30 *versus* 34%). Para el estadio patológico N2, sin embargo, existió un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia en 5 años para el grupo que recibió RT, en relación al grupo que no recibió esa modalidad de tratamiento (27 *versus* 20%) [*J Clin Oncol* 24:2998, 2006]. Por esta razón, no recomendamos la RT externa adyuvante de rutina para todos los pacientes, especialmente porque los datos disponibles de la literatura fueron obtenidos antes que la QT adyuvante sea un tratamiento estándar. Sin embargo, la RT externa secuencial a la QT puede considerarse para los individuos que presentan características de riesgo alto luego de la resección quirúrgica, así como márgenes positivos o exiguos, múltiples

ganglios linfáticos mediastinales comprometidos, vaciamiento extracapsular o inadecuada disección mediastinal ganglionar.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Estadios clínicos “N2 voluminoso”, N3, o “T4 invasivo”

Recomendación. Para los pacientes con buen índice de desempeño y relativamente jóvene se recomienda QT concomitante con RT. En nuestro servicio, adoptamos el esquema SWOG S9504, que consiste en **cisplatino**, 50 mg/m² IV, en los D1, D8, D29 y D36, y **etopósido**, 50

mg/m² IV, del D1 al D5 y del D29 al D33 (concomitante a la RT 61 Gy). Para los pacientes con bajo índice de desempeño o adultos mayores, se recomienda QT de inducción, seguida de RT de consolidación o RT aislada.

Nota. Los pacientes en estadios clínicos N2 voluminoso, N3 y T4 invasivo pueden presentar supervivencias prolongadas con el tratamiento de RT y QT concomitantes. Sin embargo, la toxicidad relacionada a la concomitancia es considerable, y el beneficio clínico está íntimamente relacionado al índice de desempeño, edad y pérdida de peso. Por lo tanto, se justifica la división de ese tratamiento en dos subgrupos: índice de desempeño adecuado y pacientes con índice de desempeño bajo y/o adultos mayores.

Adicionalmente, esos pacientes deben ser extensamente estadificados con exámenes de imágenes para descartar la presencia de enfermedad metastásica (y, consecuentemente, la contraindicación para el tratamiento concomitante). Por ejemplo, fue detectada metástasis a distancia en el 24% de los pacientes en estadio III, candidatos a RT, con la utilización del examen por PET-TC [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:287, 2001]. Por lo menos tres estudios aleatorizados, que compararon QT de inducción seguida de RT (esquema secuencial) *versus* QT concomitante con RT, presentaron un aumento discreto en la supervivencia y en el control local para el tratamiento concomitante [*J Clin Oncol* 17:2692, 1999; *Lung Cancer* 46:87, 2004; *J Clin Oncol* 23:5910, 2005]. El análisis de la supervivencia en 4 años del estudio

RTOG 9410, que comparó el tratamiento secuencial con el tratamiento concomitante, confirmó el aumento de la supervivencia para el tratamiento concomitante *versus* el secuencial (21 *versus* 12%) [*Proc ASCO* 22:*abstr* 2499, 2003]. Un estudio francés que incluyó 205 pacientes presentó una supervivencia mediana de 14,5 meses para el tratamiento secuencial *versus* 16,3 meses para el tratamiento concomitante. La supervivencia en 2, 3 y 4 años fue superior para el grupo concomitante (39, 25 e 21 *versus* 26, 19 e 14%, respectivamente), aunque no existió una diferencia estadística (P = 0,24). Una posible explicación fue el exceso de muertes precoces en el grupo concomitante (25 *versus* 17), particularmente muerte por toxicidad (10 *versus* 3). Como fue esperado,

existió también un exceso de esofagitis en el grupo concomitante (32 *versus* 3%) [*J Clin Oncol* 23:5910, 2005]. Una actualización reciente del metaanálisis publicado en 1995 confirma un beneficio discreto en la supervivencia, aunque real, utilizando QT y RT concomitantes. Existió una reducción absoluta del riesgo de muerte del 4,5% en 5 años a favor del tratamiento concomitante cuando fue comparado a la estrategia secuencial (*P* = 0,004) [*J Thorac Oncol* 2 (*Suppl* 4):S310, 2007]. Hasta hace poco tiempo, el uso de **docetaxel** en la consolidación, luego de la finalización de la QT y RT concomitantes, fue bastante común debido a los estudios de fase II realizados por el SWOG [*J Clin Oncol* 21:2004, 2003, actualizado en el *Clin Lung Cancer* 8:116, 2006]. Sin embargo, el *Hoosier Oncology Group*

(HOG) informó los resultados de un estudio de fase III aleatorizado que incluyó 147 pacientes, mostrando la ausencia de beneficio del **docetaxel** como consolidación [*J Clin Oncol* 26:5755, 2008]. La adición de QT de inducción antes del tratamiento de quimiorradioterapia concomitante fue evaluada en dos estudios aleatorizados y tampoco mostró beneficio en relación a la quimiorradioterapia aislada. Por lo tanto, no debe ser utilizada rutinariamente [*J Clin Oncol* 25:1698, 2007; *J Clin Oncol* 23:5883, 2005]. Cabe destacar que el **carboplatino** concomitante a la RT no fue superior a la RT aislada en un estudio aleatorizado [*J Clin Oncol* 17:4, 1999] y que los estudios con superioridad del tratamiento quimioterapéutico utilizaron el **cisplatino**. Recomendamos, por lo tanto, el

esquema extensamente utilizado en los estudios del SWOG, que incluye **cisplatino** y **etopósido** [*J Clin Oncol* 21:2004, 2003]. El estudio INT 0139 [*Lancet* 374:379, 2009] evaluó la función de la resección quirúrgica, luego de la inducción con RT concomitante a la QT en pacientes en estadio IIIA N2 *versus* el tratamiento exclusivo con RT concomitante con QT. Existió un aumento del período libre de progresión (12,8 *versus* 10,5 meses) y del porcentaje de pacientes libres de progresión a los 5 años (22 *versus* 11%), sin aumento de la supervivencia. Sin embargo, la mortalidad en el grupo quirúrgico fue mayor cuando se la comparó al grupo tratado sin cirugía (8 *versus* 2). Por este motivo, no recomendamos el uso de QT concomitante a la RT para los pacientes candidatos al tratamiento

quimioterapéutico neoadyuvante, seguido de cirugía.

Consejo. Los esquemas de QT concomitante a RT son altamente tóxicos y demandan un soporte nutricional adecuado durante el tratamiento, así como una cuidadosa evaluación previa de la función pulmonar e integración multidisciplinar.

Estadio IV

Pacientes con buen índice de desempeño (ECOG 0 a 2) y edad < 70 años

Recomendación. De ser posible, obtener desde el inicio, la

investigación de la mutación del EGFR en los pacientes con tipo histológico no escamoso, (especialmente en no fumadores o asiáticos). Para los pacientes portadores de mutación del EGFR, recomendamos el uso de un inhibidor de tirosina quinasa en el tratamiento de primera línea (**erlotinib**, 150 mg VO, 1vez/día, o **gefitinib**, 250 mg VO, 1vez/día). Para los pacientes en los cuales la mutación del EGFR está ausente o el estado de la mutación del EGFR es desconocido, recomendamos el tratamiento de primera línea con QT. Para los pacientes con tipo histológico no escamoso, sin hemoptisis y sin evidencia de metástasis cerebral (excepto si se controla con RT o cirugía), recomendamos QT asociada con **bevacizumab**, 15 mg/kg o 7,5 mg/kg IV, cada 3 semanas.

Recomendamos de 4 a 6 ciclos de uno de los siguientes regímenes de QT en combinación con **bevacizumab**: **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en 3 horas, en el D1, y **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en 30 minutos, en los D1 y D8, cada 3 semanas; o **carboplatino**, AUC 6 IV, en el D1, y **paclitaxel**, 200 mg/m² IV, en 3 horas, en el D1, cada 3 semanas; o **carboplatino**, AUC 6 IV, en el D1, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas; o **pemetrexed**, 500 mg/m² IV, en 10 minutos, asociado al **carboplatino**, AUC 6, o al **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en 3 horas, administrados en el D1, cada 3 semanas. Luego de 4 a 6 ciclos, continuar con **bevacizumab**, 15 mg/kg o 7,5 mg/kg IV, cada 3 semanas, de mantenimiento hasta la progresión. Para los pacientes inelegibles para **bevacizumab** (lo

que incluye el tipo histológico escamoso), considerar QT asociada con **cetuximab**, 400 mg/m² IV (dosis de ataque), seguida de 250 mg/m²/semana. Recomendamos de 4 a 6 ciclos de uno de los siguientes regímenes de QT en combinación con **cetuximab**: **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en 3 horas, en el D1, y **vinorelbina**, 25 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas; o **carboplatino**, AUC 6 IV, en el D1, y **paclitaxel**, 200 mg/m² IV, en 3 horas, en el D1, cada 3 semanas; o **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en 3 horas, en el D1, y **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en 30 minutos, en los D1 y D8, cada 3 semanas. Luego de 4 a 6 ciclos, continuar con **cetuximab**, 250 mg/m²/semana de mantenimiento hasta la progresión. En los pacientes para los cuales el **bevacizumab** y el **cetuximab** no están indicados y/o

disponibles, recomendamos 3 a 4 ciclos de **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en 3 horas, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas; **carboplatino**, AUC 6 IV, en el D1, y **paclitaxel**, 200 mg/m² IV, en 3 horas, en el D1, cada 3 semanas; **carboplatino**, AUC 6 IV, en el D1, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas; o **pemetrexed,** 500 mg/m² IV, en 10 minutos, asociado a **carboplatino**, AUC 6, o al **cisplatino** , 75 mg/m² IV, en 3 horas, administrados en el D1, cada 3 semanas (este último régimen deberá ser utilizado sólo en pacientes portadores de tumores no epidermoides). En los pacientes con tipo histológico no escamoso, recomendamos los regímenes que contengan **pemetrexed**, en función de su eficacia y perfil de toxicidad.

Nota. El estudio IPASS aleatorizó 1,217 pacientes asiáticos, no fumadores o ex-fumadores leves, para recibir tratamiento de primera línea con **gefitinib**, 250 mg/día, o **carboplatino** y **paclitaxel**. La supervivencia libre de progresión fue estadísticamente superior en el grupo de recibió **gefitinib** (HR=0,74; IC de 95%: 0,65-0,85; *P* < 0,001). Un análisis de subgrupo mostró que el beneficio en la supervivencia libre de progresión fue debido al efecto del inhibidor de la tirosina quinasa en los pacientes portadores de la mutación del EGFR (supervivencia libre de progresión mediana de 9,6 *versus* 6,3 meses para **gefitinib** *versus* **carboplatino** y **paclitaxel**, respectivamente, *P* < 0,001). En contrapartida, los pacientes con mutación del EGFR presentaron una supervivencia libre de progresión

mediana de sólo 1,5 meses con **gefitinib** *versus* 5,5 meses con QT ($P < 0,001$). La SG fue similar en el grupo de recibió **gefitinib** o QT, tanto para los pacientes con mutación del EGFR como para los pacientes sin esa mutación; sin embargo, esos resultados aún son preliminares. En ese estudio, quedó en claro que la investigación de la mutación del EGFR constituye la única forma para seleccionar pacientes que podrán recibir un inhibidor de la tirosina quinasa en la primera línea [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 8006, 2009; *N Engl J Med* 361:947, 2009]. Otros dos estudios asiáticos con **gefitinib** *versus* QT [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 8016, 2009; 13th *World Conference on Lung Cancer*: PRS.4, 2009] comprueban la superioridad, en la primera línea, de los inhibidores de la tirosina quinasa en los pacientes con mutación del EGFR, en lo que se refiere

a la supervivencia libre de progresión. Similarmente, un estudio español que evaluó el **erlotinib** en pacientes portadores de mutación del EGFR (primera o segunda línea), mostró tasas elevadas de respuesta (71%), supervivencia mediana libre de progresión (14 meses) y SG mediana (27 meses), sin diferencias entre los pacientes que recibieron el inhibidor de la tirosina quinasa como primera o segunda línea [*N Eng L Med* 361:958, 2009)]. Dos estudios clínicos aleatorizados de fase III evaluaron la eficacia de la asociación de **bevacizumab** a la QT de primera línea [*N Engl J Med* 355:2542, 2006; *J Clin Oncol* 27:1227, 2009]. El estudio del ECOG comparó **carboplatino** y **paclitaxel** con o sin **bevacizumab**. El grupo que recibió **carboplatino**, **paclitaxel** y **bevacizumab** presentó

un aumento de la tasa de respuesta global (RG) (15 *versus* 35%, *P* < 0,001) y de la supervivencia mediana (10,3 *versus* 12,3 meses; HR=0,79; IC de 95%: 0,67-0,92; *P* = 0,003) en relación al grupo tratado sólo con **carboplatino** y **paclitaxel** [*N Engl J Med* 355:2542, 2006]. Los pacientes con el tipo histológico escamoso no fueron seleccionados para el estudio, debido al aumento del riesgo de hemoptisis fatal previamente observado con **bevacizumab** en ese grupo [*J Clin Oncol* 22:2184, 2004]. El estudio AVAIL comparó **cisplatino** y **gencitabina** con o sin **bevacizumab** IV, en las dosis de 15 mg/kg y 7,5 mg/kg cada 3 semanas. Ambos grupos tratados con **bevacizumab** presentaron un aumento de la tasa de RG [20 *versus* 34% para 7,5 mg/kg (*P* < 0,001) y el 30% para 15 mg/kg (*P* = 0,0023)] y del período libre

de progresión [6,1 *versus* 6,7 meses para 7,5 mg/kg (*P* = 0,003) y 6,5 meses para 15 mg/kg (*P* = 0,03)] [*J Clin Oncol* 27:1227, 2009]. La SG mediana superó 1 año, sin embargo, no fue diferente entre los tres grupos. Ese estudio mostró que los brazos del estudio que incluyeron **bevacizumab** fueron superiores al grupo sin **bevacizumab**, independientemente de la dosis utilizada de **bevacizumab**; sin embargo, el diseño del estudio no permite que se realice la comparación entre las dos dosis de ese agente. El uso de **bevacizumab** en combinación con **carboplatino** y **docetaxel** [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 18098, 2007] o con **carboplatino** y **pemetrexed** es seguro y presenta resultados promisorios en los estudios de fase II [*J Clin Oncol* 27:3284, 2009]. Datos recientes de los estudios PASSPORT y

ATLAS muestran que **bevacizumab** puede utilizarse con seguridad en los pacientes con metástasis cerebrales, siempre que sean tratados (con RT de cerebro total, radiocirugía o neurocirugía), y que no presenten evidencia de progresión clínica o por exámenes de imágenes, por lo menos por 4 semanas luego del tratamiento de las metástasis [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 8043, 2008; *J Clin Oncol*. Un análisis retrospectivo que incluye varios estudios de pacientes con diferentes tipos de cáncer tratados con esquemas basados en **bevacizumab** y que muestran comprometimiento del sistema nervioso central sin tratamiento previo, no mostró un riesgo aumentado de sangrado en el sistema nervioso central al compararlo con pacientes sin comprometimiento del sistema nervioso central [*Clin Cancer*

Res 16:269, 2010]. Basado en esos datos, el *European Medicines Agency* (EMEA) retiró del prospecto que el comprometimiento del sistema nervioso central, inclusive sin tratamiento, sea una contraindicación para el tratamiento con **bevacizumab**. La función del **cetuximab** en el cáncer de pulmón de células no pequeñas fue evaluado por el estudio FLEX: ese estudio aleatorizó 1,125 pacientes para QT con **cisplatino** y **vinorelbina** *versus* QT en combinación con **cetuximab** y se observó un aumento significativo en la supervivencia mediana (11,3 *versus* 10,1 meses, HR=0,87; IC de 95%: 0,76-0,99; *P* = 0,044). Existió también un aumento significativo de la tasa de RG con la adición del **cetuximab** (36 *versus* 29%, *P* = 0,010), pero no de la supervivencia libre de progresión (4,8 meses en

ambos brazos) [*Lancet* 373:1525, 2009]. A pesar de ser discreto, el aumento de la SG es real y, por lo tanto, el **cetuximab** puede considerarse en la primera línea en combinación con la QT, especialmente para los pacientes inelegibles para **bevacizumab**. La asociación de **cetuximab** con otros esquemas quimioterapéuticos fue analizada en otros estudios aleatorizados que utilizaron **carboplatino** y **paclitaxel**, o **cisplatino/carboplatino** y **gencitabina** mostrando un aumento discreto de la supervivencia libre de progresión con el uso del anticuerpo [*J Clin Oncol* 25:5777, 2007; *J Thorac Oncol* 2 (*Suppl* 4):S340, 2007]. Un metanálisis que incluyó cuatro estudios (n=2,018 pacientes) confirma el aumento pequeño de la SG con la asociación de **cetuximab** a la QT de

primera línea basada en platino (HR=0,878; IC de 95%: 0,795-0,969; *P* = 0,010) [13th *World Conference on Lung Cancer abstr* A3.7, 2009]. En los pacientes en que los anticuerpos no fueron utilizados, normalmente no es posible determinar la superioridad entre las diversas combinaciones de QT disponibles. Sin embargo, un reciente estudio mostró que la eficacia de los regimenes de QT puede sufrir una influencia del tipo histológico del tumor. Por ejemplo, un estudio de fase III comparó la eficacia de la asociación de **cisplatino** con **gencitabina** o **cisplatino** con **pemetrexed** y no mostró diferencia estadísticamente significativa entre **cisplatino** y **pemetrexed** en comparación con **cisplatino** y **gencitabina** en la SG (10,3 *versus* 10,3 meses), período libre de progresión (4,8 *versus* 5,1 meses) y

respuesta objetiva (31 *versus* 28%), respectivamente, cuando los pacientes fueron analizados conjuntamente [*J Clin Oncol* 26:3543, 2008]. Sin embargo, un análisis de subgrupo preprogramado, evaluó la eficacia de los esquemas en función de los tipos histológicos y mostró superioridad de la SG para la combinación de **cisplatino** y **pemetrexed** *versus* **cisplatino** y **gencitabina** para el adenocarcinoma [n=847, 12,6 *versus* 10,9 meses, (HR=0,84; IC de 95%: 0,71-0,99; *P* = 0,03)] y células grandes [n=153, 10,4 *versus* 6,7 meses (HR=0,67, IC de 95%: 0,48-0,96, *P* = 0,03)], y una tendencia a la superioridad (*P* = 0,05) a favor de la combinación con **gencitabina** para el tipo epidermoide [n=473, 9,4 *versus* 10,8 meses (HR=1,23, IC de 95%: 1-1,51; *P* = 0,05)]. Existió un beneficio con el uso de **pemetrexed** en relación

a la toxicidad hematológica, necesidad de transfusión, de **eritropoyetina** y de **G-CSF**. Recomendamos el uso de esa combinación por su menor toxicidad y por su superior eficacia en los adenocarcinomas y carcinomas de grandes células. Otros cuatro grandes estudios aleatorizados de fase III fueron publicados y no mostraron una clara superioridad entre los esquemas de **carboplatino**/**paclitaxel**, **cisplatino**/**docetaxel**, **carboplatino**/**docetaxel**, **cisplatino**/**gencitabina** y **cisplatino**/**vinorelbina** [*J Clin Oncol* 19:3210, 2001; *J Clin Oncol* 20:4285, 2002; *N Engl J Med* 346:92, 2002; *J Clin Oncol* 21:3016, 2003]. La tasa de respuesta esperada en ese contexto varía el 25 y 30% para el estadio IV y 50% para el estadio IIIB. No existe una clara ventaja en términos de respuesta y supervivencia con dosis de **cisplatino**

superior a 75 mg/m², existió sólo un aumento de la toxicidad. La sustitución del **cisplatino** por **carboplatino** ciertamente reduce la toxicidad; sin embargo, parece existir un comprometimiento de la supervivencia en los pacientes con buen índice de desempeño clínico. Un metaanálisis de ocho estudios (cinco de ellos incluyeron un agente platinado con un quimioterapéutico de tercera generación) mostró un aumento en la respuesta con **cisplatino** en relación al **carboplatino**, pero sin aumento de la supervivencia (*P* = 0,515) [*J Clin Oncol* 22:3852, 2004]. Sin embargo, un análisis del subgrupo de las combinaciones que incluyeron un agente de tercera generación mostró una SG 11% mayor para el **cisplatino** *versus* **carboplatino**, ambos combinados al mismo agente de la

tercera generación (*P* = 0,039). Considerándose el perfil de toxicidad y la relación costo/beneficio, adoptamos, en nuestro servicio, como primera línea, en pacientes con buen índice de desempeño, el uso de **carboplatino**/ **cisplatino** y **pemetrexed** para los pacientes con histología del tipo no escamosa y **carboplatino**/**cisplatino** y **gencitabina** o **carboplatino**/ **cisplatino** y **docetaxel** para pacientes con histología de células escamosas. En esos esquemas de toxicidad elevada, recomendamos solamente la realización de 3 a 4 ciclos de tratamiento. Esa recomendación se basa en tres estudios aleatorizados de fase III. Un estudio con 308 pacientes comparó 3 *versus* 6 ciclos de **mitomicina C**, **vinblastina** y **cisplatino** y no mostró un aumento de la supervivencia en 6 ciclos [*J Clin Oncol* 19:1336, 2001]. Otro estudio de fase III

con 230 pacientes comparó 4 ciclos de **carboplatino** y **paclitaxel** *versus* QT hasta la progresión y tampoco mostró un aumento de la supervivencia [*J Clin Oncol* 20:1335, 2002]. Existió, sin embargo, un aumento de la toxicidad (por ejemplo, la tasa de neuropatía grado 2 a 4 aumentó de 20 para 43% en los pacientes que recibieron 4 *versus* 8 ciclos). En un tercer estudio aleatorizado que utilizó **carboplatino** y **vinorelbina**, 3 ciclos tampoco fueron superiores a 6 ciclos de QT en lo que se refiere a calidad de vida, supervivencia libre de progresión y SG [*Br J Cancer* 95:966, 2006]. Un metaanálisis reciente confirma esos datos, mostrando un aumento de la supervivencia libre de progresión (HR=0,75; IC de 95%: 0,69-0,81; $P < 0,00001$) y toxicidad para los esquemas de tratamiento extendido (en comparación al número

limitado de ciclos), aunque con un pequeño impacto en la SG (HR=0,92; IC de 95%: 0,85-0,99; *P* = 0,03), fuertemente influenciado por el estudio de **pemetrexed** de mantenimiento, comentado más adelante [*J Clin Oncol* 27:3277, 2009].

Pacientes con índice de desempeño bajo, edad superior a 70 años o con contraindicación para el uso de análogos del platino

Recomendación. De ser posible, obtener análisis de la mutación del EGFR antes de establecer la conducta definitiva. Para los pacientes portadores de mutación del EGFR, recomendamos el tratamiento de primera línea con **erlotinib**, 150 mg

VO, 1vez/día, o **gefitinib**, 250 mg VO, 1vez/día. Para los pacientes con EGFR sin mutación o resultado desconocido, recomendamos el tratamiento de primera línea con QT con un único agente o combinaciones que no contengan **cisplatino**. Los agentes y esquemas más frecuentemente utilizados son: **docetaxel**, 60 mg/m² IV, cada 3 semanas; **gencitabina**, 1,000 a 1,250 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 28 días; **vinorelbina**, 25 a 30 mg/m²/semana IV; **vinorelbina**, 25 a 30 mg/m² IV, seguida de **gencitabina**, 1,000 a 1,200 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 21 días, o **vinorelbina**, 20 mg/m² IV, seguida de **gencitabina**, 800 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas; **carboplatino**, AUC 2, y **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas. La adición de

bevacizumab debe ser individualizada para esa población de pacientes, debido al aumento de toxicidad y aparente menor beneficio clínico.

Nota. La función del **gefitinib** en la primera línea en pacientes adultos mayores y/o con índice de desempeño bajo (incluyendo ECOG 3 y 4), portadores de la mutación del EGFR fue evaluado en un estudio de fase II japonés que incluyó 30 pacientes. La tasa de respuesta y la SG mediana fueron del 66% y 17,8 meses, respectivamente. Existió una mejora del índice de desempeño del ECOG ≥ 3 para ≥ 1 en el 68% de los pacientes [*J Clin Oncol* 27:1394, 2009]. El primer estudio aleatorizado de fase III, específicamente restringido a pacientes

adultos mayores (con más de 70 años), fue conducido por el *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Study Group* (ELVIS). Este estudio comparó **vinorelbina** *versus* terapia de soporte y mostró un aumento de la supervivencia y mejor calidad de vida para el brazo de la **vinorelbina** [*J Natl Cancer Inst* 91:66, 1999]. Recientemente, Gridelli *et al*. reportaron el resultado del estudio *Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study* (MILES), que comparó **vinorelbina** *versus* **gencitabina** *versus* **vinorelbina** combinada a la **gencitabina**. En ese estudio, con 698 pacientes, también específicamente diseñado para los pacientes adultos mayores, la combinación de **vinorelbina**/**gencitabina** no mostró ser superior a los agentes aislados [*J Natl Cancer Inst* 95:362, 2003]. Por otro

lado, un pequeño estudio italiano aleatorizado mostró una superioridad con la combinación de **gencitabina** y **vinorelbina** sobre **vinorelbina** aislada [*J Clin Oncol* 18:2529, 2000]. Un estudio japonés con 182 pacientes con una edad mediana de 76 años aleatorizó a los pacientes para **docetaxel** (60 mg/m² cada 3 semanas) o **vinorelbina** (25 mg/m², en los D1 y D8, cada 3 semanas). La tasa de respuesta objetiva fue del 22,7% con **docetaxel** *versus* el 9,9% con **vinorelbina** (*P* = 0,019), y existió un aumento estadísticamente no significativo de la SG en esa población (14,3 *versus* 9,9 meses, *P* = 0,138) [*J Clin Oncol* 24:3657, 2006]. Un análisis retrospectivo de varios estudios de fase III aleatorizados mostró que la QT en pacientes adultos mayores (mayores de 70 años) y con buen desempeño físico

tienen el mismo beneficio clínico que en pacientes jóvenes y con buen índice de desempeño [*J Natl Cancer Inst* 95:341, 2003]. Por ejemplo, un análisis retrospectivo del estudio ECOG 5592 (estudio de fase III comparando **cisplatino** con **etopósido** o **paclitaxel**) en los pacientes mayores de 70 años mostró que la leucopenia y las alteraciones neuropsiquiátricas fueron más frecuentes en la población de adultos mayores y que las mujeres adultas mayores pierden más peso que las mujeres menores de 70 años [*J Natl Cancer Inst* 94:173, 2002]. La tasa de respuesta objetiva (21,5 *versus* 23,3%), el período medio de progresión (4,37 *versus* 4,3 meses), la supervivencia mediana (9,05 *versus* 8,53 meses) y el índice de supervivencia en 1 año (38 *versus* 29%) son similares entre los pacientes adultos mayores y los

pacientes jóvenes [*J Natl Cancer Inst* 94:173, 2002]. Esos resultados sugieren que, aunque puedan alcanzar el mismo beneficio clínico, los adultos mayores sufren una toxicidad mayor, principalmente cuando se utiliza el **cisplatino**. Un análisis retrospectivo del estudio de CALGB, que comparó **paclitaxel** *versus* **carboplatino**/ **paclitaxel**, mostró un aumento de la RG (21 *versus* 36%) y de la SG (5,8 *versus* 8 meses) también en pacientes adultos mayores [*J Clin Oncol* 23:190, 2005], fundamentando el uso de esta combinación también en los pacientes adultos mayores. Recomendamos el uso de la combinación para los pacientes adultos mayores con buen índice de desempeño y de agentes aislados para los demás pacientes. Cabe destacar que, a pesar de que los regímenes basados en agentes

platinados son habitualmente utilizados en la primera línea de pacientes con cáncer de pulmón metastásico, un metanálisis mostró que no existe diferencia en la supervivencia en 1 año cuando se comparan combinaciones basadas en platino con combinaciones basadas en agentes no platinados de tercera generación, siendo el perfil de toxicidad más favorable cuando se utiliza esta última estrategia de tratamiento [*J Clin Oncol* 23:2926, 2005]. En un análisis retrospectivo y no programado realizado en el estudio ECOG 4599, que evaluó la función de la adición del **bevacizumab** a la QT con **carboplatino** y **paclitaxel**, se verificó un aumento de toxicidad no acompañada de aumento de supervivencia en los individuos con edad superior a los 70 años [*J Clin Oncol* 26:60, 2008]. Por ello, recomendamos

que sea individualizada la adición del **bevacizumab** en esa población. Si es necesario el **bevacizumab**, recomendamos utilizarlo en combinación con **carboplatino** y **paclitaxel** administrados semanalmente debido a su menor toxicidad medular.

Consejo. Un estudio de fase II muestra que la eficacia de la combinación es mayor cuando la **vinorelbina** se administra antes que la **gencitabina**, y adoptamos esa estrategia hasta que este punto sea mejor aclarado [*Chest* 117:1583, 2000].

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Recomendación. No recomendamos el tratamiento de mantenimiento de rutina para todos los pacientes. Sin embargo, esa estrategia merece ser expuesta y discutida individualmente con todos los pacientes. Los pacientes que obtuvieron enfermedad estable o respuesta parcial/completa con 4 a 6 ciclos de QT de primera línea, que presenten buen índice de desempeño y ausencia de toxicidad severa son candidatos potenciales ideales para el uso de esa estrategia. Entre esos pacientes, se debe considerar el tratamiento de mantenimiento especialmente en individuos altamente sintomáticos antes de la QT de primera línea y que presentaron mejora clínico-radiológica importante. Las opciones del tratamiento de mantenimiento incluyen: **pemetrexed**, 500 mg/m²

IV, en 10 minutos, cada 3 semanas (sólo para pacientes con tipo histológico no escamoso), **erlotinib**, 150 mg VO, 1vez/día, como agente único, o **erlotinib**, 150 mg VO, 1vez/día, asociado a **bevacizumab**, 7,5 ó 15 mg/kg IV, cada 21 días (si **bevacizumab** fue utilizado en el esquema de primera línea). Continuar el tratamiento hasta la progresión o toxicidad significativa.

Nota. La recomendación del uso de **pemetrexed** de mantenimiento se basa en un estudio aleatorizado de fase III. En ese estudio se incluyeron 663 pacientes y mostró un aumento de la supervivencia libre de progresión (4 *versus* 2 meses, $P < 0,0001$) así como de la SG (13,4 *versus* 10,6 meses, $P = 0,012$) en los pacientes tratados con

pemetrexed de mantenimiento luego de 4 ciclos de QT basada en **cisplatino** (asociada a la **gencitabina** o taxano) *versus* observación. El beneficio ocurrió casi exclusivamente en la histología escamosa. La SG en histología no escamosa fue de 15,5 meses para **pemetrexed** *versus* 10,3 meses para observación (HR=0,70, *P* = 0,002). Sin embargo, sólo el 67% de los pacientes en el brazo aleatorizado para observación recibieron QT de segunda línea después de la progresión y sólo el 19% con **pemetrexed** [*J Clin Oncol* 27: *abstr* CRA8000, 2009]. La función de **erlotinib** en el mantenimiento fue evaluada en el estudio SATURN. Ese estudio de fase III evaluó el uso de **erlotinib** de mantenimiento o placebo en pacientes que no progresaron luego de 4 ciclos de QT de primera línea basada en platino. Existió un aumento

de la supervivencia libre de progresión (HR=0,71; IC de 95%: 0,62-0,82; *P* < 0,0001) y SG (HR=0,81; *P* = 0,0088) para los pacientes aleatorizados para **erlotinib** [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 8001, 2009; 13th *World Conference on Lung Cancer abstr*. A2.1, 2009]. Similarmente al estudio con **pemetrexed**, sólo el 64% de los pacientes del grupo de placebo recibieron tratamiento de segunda línea (16% con inhibidores de EGFR). El estudio ATLAS evaluó la combinación de **erlotinib** y **bevacizumab** como tratamiento de mantenimiento. Ese estudio de fase III comparó el uso de **erlotinib** y **bevacizumab** *versus* placebo y **bevacizumab** en pacientes que no progresaron con la QT de primera línea con el esquema basado en platino y **bevacizumab**. Similarmente al estudio SATURN, existió un aumento de la

supervivencia libre de progresión en los pacientes aleatorizados para **erlotinib** (HR=0,722; IC de 95%+: 0,592-0,881; *P* = 0,0012) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* LBA8002, 2009]. Los datos de la SG de ese estudio aún son preliminares. Sólo el 55,5% de los pacientes del grupo placebo recibieron tratamiento de segunda línea (39,7% con inhibidores del EGFR). A pesar de promisorios, los datos de esos estudios que evaluaron los tratamientos de mantenimiento no permiten una sólida recomendación de esa estrategia de rutina, debido a que la mayoría de los pacientes aleatorizados para placebo no tuvieron acceso al tratamiento de segunda línea luego de la progresión inicial. Se especula que los beneficios de la supervivencia libre de progresión y SG pueden minimizarse, en caso que el *cross-over* del grupo de placebo haya

sido mayor. Ese hecho está confirmado por un pequeño estudio aleatorizado que evaluó el tratamiento de segunda línea con **docetaxel** inmediato (es decir inmediatamente a la finalización de la primera línea) *versus* **docetaxel** tardío (es decir, sólo en el momento de la progresión). Existió un pequeño aumento de la SG estadísticamente no significativo para el grupo de **docetaxel** inmediato (12,3 *versus* 9,7 meses, *P* = 0,853); sin embargo esa diferencia fue disipada cuando el análisis incluyó solamente a los pacientes del grupo de **docetaxel** tardío que realmente recibieron el medicamento al momento de la progresión (12,3 *versus* 12,5 meses) [*J Clin Oncol* 27:591, 2009]. En conjunto, esos estudios muestran la importancia de ofrecer el tratamiento de segunda línea, sea inmediatamente o luego de la

progresión. De esa forma, los pacientes que no recibieron el tratamiento de mantenimiento inmediato deben ser seguidos de cerca, para que no se pierda la oportunidad de ofrecer el tratamiento de segunda línea en el momento de la progresión. Similarmente, se recomienda el tratamiento de mantenimiento para los pacientes extremadamente sintomáticos y que se beneficiaron de la QT de primera línea, debido a que ellos pueden beneficiarse del mayor tiempo libre de progresión asociado al tratamiento de mantenimiento, con la potencial conservación de la calidad de vida por un período más prolongado.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA O TERCERA LÍNEA

Recomendación. **Pemetrexed**, 500 mg/² IV, en 10 minutos, cada 3 semanas (recomendado para pacientes con tipo el histológico no escamoso), o **docetaxel** semanal, 30 a 35 mg/m² IV, en los días D1, D8 y D15, cada 28 días (recomendado para pacientes con tipo histológico escamoso), o **erlotinib**, 150 mg VO, 1 vez/día, o **gefitinib**, 250 mg VO, 1vez/día. Si fuera utilizado el **pemetrexed**, se debe iniciar con **ácido fólico**, 0,4 a 1 mg VO, 1vez/día, y **vitamina B12**, 1,000 mg IM, cada 9 semanas, por lo menos 7 días antes de iniciar la QT. Para prevenir el *rash* cutáneo, usar **dexametasona**, 4 mg VO 12/12 h, un día antes, en el día del **pemetrexed** y un día después. Para los pacientes que fallaron al tratamiento quimioterapéutico de segunda línea,

se indica el uso de **erlotinib**, 150 mg VO, 1vez/día, o **gefitinib**, 250 mg VO, 1vez/día.

Nota. Dos estudios aleatorizados mostraron que el uso de **docetaxel** como segunda línea de QT para los pacientes con índice de desempeño adecuado puede llevar a la mayor paliación de los síntomas, produciendo un pequeño aumento en la supervivencia cuando se le compara sólo a los cuidados clínicos optimizados o al régimen de **ifosfamida** con **vinorelbina** [*J Clin Oncol* 18:2095, 2000; *J Clin Oncol* 18:2354, 2000]. A pesar que la tasa de respuesta objetiva en esos estudios haya sido baja (aproximadamente del 10%), existió un beneficio clínico traducido por el aumento de la supervivencia y mejora

de la calidad de vida en un estudio [*J Clin Oncol* 18:2095, 2000] y aumento en el período libre de progresión y supervivencia en 1 año en otro [*J Clin Oncol* 18:2354, 2000]. Un importante estudio aleatorizado de fase III comparó **docetaxel** a **pemetrexed** como segunda línea de tratamiento. La tasa de respuesta (8,8 *versus* 9,1%), el tiempo libre de progresión (2,9 *versus* 2,9 meses) y la SG (7,9 *versus* 8,3 meses) fueron similares en los dos brazos, respectivamente [*J Clin Oncol* 22:1589, 2004]. El perfil de toxicidad del **pemetrexed**, sin embargo, fue significativamente mejor: neutropenia febril (2 *versus* 13%, $P < 0,0001$), neuropatía grado ≥ 2 (3 *versus* 8%, $P = 0,014$) y menor tasa de hospitalización por neutropenia febril (2 *versus* 16%, $P < 0,0001$). Además, el **pemetrexed** no produce alopecia. Confirmando los

datos de primera línea, un análisis del subgrupo del estudio de segunda línea mostró que el **pemetrexed** fue inferior al **docetaxel** en los pacientes con carcinoma escamoso (SG mediana de 6,2 *versus* 7,4 meses, respectivamente, *P* = 0,018), más que fue superior a este en el subgrupo de histología no escamosa (SG mediana de 9,3 *versus* 8 meses, respectivamente, *P* = 0,048 [*Oncologist* 14:253, 2009]. Consiguientemente, el **pemetrexed** no debe utilizarse en pacientes con tipo el histológico escamoso. Considerando la toxicidad hematológica (principalmente neutropenia febril y sus consecuencias, por ejemplo, la internación hospitalaria) como la principal toxicidad del **docetaxel** en la segunda línea, un estudio alemán programado estadísticamente para mostrar la equivalencia entre el **docetaxel**, 75

mg/m², cada 3 semanas, y el **docetaxel** semanal, 30 a 35 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 28 días, confirmó igual eficacia y mejor tolerancia para el esquema semanal [*J Clin Oncol* 23:8389, 2005]. La incidencia de neutropenia febril fue de 1% en el grupo semanal *versus* 2% en el esquema de cada 3 semanas; no existió plaquetopenia grados 3 y 4, ni tampoco diferencia en el análisis de la calidad de vida. Por lo tanto, consideramos ese esquema como una de las opciones en la segunda línea. Esos resultados fueron recientemente confirmados por un metaanálisis comparando cinco estudios de **docetaxel** semanal *versus* cada 3 semanas [*J Clin Oncol* 25:1377, 2007]. La combinación de **vinorelbina**, 25 mg/m², seguida de **gencitabina**, 900 mg/m² IV, en 90 minutos, en los D1, D8

y D15, cada 4 semanas (la secuencia de los medicamentos es importante), mostró una RG del 17% en 36 pacientes, de los cuales 20 fueron anteriormente tratados con taxanos y todos habían progresado durante el uso de **cisplatino** o **carboplatino** [*Cancer* 95:340, 2002]. Los inhibidores de la tirosina quinasa están indicados en la segunda y tercera líneas. Cabe destacar que los inhibidores de la tirosina quinasa son los únicos medicamentos evaluados en la tercera línea. En un estudio multicéntrico aleatorizado (BR.21) conducido por el *National Cancer Institute* (NCI) del Canadá con 731 pacientes anteriormente tratados con uno o dos esquemas de QT, el **erlotinib** fue comparado al placebo, mostrando una mejora en la calidad de vida y aumento significativo de la SG de esos pacientes (6,7 meses para

erlotinib *versus* 4,7 meses para el placebo; SG en 1 año de 31 *versus* 22%, respectivamente). El aumento de la SG ocurrió en casi todos los pacientes (incluyendo, por ejemplo, hombres de etnia no asiática) [*N Engl J Med* 353:123, 2005]. El estudio aleatorizado de fase III (*Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer* – ISEL), que comparó **gefitinib** *versus* placebo en pacientes refractarios a la QT, no mostró aumento de la supervivencia [*Lancet* 366:1527, 2005]. Esto condujo al retiro del **gefitinib** de los mercados europeos (*European Medicines Agency* – EMEA) y americano. Sin embargo, **gefitinib** mostró un aumento de la supervivencia en dos subgrupos de pacientes: orientales (9,5 *versus* 5,5 meses, reducción de riesgo del 34%, *P* = 0,01) y los que nunca fumaron (8,9 *versus* 6,1 meses, reducción de riesgo del 33%, *P*

= 0,012). Recientemente, fue reportado el mayor estudio de segunda/tercera línea ya realizado en cáncer de pulmón de células no pequeñas (estudio INTEREST). Fueron aleatorizados 1,466 pacientes para **docetaxel** *versus* **gefitinib**. Con un seguimiento mediano de 7,6 meses, se observó una supervivencia mediana de 8 meses para **docetaxel** y de 7,6 meses para **gefitinib** (HR=1,020; IC de 96%: 0,905-1,15), alcanzando significancia estadística para la no inferioridad. De esta forma, por la primera vez se demostró una eficacia semejante entre la QT y un inhibidor de la tirosina quinasa en el tratamiento de rescate, con una mejora de la calidad de vida en favor del **gefitinib**. Esos datos confirman el uso de **gefitinib** en detrimento a la QT citotóxica para los pacientes que fallaron a la primera línea

del tratamiento [*Lancet* 372:1809, 2008]. La mutación del EGFR y/o la amplificación del EGFR con el FISH también fue relacionada al aumento de la respuesta de la supervivencia libre de progresión del **erlotinib** y del **gefitinib**, sin ser, hasta el momento, indicativos de beneficio en la SG [*N Engl J Med* 353:133, 2005; *J Clin Oncol* 26: *abstr* 8001, 2008]. Sexo femenino, histología de adenocarcinoma, etnia oriental y ausencia de exposición al tabaco también son características asociadas a mayores tasas de respuesta en los pacientes tratados con **gefitinib** o **erlotinib** [*Lancet* 366:1527, 2005; *N Eng J Med* 353:133, 2005]. Los resultados de los estudios INTEREST e IPASS condujeron a la reprobación, en 2009, del **gefitinib** en el mercado europeo, para los pacientes portadores de mutación del EGFR, en

cualquier línea de tratamiento. Destacamos, sin embargo, que, con base en los estudios BR.10 e INTEREST, **erlotinib** y **gefitinib** permanecen como opciones aceptables para el tratamiento de segunda y tercera línea, aún en pacientes cuyo tumor no presente mutación del EGFR. La combinación de la QT con inhibidores del EGFR (**gefitinib** y **erlotinib**) fue evaluada en cuatro estudios aleatorizados presentando resultados negativos [*J Clin Oncol* 22:777, 2004; *J Clin Oncol* 22:785, 2004; *J Clin Oncol* 25:1545, 2007; *J Clin Oncol* 23:5892, 2005].

Consejo. La inclusión de **ácido fólico** y **vitamina B12** al **pemetrexed** proporciona una reducción de la toxicidad gastrointestinal y

neutropenia. Recomendamos la suspensión del uso de los antiinflamatorios no hormonales por lo menos 5 días antes y hasta 2 días después del uso del **pemetrexed**, debido a que esas medicaciones reducen su depuración y aumentan la toxicidad.

5 . Pulmón. Células Pequeñas

Actualizado el 09/09/09, después de ASCO 2009 y WCLC 2009

William N. William Jr., Artur Katz, Ricardo Marques y Antonio C. Buzaid

C34

ESTADIFICACIÓN (VALCSG*)

Enfermedad limitada

Tumor confinado a un hemitórax y a los ganglios linfáticos regionales que pueden incluirse en un sólo campo de radioterapia (RT). Los ganglios linfáticos

mediastinales contralaterales y los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales son generalmente clasificados como una enfermedad limitada. Un tercio de los casos se presenta con enfermedad limitada, y la supervivencia mediana varía de 12 a 20 meses, con hasta el 20% de los pacientes, pudiendo alcanzar una supervivencia libre de progresión prolongada, cuando son sometidos a un tratamiento combinado de quimioterapia (QT) y RT [*J Thorac Oncol* 1:270, 2006].

Enfermedad extensa

Enfermedad que no sea limitada. Incluye también derrame pleural maligno. Los ganglios linfáticos hilares contralaterales y los ganglios linfáticos

supraclaviculares contralaterales son generalmente clasificados como una enfermedad extensa. Dos tercios de los casos se presentan con enfermedad extensa, y la supervivencia mediana varía de 7 a 11 meses.

Consejo. La estadificación AJCC utilizada para el cáncer de pulmón de células no pequeñas no es, en general, utilizada en los casos de células pequeñas, debido a que la mayoría de los pacientes no presentan enfermedad potencialmente resecable. Entretanto, en pacientes cuya enfermedad fue resecada, la estadificación AJCC (basada en la misma clasificación TNM para el cáncer de pulmón de células no pequeñas) puede diferenciar subgrupos con pronósticos distintos [*J Thorac Oncol* 4:1049, 2009].

* *Veterans Administration Lung Cancer Study Group*

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Hemograma, función hepática, deshidrogenasa láctica (LDH), creatinina, sodio, tomografía computarizada (TC) del tórax, del abdomen y de la pelvis, centellografía ósea y resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro. Si esos exámenes son negativos, considerar la realización de biopsia de médula ósea. De estar disponible la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) debe realizarse con RNM de cerebro para estadificación.

Nota. La determinación de la

extensión de la enfermedad es importante, debido a que los pacientes con enfermedad limitada son tratados con intención de cura y de modo agresivo, mientras que los pacientes con enfermedad extensa son tratados con intención paliativa. La presencia del comprometimiento aislado de médula ósea es bajo (5%), y este debe ser, por lo tanto, el último examen a realizarse, pues en la mayoría de los pacientes la enfermedad metastásica es identificada en otros exámenes [*Oncology* 12:647, 1998]. Varios estudios que compararon el examen por PET-TC con la estadificación convencional (TC, gammagrafía ósea y biopsia de médula ósea) indican que, además de simplificar potencialmente la estadificación, el examen por PET-TC puede aumentar su exactitud [*J Clin Oncol* 22:3248, 2004; *Ann Oncol*

18:338, 2007; *Clin Lung Cancer* 9:30, 2008]. En conjunto, muestran que la estadificación puede realizarse con un examen por PET-TC y complementado por RNM de cerebro. La evaluación de la respuesta con el examen por PET-TC, luego de la QT de inducción en pacientes portadores de la enfermedad limitada, parece presentar importancia pronóstica. Por ejemplo, en un estudio reciente, la supervivencia mediana de los pacientes portadores del examen de PET-TC negativo fue de 29 meses y la de los pacientes portadores del examen de PET-TC positivo fue de 10,3 meses después de la QT [*Clin Med Res* 6:72, 2008].

TRATAMIENTO

Enfermedad limitada

Recomendación. **Cisplatino**, 60 mg/m² IV, en el D1, y **etopósido**, 120 mg/m² IV, del D1 al D3, cada 3 semanas, por 4 ciclos, con RT concomitante hiperfraccionada acelarada (1,5 Gy, 2 veces/día, en 30 tratamientos en un período de 3 semanas, dosis total de 45 Gy), durante el primer ciclo de QT. Premedicar con **granisetron**, 3 mg, y **dexametasona**, 20 mg IV, del D1 al D3. En caso de disfunción renal, neuropatía o contraindicación para la hidratación, el **cisplatino** puede sustituirse por el **carboplatino**, AUC 5 a 6 IV, en el D1, y **etopósido**, 100 mg/m² IV, del D1 al D3, cada 3 semanas. En pacientes que obtengan respuesta parcial o completa, considerar RT profiláctica de cráneo (PCI) luego de la QT. En los pacientes debilitados y adultos

mayores (> 70 años), recomendamos **carboplatino** (en vez de **cisplatino**), AUC 5 IV, en el D1, y **etopósido**, 100 mg/m² IV, del D1 al D3, en combinación con RT.

Nota. Varios estudios aleatorizados y un metaanálisis buscaron evaluar la función de la RT torácica en el tratamiento del carcinoma de pequeñas células con enfermedad limitada. Tres metaanálisis, publicados al inicio de la década del 90, mostraron que la RT contribuye para el aumento de la supervivencia de esos pacientes [*N Engl J Med* 327:1618, 1992; *J Clin Oncol* 10:890, 1992; *Anticancer Res* 14:333, 1994]. Inmediatamente, se realizaron otros cuatro metaanálisis (uno de ellos fue publicado dos veces), buscando definir el mejor momento de la

introducción de la RT en la estrategia del tratamiento de esos pacientes [*Cancer Treat Rev* 33:461, 2007; *J Clin Oncol* 24:1057, 2006; *Ann Oncol* 17:543, 2006; *J Clin Oncol* 22:4837, 2004; *Oncologist* 9:665, 2004]. Quedó claro que la introducción precoz de la RT (preferentemente iniciada dentro de los primeros 30 días del inicio de la QT), contribuye de sobremanera para alcanzar los mejores resultados y aumentar la supervivencia. Un análisis del subgrupo conducido en uno de los metaanálisis mostró que el mayor beneficio del tratamiento combinado parecía ocurrir entre los pacientes con edad inferior a 55 años (HR=0,72), en relación a los pacientes con edad superior a los 70 años (HR=1,07) [*N Engl J Med* 327:1618, 1992]. Sin embargo, otros dos estudios sugirieron que el beneficio proporcionado por el

tratamiento combinado ocurre independientemente de la edad del paciente [*J Clin Oncol* 14:821,1996; *Cancer* 89:1953, 2000]. La RT hiperfraccionada se mostró superior a la RT convencional en un estudio aleatorizado de fase III. Ese estudio que comparó la QT con **EP** y la RT convencional *versus* la misma QT con la RT hiperfraccionada, en 417 pacientes, mostró un aumento de la supervivencia global (SG) (19 *versus* 23 meses, *P* = 0,04) [*N Engl J Med* 340:265, 1999]. Entretanto, la RT hiperfraccionada está asociada a un aumento de los efectos colaterales, siendo la esofagitis la toxicidad limitante. A pesar que los resultados de los estudios aleatorizados muestren una reducción significativa de la incidencia de metástasis cerebrales en los pacientes que recibieron PCI, el impacto en términos de supervivencia

es modesto. Un metaanálisis mostró aumento absoluto de la supervivencia del 5,4% en 3 años con una reducción de la incidencia de metástasis cerebrales del 58,6% en el grupo de control *versus* 33,3% en el grupo de la RT [*N Engl J Med* 341:476, 1999]. En relación a la mejor QT a utilizarse en combinación con la RT, consideramos **EP** como el esquema estándar. La administración concomitante de dosis plenas de esos dos medicamentos y la RT proporciona una supervivencia mediana superior a 20 meses, supervivencia, a los 2 años, superior al 40% y supervivencia, a los 5 años, del 20% [*J Clin Oncol* 20:3054, 2002]. La importancia de esos dos medicamentos en el tratamiento de esa neoplasia también fue documentada en un metaanálisis publicado por el *European Lung Cancer Working Party* [*Lung*

Cancer 30:23, 2000]. Además, en los pacientes con enfermedad limitada, el **EP** fue superior a la combinación de **ciclofosfamida**, **epirubicina** y **vincristina** en un estudio noruego aleatorizado de fase III, así como en un análisis retrospectivo del *National Cancer Institute*, el cual incluyó otros esquemas basados en **ciclofosfamida** [*J Clin Oncol* 20:4665, 2002; *Mayo Clin Proc* 72:901. La modificación del esquema quimioterapéutico con aumento de la intensidad de dosis o con la adición de un tercer agente compromete la habilidad de administrar el tratamiento concomitante de manera apropiada, en función de depararnos con elevada toxicidad hematológica, pulmonar y/o esofágica. Por ejemplo, un estudio reciente del Radiation *Therapy Oncology Group*, que evaluó la asociación de **paclitaxel** a **EP**,

concomitantemente a la RT, administrada 2 veces/día (45 Gy en 3 semanas), mostró resultados similares en términos de supervivencia, sin embargo, ocasionó toxicidad esofágica significativa (36% grados 3/4) y 6% de muertes relacionadas al tratamiento [*J Clin Oncol* 23:4991, 2005]. Se debe destacar que la imposibilidad de administrar la QT en dosis plenas, concomitantemente a la RT, impacta negativamente en la supervivencia alcanzada [*J Clin Oncol* 24:3823, 2006]. El uso de factores de crecimiento durante la quimiorradioterapia envolviendo el mediastino está contraindicado, debido al aumento del riesgo de plaquetopenia prolongada y mortalidad por toxicidad (principalmente pulmonar) observado en un estudio aleatorizado de **EP** +/- **GM-CSF** [*J Clin Oncol* 13:1632, 1995].

Otra cuestión importante es aquella relacionada al tratamiento de pacientes portadores de enfermedad limitada acompañada de derrame pleural ipsilateral. Un grupo japonés reportó un estudio retrospectivo sobre el tratamiento de pacientes en esa situación. Los autores recomiendan que pacientes en los cuales ocurra una resolución de derrame pleural luego de la QT de inducción no sólo pueden presentar una supervivencia mediana más prolongada si son tratados inmediatamente con el esquema concomitante de la QT y RT, sino que también pueden alcanzar una supervivencia prolongada (10% en 3 años) [*J Thorac Oncol* 3:723, 2008].

Consejo. En el paciente que raramente presenta un nódulo

periférico y cuya biopsia por aguja mostró cáncer de pulmón de células pequeñas, recomendamos la realización de mediastinoscopía. De ser negativa, recomendamos la resección quirúrgica, debido a que en muchos de esos casos puede existir un tumor mixto o la patología puede estar equivocada (confusión con tumor carcinoide). En el caso se confirme un carcinoma de células pequeñas, esos pacientes deben recibir, luego de la cirugía, 4 ciclos de **EP** adyuvante. El pronóstico de los pacientes que no presentan comprometimiento ganglionar mediastinal es bueno, con supervivencia del orden del 50% en 5 años [*J Clin Oncol* 6:832, 1988; *J Thorac Oncol* 3:1267, 2008]. En los pacientes que son derivados a cirugía sin diagnóstico en los cuales se constata la presencia de carcinoma de pequeñas

células con comprometimiento ganglionar, debemos, luego de la cirugía, realizar un tratamiento adyuvante con QT y RT mediastinal.

Enfermedad extensa

Recomendación. Solamente QT. Recomendamos una de las siguientes alternativas como tratamiento de primera línea: **cisplatino**, 60 mg/m² IV, en el D1, y **etopósido**, 120 mg/m² IV, del D1 al D3, repetido cada 3 semanas, por 4 ciclos, o **cisplatino**, 60 mg/m² IV, en el D1, e **irinotecán**, 60 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas, por cuatro ciclos, o **cisplatino**, 30 mg/m² IV, e **irinotecán**, 65 mg/m² IV, ambos en los D1 y D8, cada 3 semanas, por 4 ciclos. Otras opciones incluyen

carboplatino, AUC 4, e **irinotecán**, 175 mg/m² cada 21 días, por 4 ciclos, **carboplatino**, AUC 5 a 6, y **etopósido**, 100 mg/m² IV, del D1 al D3, cada 3 semanas, y **carboplatino**, AUC 6, y **paclitaxel**, 200 mg/m² IV, en 3 h, cada 3 semanas, por 4 ciclos. En los pacientes que obtuvieron respuesta parcial o completa a la QT y no desarrollaron enfermedad en el sistema nervioso central, se debe proseguir con PCI (iniciar, como máximo, 5 semanas luego de la finalización de la QT).

Nota. El **EP** es considerado el tratamiento estándar en los pacientes no asiáticos con enfermedad extensa. Un reciente estudio británico de fase III (n=280, enfermedad limitada o extensa) que comparó **EP** *versus* **ACE** (

doxorubicina, **ciclofosfamida** y **etopósido**) mostró una SG mediana similar en los dos brazos del tratamiento (10,6 *versus* 9,7 meses, respectivamente, *P* = 0,45). Sin embargo, **ACE** fue asociado a las mayores tasas de infección y hospitalización. Además, en los pacientes con enfermedad limitada, **ACE** tuvo una tendencia a la supervivencia mediana inferior (10,9 meses) en relación al **EP** (12,6 meses, *P* = 0,51) [*Br J Cancer* 99:442, 2008]. Dos estudios aleatorizados de fase III no mostraron un aumento de la supervivencia con el esquema **EP** *versus* **CAV** (**ciclofosfamida**, **doxorubicina** y **vincristina**) o **CAV** alternado con **EP** en la enfermedad extensa [*J Clin Oncol* 10:282, 1992; *J Natl Cancer Inst* 83:855, 1991]. Sin embargo, un metaanálisis publicado en

el año 2000 recomendó un pequeño beneficio de los esquemas basados en **cisplatino**, en relación a los esquemas que no contienen platinados [*Br J Cancer* 83:8, 2000]. Un estudio de fase III con 219 pacientes comparó 4 ciclos de **carboplatino** y **paclitaxel** *versus* 4 ciclos de **CAV** y mostró una tasa de respuesta similar (61 *versus* 59%), pero un aumento de la supervivencia en 1 año (6 *versus* 13%, *P* = 0,014), con menor incidencia de infección grados 3 ó 4, a favor del esquema **carboplatino** y **paclitaxel** (35 *versus* 56%) [*J Clin Oncol* 24:*abstr* 7059, 2006]. Diversos estudios clínicos buscan mejorar los resultados alcanzados por los esquemas citados anteriormente. La adición de **ifosfamida** al esquema **EP** presentó un pequeño beneficio en términos de supervivencia. Sin embargo, en función de la mayor toxicidad, ese esquema no

fue rutinariamente incorporado a la práctica clínica [*J Clin Oncol* 13:2594, 1995]. La adición de **paclitaxel** al esquema **EP** presentó una mayor toxicidad sin beneficio de supervivencia, siendo, por lo tanto, contraindicado [*J Clin Oncol* 23:3752, 2005]. Un metaanálisis que evaluó la función de la intensidad de la dosis, así como otros estudios aleatorizados de intensificación de dosis, fueron consistentemente negativos [*J Clin Oncol* 9:499, 1991; *Br J Cancer* 85:1444, 2001]. Consecuentemente, se concluye que, en ese momento, la intensificación de las dosis en esquemas quimioterapéuticos y la adición de un tercer medicamento quimioterapéutico a los esquemas consagrados no encuentran respaldo científico para su adopción en la práctica clínica diaria. Un estudio aleatorizado japonés con

154 pacientes comparó **EP** *versus* **cisplatino** e **irinotecán** e informó un aumento significativo tanto en la respuesta global (RG) (89 *versus* 67%, *P* = 0,013) como en la SG (12,8 *versus* 9,4 meses, *P* = 0,002) en favor del **cisplatino** e **irinotecán** [*N Engl J Med* 346:85, 2002]. En contrapartida, dos estudios multicéntricos norteamericanos con 221 y 671 pacientes que compararon **cisplatino** e **irinotecán** *versus* **cisplatino** y **etopósido** no mostraron diferencia en la supervivencia mediana entre los dos brazos del tratamiento [*J Clin Oncol* 24:2038, 2006; *J Clin Oncol* 27:2530, 2009]. Los autores concluyeron que, para la población norteamericana, la combinación de **etopósido** y **cisplatino** continúa siendo el esquema de referencia en el tratamiento de los pacientes portadores de carcinoma de

pulmón de pequeñas células con enfermedad extensa. Recientemente, un estudio escandinavo de fase III mostró que la combinación de carboplatino, AUC 4, e **irinotecán**, 175 mg/m², cada 21 días, es superior a la combinación de **carboplatino**, AUC 4, y **etopósido** oral, 120 mg/m²/día, del D1 al D5, cada 21 días, proporcionando una supervivencia mediana significativamente más extensa (8,5 *versus* 7,1 meses). El estudio se destaca por haber sido conducido en una proporción significativa de pacientes adultos mayores (35% con más de 70 años) y bajo índice de desempeño (45% de los pacientes con índice de desempeño de 2 a 4) y representa una opción interesante para esa población de pacientes [*J Clin Oncol* 26:4261, 2008]. Varios estudios muestran que, en pacientes con

metástasis cerebrales sincrónicas y sin tratamiento previo con QT, la tasa de respuesta de las metástasis cerebrales a la QT es similar a la tasa de respuesta sistémica a la QT [*Eur J Cancer Clin Oncol* 24:545, 1988; *J Clin Oncol* 7:916, 1989; *Med Oncol Tumor Pharmacother* 6:207, 1989; *Br J Cancer* 61:147, 1990; *Ann Oncol* 4:579, 1993]. En contrapartida, una serie que incluyó 22 pacientes asintomáticos y con metástasis cerebrales sincrónicas mostró una tasa de respuesta en el cerebro de solamente 27%, comparada a una tasa de respuesta sistémica del 73% [*J Clin Oncol* 24:2079, 2006]. En nuestra experiencia, recomendamos en pacientes con metástasis cerebrales sincrónicas el uso inicial de QT aislada con un seguimiento cercano. Si no existe respuesta en el sistema nervioso central, iniciamos RT total del cerebro.

Un estudio reciente conducido por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) evaluó la función de PCI en pacientes con enfermedad extensa. Los pacientes que alcanzaron cualquier respuesta a la QT de inducción fueron aleatorizados para recibir o no PCI. Los pacientes que recibieron PCI presentaron una reducción significativa del riesgo de desarrollo de metástasis cerebrales sintomáticas (15 *versus* 40% en 1 año, HR=0,27, IC de 95%: 0,16-0,44, $P < 0,001$) y aumento de la supervivencia en 1 año (27 *versus* 13%). Cabe destacar que más del 90% de los pacientes presentaron un índice de desempeño inicial de 0 ó 1. Consecuentemente, no sabemos si esa estrategia proporciona beneficios para los pacientes con índice de desempeño bajo y que presentan una respuesta

modesta a la QT de inducción [*N Engl J Med* 357:664, 2007]. Los resultados a corto plazo (de hasta 3 meses de seguimiento) mostraron un deterioro significativo en algunos aspectos de la calidad de vida en pacientes que recibieron PCI, especialmente en lo que se refiere a fatiga y alopecia [*J Clin Oncol* 27:28, 2009]. Los pacientes con enfermedad extensa y respuesta completa a 3 ciclos de QT en los sitios de metástasis extratorácicos pueden beneficiarse de la quimiorradioterapia concomitante de consolidación para el tórax (supervivencia de 5 años de 9,1%) [*J Clin Oncol* 17:2092, 1999].

REGÍMENES DE RESCATE

Consideraciones generales

A pesar de utilizarse hace muchos años, la QT de segunda línea mostró su valor sólo en un estudio europeo reciente. En ese estudio de fase III, los pacientes con enfermedad extensa previamente tratados y considerados inelegibles para la QT endovenosa fueron aleatorizados para recibir **topotecán** oral, 2,3 mg/m²/día, del D1 al D5, cada 21 días, o el mejor tratamiento de soporte. La SG, objetivo primario del estudio, fue de 13,9 semanas para los pacientes tratados sin QT y de 25,9 semanas para los pacientes tratados con **topotecán** oral, una diferencia altamente significativa. Además, la calidad de vida de los paciente tratados con QT fue significativamente mejor [*J Clin Oncol* 24:5441, 2006]. El tratamiento quimioterapéutico también puede utilizarse en tercera línea y permite

alcanzar, inclusive en ese contexto, repuestas en el 25% de los pacientes [*Lung Cancer* 52:339, 2006]. El régimen quimioterapéutico de segunda o tercera línea a utilizarse debe ser individualizado de acuerdo con la agresividad de la enfermedad y la condición clínica del paciente. Recomendamos el uso de combinaciones quimioterapéuticas sólo en pacientes con buen índice de desempeño o que necesiten de una respuesta rápida y, para los otros pacientes, utilizar agentes aislados. A los pacientes que no responden o que presentan recurrencia dentro de los 3 meses de la QT inicial, se los denomina refractarios, mientras que, a aquellos que responden inicialmente y recurren después de 3 meses, se los denomina sensibles a la QT. Las alternativas incluyen los agentes únicos y las

combinaciones quimioterapéuticas que se mencionan a continuación.

Agentes aislados

Topotecán, 1,5 mg/m² IV, del D1 al D5, cada 3 semanas, o **topotecán**, 4 mg/m² IV, semanalmente. En el primer estudio aleatorizado de fase III en la segunda línea (211 pacientes que presentaron recurrencia después de, como mínimo, 60 días de la finalización de la QT inicial), 107 pacientes fueron aleatorizados para recibir **topotecán**, 1,5 mg/m²/día IV, por 5 días, cada 3 semanas, y 104 pacientes para recibir **CAV**. Las tasas de RG (24,3 *versus* 18,3%) y supervivencia mediana (25 *versus* 24,7 semanas) no fueron diferentes entre los dos grupos, sin embargo, existió una mayor proporción

de pacientes con una mejora sintomática en el brazo del **topotecán** [*J Clin Oncol* 17:658, 1999]. El uso del **topotecán** en la dosis de 4 mg/m² IV, en 30 minutos, semanalmente, mostró una tasa de respuesta del 13% entre los 47 pacientes sensibles y del 3% entre los 34 pacientes refractarios, pero con una menor toxicidad hematológica que el del esquema de 5 días consecutivos [*J Clin Oncol* 24:*abstr* 7083, 2006]. Una alternativa al **topotecán** IV es el uso de **topotecán** oral, 2,3 mg/m²/día, del D1 al D5, cada 21 días (no disponible comercialmente en el Brasil) [*J Clin Oncol* 24:5441, 2006].

Anrubicina, 40 mg/m² IV, del D1 al D3, cada 3 semanas (RG de 50%, n=16, refractarios, y RG de 52%, n=44, sensibles) [*J Clin Oncol* 24:5448, 2006].

En un segundo estudio comparando **anrubicina** frente a **topotecan** en pacientes con enfermedad sensible, la RG fue de 53 frente a 21%, y en pacientes con enfermedad refractaria, la RG fue de 17 frente a 0%, respectivamente [*J Clin Oncol* 26:5401, 2008]. Los resultados son particularmente alentadores en los pacientes con enfermedad refractaria y el medicamento está siendo evaluado en un estudio de fase III. La **anrubicina** ya está comercialmente disponible en el Japón.

Gencitabina, 1,000 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas (RG de 13%, n=38, refractarios) [*Ann Oncol* 12:557, 2001].

Paclitaxel, 175 mg/m² IV, en 3 horas,

cada 3 semanas (RG del 29%, n=24, refractarios) [*Br J Cancer* 77:347, 1998]. El **paclitaxel** semanalmente (80 mg/m²) mostró tres respuestas parciales en 11 pacientes con enfermedad sensible y dos respuestas parciales en 10 pacientes con enfermedad refractaria [*Anticancer Res* 26:777, 2006].

Etopósido, 50 mg/m²/día VO, por 21 días, cada 28 días (RG del 45,5%, n=22) [*J Clin Oncol* 8:1613, 1990].

Combinaciones quimioterapéuticas

Cisplatino, 30 mg/m² IV, e **irinotecán**, 60 mg/m² IV, ambos en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas (RG del

80%, n=25, refractarios o sensibles) [*Lung Cancer* 44:121, 2004].

Carboplatino, AUC 5, en el D1, e **irinotecán**, 50 mg/m², en los D1 y D8, cada 3 semanas (RG de 68,2%, n=22, refractarios o sensibles; en pacientes con enfermedad sensible respuesta de 92,3%) [*Lung Cancer* 40:333, 2003], o **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1, e **irinotecán**, 150 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas (RG de 50%, n=40, sensibles) [*J Clin Oncol* 27:1401, 2009].

Gencitabina, 1,250 mg/m² IV, en 30 minutos, en los D1 y D8, y **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas (RG del 40%, n=18, refractarios; RG del 60%, n=13, sensibles; RG total del 50%, n=31 total) [*Proc ASCO* 20:*abstr* 1263, 2001], o

gencitabina, 1,000 mg/m² IV, en los D1 y D8, **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 3 semanas (RG del 20%, n=10, refractarios; RG del 29%, n=21, sensibles) [*Cancer Chemother Pharmacol* 58:203, 2006].

Paclitaxel, 200 mg/m² IV, en el D1, y **carboplatino**, AUC 6 IV, en el D2, cada 4 semanas (RG del 25%, n=32, refractarios) [*Ann Oncol* 12:193, 2001], o **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, y **carboplatino**, AUC 7, cada 3 semanas, por 5 ciclos (RG del 73%, n=35, refractarios) [*J Clin Oncol* 17:927, 1999].

Etopósido, 80 mg/m² IV, del D1 al D3, e **irinotecán**, 70 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 28 días, con **G-CSF**, del D4 al D21, excepto en los días del

irinotecán (RG del 71%, n=24 total, la mayoría sensible) [*J Clin Oncol* 16:3329, 1998].

Irinotecán, 80 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, e **ifosfamida**, 1,5 g/m² IV, del D1 al D3, cada 28 días (RG del 52,9%, n=34, refractarios y sensibles) [*Chemotherapy* 49:200, 2003].

Irinotecán, 100 mg/m² IV, en el D1, y **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas (RG del 21%, n=35%, refractarios y sensibles) [*Clin Lung Cancer* 7:133, 2005].

Cáncer Gastrointestinal

6 . Esófago

Actualizado el 06/09/09, después de ASCO 2009

Antonio Cavaleiro, Frederico Costa y Caio Rocha Lima

C15

ESTADIFICACIÓN AJCC, 2002

TX: tumor primario no evaluable; **T0**: sin evidencia de lesión primaria; **Tis**: carcinoma *in situ*; **T1**: tumor que invade la lámina propia o submucosa; **T2**: tumor que invade la muscular propia; **T3**: tumor que se extiende hasta la adventicia; **T4**: tumor que invade estructuras adyacentes. **NX**: ganglios

linfáticos regionales no evaluables; **N0**: sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales; **N1**: con metástasis en ganglios linfáticos regionales. **MX**: metástasis a distancia no evaluable; **M0**: sin metástasis a distancia; Tumores del esófago inferior – **M1a**: con metástasis para ganglio(s) linfático(s) celíaco(s); **M1b**: con metástasis a distancia; Tumores del esófago medio – **M1a**: no aplicable; **M1b**: con metástasis para ganglios linfáticos no regionales y/o metástasis a distancia; Tumores del esófago superior (o cervical) – **M1a**: con metástasis para ganglio(s) linfático(s) cervical(es); **M1b**: con metástasis a distancia.

Estadio (supervivencia en 5 años): **0**: TisN0M0 (100%); **I**: T1N0M0 (80%); **IIA**: T2N0M0, T3N0M0 (40%); **IIB**: T1N1M0,

T2N1M0 (30%); **III**: T3N1M0, T4qqNM0 (15%); **IVA**: qqTqqNM1a (0%); **IVB**: qqTqqNM1b (0%).

Nota. El esófago está dividido en tres porciones: el esófago superior, comprendido en la parte superior entre el espacio cricofaríngeo y el arco de la aorta en la parte inferior; el esófago medio, entre el arco de la aorta y las venas pulmonares; y el esófago distal, entre las venas pulmonares y la unión gastroesofágica. Las dos histologías más frecuentes son el carcinoma epidermoide (esófago proximal y medio) y el adenocarcinoma (distal). Los tumores T1 pueden también subdividirse de acuerdo a la profundidad de la invasión: T1a (hasta la lámina propia), T1b (hasta la muscular de la mucosa), T1c (hasta la

submucosa superficial) y T1d (hasta la submucosa profunda) [*Am J Surg Pathol* 29:1079, 2005]. Existe la propuesta de agrupar a los pacientes según el número de ganglios linfáticos invadidos en N1 (1 a 5 ganglios linfáticos) y N2 (6 o +) debido a las diferencia pronosticas [*Br J Surg* 96:724, 2009]. Existen básicamente dos tipos de histologías: adenocarcinomas y carcinomas epidermoides, cada uno con una patogénesis característica. Los adenocarcinomas tienden a originarse en pacientes obesos y con reflujo gastroesofágico, mientras que los carcinomas epidermoides están más asociados al tabaquismo y al etilismo. Los adenocarcinomas están localizados por debajo de la bifurcación de la carina en el 94% de los pacientes, mientras que los carcinomas epidermoides están localizados por encima de ese punto en

el 75% [*Semin Radiat Oncol* 17:38, 2007]. Una serie alemana (n=1,059) mostró mayor supervivencia en los pacientes con adenocarcinoma al compararlo con el carcinoma epidermoide [*Ann Surg* 234:360, 2001].

Consejo. Endoscópicamente, las tres porciones del esófago presentan la siguiente distancia aproximada desde la arcada dentaria: el esófago superior está entre 20 y 27 cm; el esófago medio, entre 27 y 34 cm; y el esófago distal, entre 34 y 40 cm. Los tumores localizados en la unión gastroesofágica están divididos en tres tipos: AEGI, tumores del esófago distal que invaden la unión gastroesofágica; AEGII, tumores verdaderamente del cardias gástrico y AEGIII, tumores gástricos subcardinales.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Después del diagnóstico endoscópico, la evaluación mínima consiste en un examen físico completo, tomografía computarizada (TC) del tórax, TC o ecografía (ECO) del abdomen y pelvis y evaluación laboratorial. El esofagograma y la ECO endoscópica (ECOE) son útiles en la evaluación, estadificación y seguimiento. La ECOE tiene un gran valor en los pacientes candidatos al tratamiento conservador. Ocasionalmente puede utilizarse para la punción aspirativa por aguja fina (PAAF) de ganglios linfáticos sospechosos. En los tumores localizados en el esófago medio, por encima de la carina, la broncoscopía es obligatoria para la exclusión del

compromiso bronquial. De estar disponible, se recomienda la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC), siendo de gran utilidad tanto en la estadificación como en la programación terapéutica y la evaluación de la respuesta. El examen de PET-TC y la ECOE no muestran valor en la estadificación de pacientes que ya fueron diagnosticados con enfermedad metastásica por otros métodos.

Nota. La ECOE presenta sensibilidad y especificidad altas para la estadificación T y N, principalmente cuando está asociada a la PAAF de ganglios linfáticos sospechosos [*World J Gastroenterol* 14:1479, 2008]. Una revisión reciente mostró que la

estadificación con ECOE es capaz de modificar el manejo terapéutico en cerca del 25% de los pacientes [*Int J Technol Assess Health Care* 24:25, 2008]. El examen de PET-TC es más sensible que la TC para la evaluación del estadio N y puede detectar enfermedad metastásica, no revelada por otros métodos, en una proporción considerable de pacientes [*J Clin Oncol* 18:3202, 2000; *J Clin Oncol* 21:428, 2003; *J Nucl Med* 49:480, 2008; *Oncol Rep* 20:857, 2008; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36:354, 2009]. Adicionalmente, la captación elevada de fluorodeoxiglicosa (FDG) está correlacionada a peor pronóstico [*Cancer* 94:921, 2002; *Nucl Med Commun* 29:628, 2008]. En los pacientes candidatos a quimioterapia (QT) y radioterapia (RT), el examen de PET-TC muestra un beneficio en la

modificación del campo de la RT en hasta el 56% de los casos [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:340, 2005]. El examen de PET-TC también es un buen marcador de respuesta al tratamiento con QT y RT, tanto por la reducción del *standardized uptake value* (SVU), como por la reducción del volumen de la lesión captante [*Ann Oncol* 13:361, 2002; *J Thorac Cardiovasc Surg* 136:205, 2008; *Ann Thorac Surg* 86:1131, 2008]. Entretanto, ese examen no debe ser utilizado como predictor de respuesta patológica, pues presenta una especificidad baja (44%) y un valor predictivo negativo bajo (35%) [*J Am Coll Surg* 206:879, 2008].

Consejo. El esofagograma es bastante útil para la evaluación de la extensión de la lesión esofágica y de la

respuesta objetiva durante el tratamiento no quirúrgico. La disfagia también es un parámetro bastante importante en la evaluación de los pacientes en tratamiento.

TRATAMIENTO

Estadios 0 y I (T1a)

Recomendación. La mucosectomía endoscópica definitiva, con márgenes libres, u otras técnicas ablativas (por ejemplo, terapia fotodinámica) son las opciones preferidas para el tratamiento primario para este grupo de pacientes. Ese tratamiento debe realizarse en servicios y por profesionales experimentados en ese tipo de procedimiento. No hay necesidad de tratamiento

neoadyuvante o adyuvante.

Nota. En el Japón, el uso de la braquiterapia exclusiva o en combinación con RT externa [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:623, 1999; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:525, 1999] o, en casos seleccionados, la mucosectomía endoscópica son alternativas terapéuticas con resultados prometedores en los pacientes con tumores T1N0 [*Gastrointest Endosc Clin N Am* 10:595, 2000]. Un estudio retrospectivo que incluyó 742 pacientes con cáncer de esófago en etapa precoz (0 ó I), de la base de datos del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), mostró supervivencia cáncer específica similar entre los pacientes sometidos al tratamiento endoscópico (n=99) o a la resección

quirúrgica (n=643) [*Am J Gastroenterol* 103:1340, 2008]. Varios estudios mostraron la eficacia de la mucosectomía endoscópica [*World J Surg* 25:424, 2001; *Surg Endosc* 21:820, 2007; *Gastroenterology* 118:670, 2000; *Endoscopy* 39:779, 2007]. La recurrencia de displasia de grado alto en el esófago de *Barret* está asociada al riesgo elevado de adenocarcinoma de esófago. La terapia endoscópica de ablación por radio frecuencia resultó en la erradicación completa de la metaplasia intestinal en 77,4% de los casos en estudio aleatorizado con reducida incidencia de cáncer (12 *versus* 9,3%, *P* = 0,045) [*N Engl J Med* 360:2277, 2009].

Estadio I (>T1a)

Esófago superior (o cervical)

Recomendación. Tratamiento definitivo con RT y QT, que consiste en 5,040 cGy en 25 fracciones por 5 semanas, en asociación con **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en 3 h, en el D1 de las semanas 1 y 5, y **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV, en infusión continua (IC), del D1 al D4, durante las semanas 1 y 5. Otras opciones de QT incluyen **cisplatino**, 30 mg/m² IV, seguida de **irinotecán**, 65 mg/m² IV, ambos en los D1, D8, D22 y D29, o **paclitaxel**, 50 mg/m² IV, en 1 h, seguido de **carboplatino**, AUC 2 IV, semanal, combinados a la RT.

Nota. Los tumores localizados en el tercio superior del esófago están asociados a la mayor mortalidad

quirúrgica [*Br J Surg* 92:1029, 2005], y los pacientes con carcinoma invasivo inicial, que no son candidatos a la resección quirúrgica, presentan resultados similares cuando son tratados de forma combinada o con cirugía [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:269, 1998; *J Clin Oncol* 25:1160, 2007]. En relación a los esquemas de QT combinada a la RT, en nuestro servicio, recomendamos preferentemente el esquema con **cisplatino** e **irinotecán** debido a su baja toxicidad y buenos índices de respuesta completa [*Oncology* 18:22, 2004]. Ese esquema proporciona tasas de supervivencia global (SG) del 63% en 1 año [*Br J Cancer* 18:705, 2006]. En pacientes adultos mayores y con desempeño bajo, recomendamos **5-FU**, 750-1,000 mg/m²/día IV IC, por 4 días, en las semanas 1 y 5, combinado a la

mitomicina C, 7-10 mg/m² IV, en los D1 y D29, y a la RT [*Br J Cancer* 96:1823, 2007]. La tasa de SG alcanzada en 2 años con ese esquema, en pacientes adultos mayores en los estadios II y III, fue del 64%. Para los pacientes con insuficiencia renal, recomendamos **paclitaxel**, 50 mg/m² IV, en 1 h, seguido de **carboplatino**, AUC 2 IV, semanalmente, durante las 5 semanas de la RT [*Br J Cancer* 94:1389, 2006]. El uso de RT exclusiva también puede considerarse en los pacientes con T1N0 confinado a la mucosa y con menos de 5 cm de extensión (debidamente estatificados con ECOE). En esos pacientes, la SG y la supervivencia libre de recurrencias locales fueron del 82 y 86%, respectivamente [*J Clin Gastroenterol* 39:495, 2005].

Esófago medio

Recomendación. La resección quirúrgica es la modalidad de cura estándar para los pacientes con tumor resecable de esófago medio. En los pacientes que rechazan o no son candidatos a la esofagectomía, recomendamos el tratamiento combinado definitivo de RT y QT (ver *Esófago superior*).

Nota. La cirugía es el tratamiento de elección en los pacientes con tumores T1N0. La mucosectomía endoscópica y la terapia fotodinámica son alternativas que deben considerarse en los casos altamente seleccionados (ver *Esófago Estadios 0 y I*). La presencia de diseminación ganglionar por lesiones T1 limitadas a la mucosa no es muy

frecuente. Entretanto, en tumores que afectan la submucosa, la incidencia es del 36% para el carcinoma epidermoide y del 20% para los adenocarcinomas. La supervivencia a los 5 años para lesiones T1 también es diferente, siendo 83% para adenocarcinomas y 62% para carcinoma epidermoide [*Ann Surg* 242:566, 2005]. Otro estudio mostró que la probabilidad de comprometimiento ganglionar en los pacientes sin invasión de submucosa es baja en comparación a los pacientes con invasión de la submucosa (1 *versus* 30%, respectivamente) [*World J Surg* 25:424, 2001]. El número de ganglios linfáticos está relacionado al pronóstico de los pacientes, siendo el número ≥ 23 de ganglios linfáticos a ser resecado [*Ann Surg* 248:549, 2008].

Esófago distal

Recomendación. La resección quirúrgica es la modalidad de cura estándar para pacientes con tumor resecable de esófago distal utilizándose la técnica de resección transhiatal o resección de *Lewis*; anastomosis por tracción del estómago en el segmento torácico o cervical; interposición de asa yeyunal o colónica en el segmento torácico o cervical.

Nota. En las últimas dos décadas, se observó aumento de la incidencia del adenocarcinoma de esófago [*Cancer* 83:2049, 1998]. La cirugía es el tratamiento elegido para los pacientes que presentan tumores T1N0 o con displasia de *Barrett* de grado alto con

focos de carcinoma invasivo, con supervivencia superior a 5 años en más del 80%. La edad superior a 70 años no es un factor que contraindica la resección quirúrgica [*J Am Coll Surg* 187:345, 1998]. La mortalidad transoperatoria global es cercana al 10%. La resección por vía torácica o transhiatal muestra brindar resultados similares a largo plazo [*Ann Thorac Surg* 85:424, 2008; *J Gastrointest Surg* 12:1907, 2008]. La mucosectomía endoscópica y la terapia fotodinámica son las alternativas a considerar en casos seleccionados (ver *Esófago Estadios 0 y I*).

Estadios IIA, IIB, III y IVA

Esófago superior (o cervical)

Recomendación. Tratamiento definitivo con RT y QT, que consiste en 5,040 cGy en 25 fracciones por 5 semanas, en asociación con **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en 3 h, en el D1 de las semanas 1 y 5, y **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV IC, del D1 al D4, durante las semanas 1 y 5. Otras opciones de QT incluyen **cisplatino**, 30 mg/m² IV, seguida de **irinotecán**, 65 mg/m² IV, ambos en los D1, D8, D22 y D29, o **paclitaxel**, 50 mg/m² IV, en 1 h, seguido de **carboplatino**, AUC 2 IV, semanal, combinados a la RT.

Nota. Ver *Estadio I – Esófago Cervical*

.

Esófagos medio y distal

Recomendación. Tratamiento combinado con QT y RT, seguido por cirugía, particularmente en los pacientes con tumores epidermoides. Los esquemas de RT y QT consisten en 5,040 cGy en 25 fracciones por 5 semanas, en asociación con **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en 3 h, en el D1 de las semanas 1 y 5, y **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV IC, del D1 al D4, durante las semanas 1 y 5. Otras opciones de QT incluyen **cisplatino**, 30 mg/m² IV, seguido de **irinotecán**, 65 mg/m² IV, ambos en los D1, D8, D22 y D29, o **paclitaxel**, 50 mg/m² IV, en 1 h, seguido de **carboplatino**, AUC 2 IV, semanalmente, combinados a la RT. En pacientes con adenocarcinoma, particularmente del esófago distal y de la unión gastroesofágica, una opción es la QT peripoperatoria. Considerar QT

neoadyuvante seguida por cirugía y por QT adyuvante (**ECF** por 3 ciclos, seguido de cirugía, seguido de **ECF** por 3 ciclos), tratamiento como cáncer gástrico.

Nota. La justificativa para el uso de QT + RT en vez de RT aislada en el tratamiento de cáncer de esófago se basa en el estudio conducido por el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 85-01), el cual comparó, en pacientes con tumores T1-3N0-1, el tratamiento combinado de QT (**cisplatino** y **5-FU**) con RT *versus* RT exclusiva y mostró un aumento significativo de la supervivencia en 5 años (26 *versus* 0%) en favor del tratamiento combinado [*JAMA* 281:1623, 1999; *N Engl J Med* 326:1593, 1992]. Entretanto, las dosis

de RT por encima de 5,040 cGy no es beneficiosa [*J Clin Oncol* 20:1167, 2002]. Basados en 4 estudios pequeños aleatorizados, recomendamos, en pacientes seleccionados y con desempeño bueno, las tres modalidades de tratamiento combinadas: QT + RT seguida por cirugía. Realizado por el *Cancer and Leukemia Group B*, el estudio CALGB 9781, limitado por el reclutamiento bajo, aleatorizó 56 pacientes entre tratamiento neoadyuvante con QT combinada a RT seguida de cirugía *versus* cirugía solamente. Se observó un aumento significativo de la SG en 5 años a favor del tratamiento multimodal (39 *versus* 16%, *P* = 0,002) [*J Clin Oncol* 26:1086, 2008]. Un estudio aleatorizado irlandés mostró un aumento significativo de la SG en 3 años en pacientes con adenocarcinoma

predominantemente del esófago distal (32 *versus* 6%, *P* = 0,01), recomendando el grupo tratado con QT y RT neoadyuvantes, seguidas de cirugía *versus* cirugía exclusiva [*N Engl J Med* 335:462, 1996]. En otro estudio que incluyó pacientes con adenocarcinoma, el tratamiento combinado, seguido de cirugía, presentó mayores índices de SG en 5 años (63 *versus* 28%, *P* = 0,02), cuando fue comparado a la cirugía [*Clin Cancer Res* 11:2229, 2005]. En un estudio más reciente, el estudio EORTC 40954 aleatorizó pacientes con tumores distales de esófago y TEG para cirugía exclusiva *versus* QT + RT neoadyuvante seguida de cirugía. El estudio también presentó inclusión baja y, aunque sin beneficio estadísticamente significativo demostrado en términos de SG, se observó una mayor tasa de resección

R0 en el brazo de tratamiento neoadyuvante (81,9 *versus* 66,7% *P* = 0,036) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4510, 2009]. En caso de optar por el tratamiento neoadyuvante combinado, la resección quirúrgica debe ser efectuada entre 4 y 6 semanas después del término del tratamiento combinado para minimizar la morbilidad/mortalidad quirúrgica [*J Thorac Cardiovasc Surg* 124:270, 2002; *Chest* 122:1302, 2002; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:328, 2003]. No existe un esquema estándar de QT combinada a la RT neoadyuvante. Aunque el esquema de **cisplatino** y **5-FU** utilizado clásicamente por el RTOG sea aún muy utilizado [ver *Esófago superior*], existe un gran número de estudios de fase II evaluando regímenes basados en taxanos y regímenes basados en **irinotecán**, generalmente combinados

a los platinados +/- **5-FU** con tasa de respuesta patológica completa que varia de 17 a 38% [*Cancer J* 9:251, 2003; *J Clin Oncol* 24:*abstr* 4056, 2006; *Am J Clin Oncol* 30:507, 2007]. No existe, por lo tanto, evidencia de superioridad entre los esquemas actualmente estudiados [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:770, 2007]. Los pacientes con carcinoma espinocelular pueden presentar más morbilidad al tratamiento de QT + RT seguido de cirugía. Después del tratamiento de QT + RT definitiva (50,4 Gy), la esofagectomía de rescate después de la falla del tratamiento (persistencia de la enfermedad) o recurrencia local fue asociada a la mayor morbilidad/mortalidad quirúrgica inmediata, aunque la supervivencia en 5 años fue comparable a la de pacientes con cirugía planificada

después de la neoadyuvancia [2009 *Gastrointestinal Cancers Symposium*, *abstr* 7]. Factores como respuesta completa al tratamiento combinado y resección quirúrgica completa son los que tienen mayor impacto en la SG [*J Surg Oncol* 83:14, 2003; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1, 2001]. La función de la QT neoadyuvante exclusiva está cada vez más clara, por lo menos para los pacientes con adenocarcinomas. Un estudio conducido por el *Medical Research Council* (MRC) inglés, con 802 pacientes aleatorizados para recibir 2 ciclos preoperatorios de **cisplatino** y **5-FU** o apenas la resección quirúrgica, mostró una reducción de 21% en la mortalidad con el uso de QT [*Lancet* 359:1727, 2002]. El estudio MAGIC, que aleatorizó 503 pacientes con adenocarcinoma operable del estómago o esófago distal entre **ECF** por 3 ciclos

preoperatorios, seguidos de 3 ciclos posoperatorios, mostró una reducción en el riesgo de muerte de 25% a favor del brazo con QT [*N Engl J Med* 355:11, 2006]. La función de la QT preoperatoria está menos definida en los pacientes con carcinoma epidermoide. Un estudio cooperativo japonés (JCOG 9204) aleatorizó 330 pacientes entre QT neoadyuvante *versus* adyuvante, observandose un beneficio de SG a favor del tratamiento neoadyuvante (HR=0,64 , IC de 95%: 0,45-0,91, *P* = 0,014) [*J Clin Oncol* 26: *abstr* 4510, 2008]. No existe un estudio definitivo que haya comparado QT + RT neoadyuvante *versus* QT neoadyuvante sin RT. Un estudio de fase III alemán, con apenas 126 pacientes con adenocarcinoma de TEG, aleatorizó a los pacientes entre QT neoadyuvante *versus* QT + RT neoadyuvante, ambos

seguidos de esofagectomía. Ese estudio mostró una mayor tasa de respuesta completa en el brazo de QT + RT (2 *versus* 15,6%; *P* = 0,03), aunque sin diferencias entre los brazos en los índices de resecabilidad o toxicidad. Se observó un aumento de la SG a favor de la QT + RT (33,1 *versus* 21,1 meses), aunque sin diferencia estadística (HR=0,67, IC de 95%: 0,41-1,07, *P* = 0,1), probablemente debido al pequeño número de pacientes [*J Clin Oncol* 27:851, 2009]. No existe consenso sobre la cura de los pacientes con tumor del esófago distal con ganglios linfáticos celíacos comprometidos. Aunque la mayor parte de los centros trate a esos pacientes como en estadio IVB, algunos centros consideran esas lesiones resecables [*J Thorac Cardiovasc Surg* 115:660, 1998]. Recientemente, fue publicada una

experiencia de administración única mostrando que los pacientes con histología epidermoide de esófago y estadio IV ganglionar (sin metástasis visceral/ganglio linfático no regional) sometidos a tratamiento con intención de cura (QT + RT +/- cirugía) pueden alcanzar tasas de SG similares a la de pacientes en estadio III (SG del 23,9 y 33% en 2 años, respectivamente) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* e15659, 2009].

Consejo. La colocación de la enterostomía, por punción, durante la esofagectomía, proporciona la introducción inmediata de nutrición enteral después de la resección [*J Surg Oncol* 91:276, 2005]. Considerar el pasaje de la sonda de *Dobbhoff* o gastrostomía en los pacientes en que se espera o que presenten esofagitis

limitante durante el tratamiento, pues se debe mantener cuidadosamente el estado nutricional de los pacientes sometidos al tratamiento combinado [*Chest Surg Clin N Am* 7:551, 1997]. El número de ganglios linfáticos resecados y comprometidos presenta influencia significativa en la SG de los pacientes [*Ann Surg* 248:221, 2008; *J Am Coll Surg* 206:239, 2008; *J Surg Res* 146:11, 2008; *Br Surg* 96:724, 2009]. No existe consenso en relación al número mínimo de ganglios linfáticos a ser resecados, aunque, en una serie, fue recomendado un número ≥ 23 ganglios linfáticos [*Ann Surg Oncol* 248:549, 2008]. Un segundo estudio muestra que un número superior a 18 ganglios linfáticos resecados es aceptable [*Cancer* 112:1239, 2008].

Estadio IVB

Recomendación. QT sistémica con **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en el D1, y **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV IC, del D1 al D5, cada 28 días, o **cisplatino**, 30 mg/m² IV, e **irinotecán**, 65 mg/m² IV, en 90 min., en los D1 y D8, cada 3 semanas, o **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en 2 h, en el D1, y **capecitabina**, 1,700 mg/m² VO, en 2 veces, por 14 días, cada 3 semanas. Considerar **paclitaxel** semanalmente, 80 mg/m² IV, en pacientes con índice de desempeño malo. Los pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica deben tratarse como neoplasia gástrica (ver *capítulo 7. Estómago - estadio IV*).

Nota. En nuestro servicio, los

adenocarcinomas son tratados en analogía a los tumores de estómago (ver *Estómago*). Entretanto, recomendamos la combinación de **cisplatino** e **irinotecán** para los carcinomas espinocelulares, debido a su buena tolerancia e índice de respuesta alto (respuesta global del 57%, respuesta completa del 6%) [*J Clin Oncol* 17:3270, 1999]. La administración en los D1 y D8, cada 3 semanas, muestra ser más tolerable que la administración en los D1, D8, D15 y D22, cada 6 semanas [*Oncology (Williston Park)* 18 (*Suppl* 14):22, 2004]. El uso de **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en 2 h, y **capecitabina**, 1,700 mg/m² VO, en 2 veces, por 14 días, cada 3 semanas, mostró, en un estudio de fase II, una tasa respuesta objetiva en 35% de 43 pacientes tratados en primera línea [*Ann Oncol* 17:29, 2006]. En

pacientes con mala condición clínica, recomendamos **paclitaxel** semanal (RG del orden de 15%) [*Ann Oncol* 18:898, 2007]. El uso de las terapias moleculares presentó resultados prometedores, pero aún son consideradas experimentales. Un estudio de fase II, con **erlotinib** administrado a pacientes portadores de carcinoma de la unión y estómago, mostró una respuesta objetiva de 9%. No se observaron respuestas objetivas en pacientes con adenocarcinoma de estómago, con toda la actividad confinada a los tumores de la unión gastroesofágica [*J Clin Oncol* 24:4922, 2006]. Un estudio de fase II, el cual incluyó 47 pacientes, evaluó la combinación de **irinotecán** (65 mg/m² en los D1 y D2), **cisplatino** (30 mg/m², en los D1 y D8) y **bevacizumab** (15 mg/kg, en el D1), cada 21 días.

Pacientes con tumores gástricos y de la unión gastroesofágica fueron reclutados y se observaron resultados prometedores que incluyeron una tasa de respuesta del 65% y supervivencia mediana de 12,3 meses. La toxicidad potencialmente relacionada al **bevacizumab** es preocupante, incluyendo el 28% de hipertensión grado 3, dos episodios de perforación gástrica y 25% de accidentes tromboembólicos [*J Clin Oncol* 24:5201, 2006]. Están en curso estudios adicionales de QT en combinación con **bevacizumab**.

SITUACIONES ESPECIALES

Paliación de la disfagia

Recomendación. La QT sistémica es

la primera opción para el tratamiento de disfagia en los pacientes que presentan enfermedad metastásica y sin QT anterior (ver *Estadio IVB*). Para los pacientes con disfagia y enfermedad localmente avanzada, recomendamos el uso de la QT combinada a la RT (ver *Esófago Superior*). Otras opciones de tratamiento deben ser individualizadas e incluyen endoprótesis, láser, terapia fotodinámica y braquiterapia. Para mejores resultados, principalmente en pacientes con estado general bueno, consolidar con RT.

Nota. La QT sistémica tiene índice de respuesta alto, en términos de mejora de la disfagia, con eficiencia de cerca del 90% [*J Clin Oncol* 17:3270, 1999].

La colocación de endoprótesis ofrece resultados inmediatos, con morbilidad baja. Las endoprótesis son ideales para las lesiones del tercio medio del esófago o asociadas a la fístula bronquial. Éstas son menos toleradas en lesiones del esófago cervical y en el esófago distal, pueden migrar para el estómago. Cinco pequeños estudios aleatorizados, que compararon endoprótesis plásticas y metálicas, recomendaron éstas últimas, en virtud de la permanencia en el hospital menor, con tendencia a mejor calidad de vida y mortalidad menor [*N Engl J Med* 329:1302, 1993; *Gastrointest Endosc* 43:478, 1996; *Br J Surg* 89:985, 2002]. Existe evidencia acumulada mostrando que las endoprótesis pueden considerarse como la primera opción de tratamiento en pacientes con tumores avanzados de esófago irresecables, con

expectativa de vida inferior a 3 meses, sobretodo por la rápida paliación de la disfagia con índices bajos de complicaciones y costo-efectividad [*Lancet Oncol* 10:240, 2009]. La principal complicación de la endoprótesis metálica es el crecimiento del tumor para su interior. El láser y la terapia fotodinámica pueden considerarse en las lesiones de los esófagos cervical y distal que no sean pasibles de tratamiento combinado o colocación de endoprótesis. La braquiterapia, de estar disponible, también produce buenos resultados en pacientes con lesiones en los tercios medio e inferior [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:127, 2002]. La esofagectomía paliativa no está indicada, pues está asociada a índices altos de morbilidad y de mortalidad.

Margen de resección positiva

Recomendación. Considerar la RT combinada a la QT (ver *Esófago medio*).

Nota. A pesar del argumento relacionado a los beneficios de la RT combinada a la QT en pacientes con enfermedad visible, la recomendación de ese tratamiento después de la cirugía, para los pacientes con margen positiva, debe analizarse en relación a otros factores de riesgo, como el índice de desempeño, complicaciones postoperatorias etc. Estudios retrospectivos muestran que la mayoría de esos pacientes muestran recurrencia con enfermedad metastásica, limitando la función de la RT adyuvante [*Am J Surg* 139:711, 1980; *Ann Thorac Surg*

83:1993, 2007]. La QT adyuvante aislada o la observación son alternativas aceptables en la ausencia de mejores datos de la literatura.

Fístula traqueoesofágica

Recomendación. Colocación de endoprótesis esofágica, seguida de tratamiento quimioterapéutico sistémico exclusivo (ver *Estadio IVB*) o tratamiento combinado (ver *Esófago superior*).

Nota. Es una condición de pronóstico reservado. Aunque el tratamiento combinado haya sido considerado contraindicado en el pasado, su uso muestra no agravar esa condición [*Cancer* 72:1513, 1993].

Recurrencia local

Recomendación. Tratamiento combinado con QT y RT (ver *Esófago superior*). La QT sistémica exclusiva es recomendada para los pacientes tratados anteriormente con RT (ver *Estadio IVB*).

Nota. Los pacientes que desarrollan recurrencia local tienen un pronóstico malo, sin embargo, el tratamiento agresivo local está justificado para la paliación y control regional. La esofagectomía de rescate es un procedimiento de alta morbilidad y mortalidad cuando es realizado en pacientes tratados anteriormente con QT combinada a la RT. Ese procedimiento debe reservarse apenas para los pacientes con tumor

inicialmente de pronóstico bueno (T1-2N0M0), con un prolongado período libre de progresión y en quienes podrá ser efectuada la resección completa [*J Thorac Cardiovasc Surg* 123:175, 2002].

SEGUIMIENTO

Recomendación. A pesar de no existir comprobación de beneficio para la detección precoz de recurrencia, en nuestro servicio recomendamos realizar examen físico y exámenes de laboratorio cada 3 meses, por 2 años y continuar, semestralmente, por 3 años. Los exámenes de imágenes y esofagograma o endoscopía son realizados en visitas alternadas. El examen de PET-TC debe utilizarse

cuando existe sospecha de recurrencia por exámenes de laboratorio o imágenes convencionales.

Nota. No existe consenso en la literatura. Las recomendaciones se basan en la experiencia de los autores.

Consejo. El estado nutricional de esos pacientes requiere la atención constante e intervención especializada.

7 . Estómago

Actualizado el 30/08/09, después de ASCO 2009

Antonio Cavaleiro, Frederico Costa, Antonio C. Buzaid y Caio Rocha Lima

C16

ESTADIFICACIÓN AJCC, 2002

pTis: carcinoma *in situ*; **pT1**: tumor que invade la lámina propia o la submucosa; **pT2a**: tumor que invade la muscularis propia; **pT2b**: tumor que invade hasta la subserosa; **pT3**: tumor que penetra la serosa (peritoneo visceral), aunque no invade las estructuras adyacentes; **pT4**: tumor

que invade las estructuras adyacentes; **pN0**: sin metástasis a ganglios linfáticos; **pN1**: metástasis en uno a seis ganglios linfáticos regionales; **pN2**: metástasis en siete a quince ganglios linfáticos regionales; **pN3**: metástasis en > 15 ganglios linfáticos regionales. **M0**: sin metástasis a distancia; **M1**: metástasis a distancia.

Clasificación (TNM)

Supervivencia en 5 años – datos del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), *Department of Surgery Prospective Gastric Cancer Database y Canadian Population Study*: **0**: pTispN0M0 (100%); **IA**: pT1pN0M0 (80 a 86%), pT2aN0M0 (73%); **IB**: pT1pN1M0, pT2bpN0M0 (T1N1, 71 a 75%; T2bN0, 31 a 58%); **II**: pT1pN2M0, pT2pN1M0

(40 a 58%); **IIIA**: pT2pN2M0, pT3pN1M0, pT4pN0M0 (9 a 25%); **IIIB**: pT3pN2M0 (0 a 10%); **IV**: pT4pN1-2M0, qqpTpN3M0, qqpTqqNM1 (0 a 10%).

Nota. Aunque la estadificación TNM es muy reproducible y represente el factor pronóstico más importante en el cáncer gástrico, son necesarios, por lo menos, 15 ganglios linfáticos evaluables para una previsión correcta. Además, se obtiene una mejor estratificación pronóstica de la supervivencia cuando el análisis está basado en por lo menos 30 ganglios linfáticos [*Br J Surg* 89:1405, 2002; *World J Surg* 27:330, 2003; *Am J Surg* 186:23, 2003]. La presencia de células tumorales aisladas en LN por inmunohistoquímica no parece influenciar en el pronóstico de los

pacientes sometidos a resección en el D2 [*Ann Surg Oncol* 16:609, 2009].

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. La estadificación preoperatoria con endoscopía, tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis, CEA, CA19-9 y CA125, son de valor cuestionable. En pacientes sin evidencia de metástasis a distancia, recomendamos ecografía (ECO) endoscópica. Recomendamos laparoscopía perioperatoria con recolección de lavado peritoneal, excepto en los tumores T1N0.

Nota. Es fundamental la estadificación cautelosa para la determinación del tratamiento

definitivo, pudiéndose separar a los pacientes potencialmente resecables de aquellos de riesgo bajo (estadio clínico T1-2N0) y de riesgo alto (estadio clínico T3-4 o N+) [*J Clin Oncol* 11:2380, 1993]. La estratificación del estadio T2 define a pacientes T2 como de riesgo bajo y T2b como de riesgo alto [*Br J Surg* 96:938, 2009]. Entretanto, esa estratificación preoperatoria es limitada por la precisión de los métodos de estadificación, siendo posible sólo en el análisis patológico del espécimen [*Br J Surg Oncol* 14:1853, 2007]. La ECO endoscópica tiene una precisión (entre el 76 y 85%) superior a la de la TC para determinar el estadio T. La TC y la ECO endoscópica tienen una precisión entre el 60 y 79% en la detección de metástasis a ganglionares. Los dos exámenes son complementarios para la estadificación de la enfermedad

localizada [*Surg Endosc* 14:951, 2000; *Word J Gastroenterol* 9:254, 2003; *World J Gastroenterol* 14:4011, 2008]. La laparoscopía pre o perioperatoria altera el plan terapéutico en 40% de los casos y detecta las metástasis a distancia en cerca del 30% de los pacientes con enfermedad considerada localizada, evitándose de esta forma una cirugía innecesaria [*Ann Surg* 225:262, 1997; *Am J Surg* 191:134, 2006]. La presencia de lavado peritoneal positivo para células neoplásicas contraindica una resección curativa, pues esos pacientes se comportan como en el estadio IV [*Ann Surg Oncol* 12:347, 2005]. La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) tiene una detección baja en los tumores del tipo difuso y una precisión inferior a la TC en el diagnóstico de compromiso

ganglionar y carcinomatosis peritoneal [*Gastric Cancer* 9:192, 2006; *Korean J Radio* 7:249, 2006; *Cancer* 103:2383, 2005]. Existe una función potencial de ese examen en la evaluación precoz de la respuesta durante la neoadyuvancia. En un estudio prospectivo, la ocurrencia de respuesta metabólica (reducción SUV > 35%) se correlacionó con la supervivencia y respuesta patológica [*Clin Cancer Res* 14:2012, 2008]. A pesar de todo, el examen de PET-TC es limitado por el hecho de que, aproximadamente, el 30% de los tumores gástricos no presentan avidez por el FDG y la sensibilidad es aún menor en los tumores del tipo anillo de sello [*Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:525, 2002; *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:288, 2003]. En contraste, la sensibilidad del examen de PET-TC en la estadificación de pacientes con

sospecha de recurrencia, ya sea por TC o por marcador, es superior al 80% [*Jpn J Clin Oncol* 39:297, 2009]. La elevación preoperatoria del CA 125 es un fuerte predictor de diseminación peritoneal [*Cancer* 83:2488, 1998]. La superexpresión de HER-2 está presente en cerca del 20% de los pacientes (asiáticos y occidentales), siendo más prevaleciente en la forma intestinal (26%) [*World J Surg*, 2009 no prelo; *J Clin Oncol* 27:LBA4509, 2009].

Consejo. En pacientes con poca distensibilidad gástrica durante el examen endoscópico y que presentan biopsias superficiales negativas para malignidad, es aconsejable pensar en linitis plástica. En esos casos, el examen contrastado del estómago tiende a ser bien característico. La

biopsia endoscópica profunda es obligatoria, pudiendo ser auxiliada por la ECO endoscópica. Otra señal de sospecha de linitis plástica es la aparición del estómago en botella (cantil) de cuero en el examen de contraste por bario.

TRATAMIENTO

Estadio Patológico TisN0M0

Recomendación. Resección quirúrgica exclusiva o mucosectomía.

Nota. Los resultados obtenidos con la resección quirúrgica curativa (resección completa de la lesión) proporcionan índices de cura superiores al 90%, con morbilidad baja. Los

japoneses publicaron resultados excelentes con la resección endoscópica en pacientes seleccionados [*Gut* 48:225, 2001; *Surgery* 129:714, 2001; *Gastrointest Endosc* 56:708, 2002]. Sin embargo, las resecciones endoscópicas exigen una gran experiencia y una cuidadosa selección de pacientes, debiendo permanecer restringidas a centros especializados.

Estadio Clínico o Patológico T1N0M0

Recomendación. Resección quirúrgica exclusiva.

Nota. La resección quirúrgica exclusiva proporciona índices de cura

de más del 80% para el estadio I, con morbilidad baja. Las resecciones subtotales con márgenes negativas causan una menor morbilidad perioperatoria, y sus resultados son generalmente equivalentes a los de las gastrectomías totales, siendo preferibles en la mayoría de los casos. Las márgenes positivas, inclusive microscópicas, proporcionan peor pronóstico [*Ann Surg Oncol* 16:2738, 2009]. La cirugía laparoscópica ofrece los mismos resultados que la cirugía abierta [*Ann Surg Oncol* 241:232, 2005]. A pesar que el nivel de la resección estándar no está definido, lo mínimo aceptable es la resección completa de los ganglios linfáticos perigástricos (D1). La estadificación se hace más precisa con la resección de los ganglios linfáticos del segundo escalón (D2), operación rutinaria en

Japón, donde se registran los mejores resultados [*J Clin Oncol* 14:2289, 1996; *J Clin Oncol* 22:2767, 2004]. Entretanto, dos grandes estudios aleatorizados occidentales no mostraron un aumento significativo de la supervivencia con la resección D2, al compararla con la resección D1; en esos estudios, se observó mayor morbilidad quirúrgica, especialmente en los pacientes mayores de 70 años o aquellos sometidos a esplenectomía y/o a la pancreatectomía distal [*J Clin Oncol* 12:417, 1994; *N Engl J Med* 340:908, 1999; *Br J Cancer* 79:1522, 1999; *J Clin Oncol* 22:2069, 2004]. Las resecciones más amplias, que incluyeron a los ganglios linfáticos paraaórticos, no mejoran los índices de la supervivencia global (SG) [*N Engl J Med* 359:453, 2008].

Estadio Clínico cT2-4 o cN+M0

Recomendación. Tratamiento quimioterapéutico neoadyuvante por 3 ciclos, seguido de resección quirúrgica y quimioterapia (QT) adyuvante por 3 ciclos adicionales. Recomendamos el uso de **ECF** – **5-FU** , 200 mg/m²/día IVIC, durante 3 semanas, **cisplatino**, 60 mg/m² IV, en el D1, **epirubicina**, 50 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas. Sin embargo, consideramos aceptables variaciones del **ECF**, como **EOX** – **epirubicina**, 50 mg/m² IV, en el D1, **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en el D1, y **capecitabina**, 1,250 mg/m²/día VO, en dos veces, uso continuado cada 3 semanas. Opciones secundarias incluyen los regímenes basados en **5-FU** y platinos, taxanos o **irinotecán**.

Nota. La justificación para el uso de la QT neoadyuvante en cáncer gástrico se basa en el estudio MAGIC. Ese estudio aleatorizó 503 pacientes con adenocarcinoma operable del estómago (74%), esófago distal (15%) y de la unión gastroesofágica (11%), entre **ECF** por 3 ciclos preoperatorios, seguido de cirugía, seguida de 3 ciclos postoperatorios (90,7% recibieron toda la QT preoperatoria aunque apenas el 41,6% de los pacientes recibieron QT postoperatoria programada) *versus* apenas cirugía (brazo control). No se observaron diferencias en la morbilidad quirúrgica entre los dos brazos (45,7 *versus* 45,3%), aunque existió mayor incidencia de cirugía considerada curativa (79,3 *versus* 70,3%, *P* = 0,003) y de tumores T1 y T2 (51,7 *versus* 36,8%, *P* = 0,002) en los pacientes tratados con QT. Después un

seguimiento mediano de 4 años, se observó un aumento de la supervivencia libre de progresión (HR=0,66, IC de 95%: 0,53-0,81, *P* < 0,001) y de la SG (HR=0,75, IC de 95%: 0,60-0,93, *P* = 0,009) a favor del brazo con QT [*N Engl J Med* 355:11, 2006]. La mayoría de los grupos internacionales recomienda el uso del esquema **ECF** en la adyuvancia. El esquema **DCF** es muy activo y ocasionalmente utilizado, aunque está asociado a 84% de neutropenia de grados 3/4 y 16% de neutropenia febril. Por esa razón, debe ser limitado a pacientes con estado de desempeño de Karnofsky (KPS) > 80%, preferentemente asociado al uso de **G-CSF**.

Estadio Patológico pT2b-4N0 o qqTpN+M0

Recomendación. Para los pacientes tratados inicialmente con resección quirúrgica de cura, recomendamos el tratamiento adyuvante con QT y radioterapia (RT) en los moldes del estudio INT-0116, con inicio entre la 3ª y la 6ª semanas después de la cirugía. El tratamiento consiste de un ciclo de **leucovorina**, 20 mg/m² IV, en *bolus*, seguido de **5-FU**, 425 mg/m² IV, en *bolus*, ambos del D1 al D5; a partir del D28 RT con 4,500 cGy por 5 semanas, combinada a **leucovorina**, 20 mg/m² IV, en *bolus*, seguido de **5-FU**, 400 mg/m² IV, en *bolus*, ambos por 4 días en la semana 1 de RT y por 3 días en la semana 5 de RT; 1 mes después de la finalización de la RT, fueron administrados 2 ciclos adicionales de **leucovorina**, 20 mg/m² IV, en *bolus*, seguido de **5-FU**, 425 mg/m² IV, en

bolus, ambos del D1 al D5, cada 4 semanas. El régimen quimioterapéutico del INT-0116 es actualmente considerado antiguo, y por eso recomendamos sustituirlo por regímenes basado en platino y fluoropirimidinas, como **cisplatino**, 30 mg/m² IV, y **capecitabina**, 1,850 mg/m²/día VO, divididas en 2 veces de lunes a viernes durante la RT y la QT con **ECF** posteriormente por 2 a 4 ciclos. Otra opción puede ser el régimen adyuvante de **cisplatino**, 30 mg/m² IV, e **irinotecán**, 65 mg/m² IV semanal, durante la RT y en los D1 y D8, cada 3 semanas, en la fase adyuvante por un total de 6 ciclos. En situaciones en que la RT no es posible, considerar el tratamiento adyuvante con QT exclusiva con **ECF** o una de sus variantes, como el **EOX**. Aunque fue estudiado apenas como

adyuvancia en el Japón, el uso de **S-1** oral, 30 mg/m², 2 veces/día, del D1 al D21, cada 4 semanas, por 1 año, es una opción aceptable.

Nota. La función del tratamiento adyuvante con QT y RT fue abordada por el estudio aleatorizado intergrupo INT-0116. Ese estudio, el cual incluyó 556 pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico (80%) o de la unión gastroesofágica (20%) resecados, mostró un aumento mediano de la supervivencia (36 *versus* 27 meses, *P* = 0,005) en pacientes tratados con el esquema combinado de **5-FU** y RT, en comparación a los sometidos a la observación solamente [*N Engl J Med* 345:725, 2001]. La actualización con 10 años de seguimiento mediano confirmó el mantenimiento del beneficio de la

quimioradioterapia en términos de SG (HR=1,32, *P* = 0,004) y supervivencia libre de enfermedad (HR=1,51, *P* < 0,001). Ese beneficio se extendió a todos los grupos de pacientes independientemente del estadio T o N, disección D1 o D2, excepto histología difusa, predominante en mujeres (análisis de subgrupo) [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 4515, 2009]. El régimen quimioterapéutico del INT-0116 es actualmente considerado antiguo, y por eso es común sustituirlo en regímenes basados en platino, como **cisplatino**, 30 mg/m² IV, y **capecitabina**, 1,850 mg/m²/día VO, divididos en 2 veces de lunes a viernes durante la RT y la QT con **ECF** posteriormente por 2 a 4 ciclos. Otra opción es el régimen adyuvante de **cisplatino**, 30 mg/m² IV, e **irinotecán**, 65 mg/m² IV, semanal, durante la RT y en los D1 y D8, cada 3

semanas, en la fase adyuvante, como fue desarrollado por el grupo español para el tratamiento preoperatorio [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 no prelo]. En la indicación de tratamiento adyuvante, se debe prestar atención a la subcategorización patológica del estadio T2, de acuerdo con el grado de infiltración de la pared gástrica. Los pacientes en el estadio T2a (con infiltración hasta la muscular propia) presentan supervivencia en 5 años similar a los pacientes T1[*Br J Surg* 96:398, 2009]. Por esa razón no recomendamos el tratamiento adyuvante para ese subgrupo de pacientes. En situaciones en que la neoadyuvancia no fue realizada y la RT no es posible, considerar el tratamiento adyuvante con QT exclusiva con **ECF** o una de sus variantes, como el **EOX**. La función de la quimioradioterapia en los

pacientes sometidos a la resección en el D2 es tema de importante discusión y no está bien definido en la literatura [*Br J Cancer* 91:11, 2004; *Ann Oncol* 15:356, 2004]. Es importante destacar que en otros dos estudios aleatorizados anteriores (estudio inglés con 436 pacientes y el estudio de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* [EORTC] con 115 pacientes) no se observó beneficio de supervivencia con la inclusión de RT adyuvante [*Lancet* 343:1309, 1994; *Eur J Surg Oncol* 15:535, 1989]. Con relación a la QT adyuvante exclusiva, un estudio aleatorizado japonés mostró un beneficio para los pacientes que no recibieron QT preoperatoria. Después de la cirugía, 529 pacientes fueron observados o recibieron 1 año de **S-1**. Los pacientes expuestos al **S-1** presentaron supervivencia en 3 años de

81 contra 71% de los que fueron apenas observados (*P* = 0,002) [*N Engl J Med* 357:1810, 2007]. Destacamos que la dosis utilizada en el occidente es menor que la dosis tolerada por los japoneses [*Cancer Chemother Pharmacol* 59:285, 2007]. Por lo tanto, en locales donde la combinación de RT y QT no sea factible, consideramos apropiado discutir apenas el uso de QT adyuvante por 1 año, utilizando preferentemente el **S-1** [*Clin Cancer Res* 9:134, 2003], o, en su ausencia, **UFT** y **leucovorina** o **capecitabina**, ya que ambos también son fluoropirimidinas orales [*Br J Surg* 94:1468, 2007]. Para estimar el impacto de la QT después de la cirugía, existen varios metaanálisis que dan soporte a su uso. El más reciente, con 23 estudios de QT adyuvante en 4,919 pacientes, mostró una reducción del

riesgo de muerte para el brazo de la QT (diferentes esquemas) *versus* observación de 15% (HR=0,85, IC de 95%: 0,8-0,9), además del beneficio en otros resultados, como supervivencia libre de enfermedad y riesgo de recurrencia [*Eur J Surg Oncol* 34:1208, 2008]. Para los pacientes debilitados, que no se recuperan bien de la cirugía, consideramos apropiado ofrecer apenas observación.

Consejo. En los pacientes en que se definió la cirugía inicialmente, la colocación de clips metálicos en el intraoperatorio auxilia significativamente en la definición del campo de irradiación. Debido a la alta toxicidad, es fundamental la planificación cuidadosa del campo de irradiación y de la dosimetría. La

combinación de RT y QT exige cuidados para no causar más perjuicios que beneficios, y solamente debe ser realizada por médicos con mucha experiencia en ese tipo de tratamiento. Es importante la introducción precoz de antieméticos, suplementos alimentarios y fraccionamiento de la dieta para mantener el estado general del paciente durante el tratamiento. En caso que no funcione, considerar la colocación de sonda para alimentación enteral.

Estadio clínico cT4 o N3M0 (aparentemente irresecable)

Recomendación. QT como tratamiento inicial. Recomendamos la adición de **trastuzumab** en los pacientes con hiperexpresión de

HER-2 (ver *Estadio Clínico M1*). Considerar la posibilidad de cirugía en pacientes con enfermedad localmente avanzada que se convierten en operables después de la QT, con o sin RT.

Nota. El tratamiento preoperatorio puede convertir en resecables hasta el 40 a 50% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada, inicialmente considerada irresecable [*Ann Surg Oncol* 7:45, 2000; *World J Surg* 26:1155, 2002], y el rescate quirúrgico de esos pacientes muestra un aumento de la supervivencia [*Am J Clin Oncol* 23:53, 2000; *Cancer* 91:918, 2001]. Entretanto, se debe tener gran cautela con esa estrategia, pues el uso de la QT preoperatoria puede estar asociado a la mortalidad inducida por el

tratamiento, dependiendo de la agresividad del régimen utilizado. No existe un régimen quimioterapéutico estándar, aunque son aceptables varias opciones, incluyendo, entre otras, **DCF**, **ECF**, **EOX** y **5-FU** con uno de los platinos (ver *Estadio Patológico pT2-4N0 o qqTpN+M0*) o **irinotecán**. El uso de QT seguida por QT/RT neoadyuvante puede considerarse, aunque su beneficio real aún es incierto [*Int Radiat Oncol Biol Phys* 2009 no prelo]. La función del **trastuzumab** en pacientes con HER-2 positivos es discutida en estadio clínico M1, a continuación.

Estadio Clínico M1

Recomendación. Iniciar tratamiento sistémico, independientemente que el

paciente presente o no sintomatología de la enfermedad, pues esa acción muestra una prolongación significativa de la supervivencia. Verificar el estado del HER-2 (preferentemente por FISH). En los pacientes con hiperexpresión de HER-2, administrar **trastuzumab**, 8 mg/kg (dosis de ataque), seguido por 6 mg/kg, cada 21 días, en combinación con regímenes de QT basados en agentes platinados y fluoropirimidinas. Recomendamos como primera opción uno de los siguientes esquemas de QT sistémica que no contienen antracíclicos: **XELOX** (**capecitabina**, 2,000 mg/m²/día, divididos en 2 veces cada 12 horas, por 14 días, y **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en el D1, repetidos cada 3 semanas), **CF** (**cisplatino**, 75 mg/m², en el D1, y **5-FU**, 1,000

mg/m²/día IVIC del D1 al D4, cada 28 días), **FOLFOX** (**oxaliplatino**, 85 mg/m² IV, durante 2 horas, en el D1, combinado a **leucovorina**, 400 mg/m² IV, durante 2 horas, seguido por **5-FU**, 400 mg/m² IV, en *bolus*, y **5-FU**, 2,400 mg/m² IVIC de 46 h, cada 2 semanas), o **DCF** (**docetaxel**, 75 mg/m² IV, **cisplatino**, 75 mg/m² IV, ambos en el D1, y **5-FU**, 750 mg/m² IVIC, del D1 al D5, cada 3 semanas.

Nota. Cuatro estudios pequeños aleatorizados mostraron un claro aumento de la supervivencia mediana (9 a 11 *versus* 3 a 5 meses), de SG en 1 año (35 a 40 *versus* 6 a 10%) y de SG en 2 años (6 a 10 *versus* 0%) en los pacientes tratados con QT sistémica, al compararlos con aquellos que tuvieron apenas cuidado clínico de soporte [

Semin Oncol 23:397, 1996]. Un metaanálisis de estudios de fase II y III confirma esos resultados, mostrando beneficio de SG en pacientes sometidos a la QT (HR=0,39; IC de 95%: 0,28-0,52) *versus* el mejor soporte clínico. Quedó establecida la superioridad de los regímenes combinados con **cisplatino** sobre **5-FU** monoterapia, así como fue mostrado un beneficio adicional del aumento de antracíclicos (esquemas con 3 medicamentos) [*J Clin Oncol* 24:2903, 2006]. Existen varios estudios aleatorizados que evaluaron diferentes combinaciones para el tratamiento de la enfermedad metastásica. El régimen **CF** (**cisplatino** y **5-FU**) continúa siendo popular en Europa continental y aún es utilizado como brazo de control en diversos estudios. El estudio REAL 2 aleatorizó 1,002 pacientes en cuatro

regímenes, sustituyendo **cisplatino** por **oxaliplatino** y **5-FU** por la **capecitabina**: **ECF** (**epirubicina**, **oxaliplatino** y **5-FU**) y **ECX** (**epirubicina**, **cisplatino** y **capecitabina**), **EOF** (**epirubicina**, **oxaliplatino** y **5-FU**) y **EOX** (**epirubicina**, **oxaliplatino** y **capecitabina**). Las tasas de respuesta fueron similares en los cuatro brazos, aunque el régimen **EOX** mostró una fuerte tendencia para una mayor tasa de supervivencia en 1 año (46,8 *versus* 37,7%, *P* = 0,02) y SG (11,2 *versus* 9,9 meses, *P* = 0,02), al compararlo con **ECF** [*N Engl J Med* 358:36, 2008]. Además, el análisis exploratorio de los datos de pacientes del REAL-2 mostró una menor incidencia de eventos tromboembólicos en los regímenes que contienen **oxaliplatino** comparándolo con los regímenes con **cisplatino** (**EOF**

/**EOX** *versus* **ECF**/**ECX** 7,6 X 15,1%; *P* = 0,0003), siendo el **cisplatino** identificado como factor de riesgo para tromboembolismo en el análisis multivariante (HR=0,51, IC de 95%: 0,34-0,76, *P* = 0,001) [*J Clin Oncol* 27:3786, 2009]. Los regímenes conteniendo **irinotecán** o **docetaxel** también fueron evaluados en estudios aleatorizados en pacientes con enfermedad avanzada, obteniendo resultados variables. Un estudio aleatorizado que evaluó **irinotecán** combinado al **cisplatino** *versus* **irinotecán** combinado a **5-FU** infusional y **leucovorina** mostró superioridad en términos de respuestas objetivas (32 *versus* 42%) y supervivencia mediana (6,9 *versus* 10,7 meses) a favor del segundo régimen [*Ann Oncol* 15:1773, 2004]. Entretanto, un segundo estudio aleatorizado con

333 pacientes comparó **irinotecán** combinado al **cisplatino** *versus* **irinotecán** combinado a **5-FU** infusional y **leucovorina**, no confirmando esos resultados y presentando igualdad en términos de respuestas objetivas (25,8 *versus* 31,8%) y supervivencia mediana (8,7 *versus* 9,0 meses) [*Ann Oncol* 19:1450, 2008]. La adición de **cisplatino** al régimen de **irinotecán**, **5-FU** y **leucovorina** no proporcionó un beneficio adicional [*Ann Oncol* 19:729, 2008]. Un estudio de fase III con 457 pacientes mostró la superioridad del régimen **DCF** (**docetaxel**, **cisplatino**, **5-FU**) en relación al régimen **CF** respecto a la respuesta objetiva (37 *versus* 25%), tiempo libre de progresión (5,6 *versus* 3,7 meses) y SG (9,2 *versus* 8,6 meses) [*J Clin Oncol* 24:4991, 2006]. Entretanto, **DCF** es un esquema que

involucra toxicidad elevada, demanda el uso de **G-CSF** para reducir la tasa de neutropenia febril y debe utilizarse solamente en pacientes relativamente jóvenes y con óptimo índice de desempeño. El esquema **FOLFOX** mostró una respuesta objetiva del 43% en el tratamiento de primera línea, consistente con otros regímenes de primera línea [*Am J Clin Oncol* 29:371, 2006]. En comparación directa al régimen **IROX** (**irinotecán** y **oxaliplatino**), el esquema **FOLFOX** mostró superioridad en términos de tiempo libre de progresión y SG [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4536, 2009]. Al compararlo con el régimen **CF**, **oxaliplatino** combinado a **5-FU** y **leucovorina** mostró una menor toxicidad (excepto neuropatía) sin diferencia en la SG. En los pacientes con > 65 años, el régimen con

oxaliplatino mostró una mayor respuesta objetiva (41,3 *versus* 16,7%), supervivencia libre de progresión (6 *versus* 3,1 meses) y SG (13,9 *versus* 7,2 meses) al compararlo al **CF** [*J Clin Oncol* 26:1435, 2008]. La no inferioridad del régimen **CX** (**cisplatino + capecitabina**) en relación a **CF** fue confirmada en un estudio de fase III [*J Clin Oncol* 20:666, 2009]. Similarmente al cáncer de mama, aproximadamente 20% de los tumores gástricos presentan hiperexpresión de HER-2. Con base en ese hallazgo, un estudio de fase III aleatorizado, llamado ToGA, evaluó la función de la adición **trastuzumab** a la QT en primera línea en el cáncer gástrico. En ese estudio, 594 pacientes de 3,807 evaluados con cáncer gástrico avanzado presentaron una positividad de 3 + en IHC o positividad por FISH para HER-2 y fueron aleatorizados para

QT basada en **cisplatino** combinada a una fluoropirimidina (**5-FU** o **capecitabina**) o a la misma QT más **trastuzumab**. Después de un seguimiento mediano de 17,1 meses, se observó un aumento en la tasa de respuestas objetivas (47,3 *versus* 34,5%, *P* = 0,0017), así como en la SG a favor del brazo con **trastuzumab** (13,5 *versus* 11,1 meses, HR=0,74; IC de 95%: 0,6-0,91, *P* = 0,0048) [*J Clin Oncol* 27:LBA4509, 2009]. Ese estudio establece el uso de **trastuzumab** en combinación con un agente platinado y una fluoropirimidina con un nuevo estándar en pacientes con tumor HER-2 positivo. Hasta hace poco tiempo, no fueron demostrados beneficios de supervivencia con QT después de la progresión. El beneficio en la SG con la QT de segunda línea fue mostrado recientemente en un estudio de fase III.

El estudio fue cerrado precozmente debido al reclutamiento bajo de pacientes. Cuarenta pacientes fueron aleatorizados para **irinotecán** en monoterapia o soporte clínico exclusivo. La supervivencia mediana favoreció al **irinotecán**: 123 días comparado con 72,5 días para el tratamiento de soporte (HR=2,85; IC de 95%: 1,41-5,79, *P* = 0,0027) [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 4540, 2009]. La actividad en la segunda línea también fue mostrada con taxanos y **oxaliplatino** [*Anticancer Res* 27:2667, 2007; *Anticancer Res* 23:4219, 2003; *Cancer Chemother Pharmacol* 63:433, 2009].

Consejo. Considerando la naturaleza paliativa del tratamiento, se debe recomendar los regímenes de toxicidad baja y razonable tasa de respuesta

global, con el cual el oncólogo esté familiarizado. Esa opción debe considerarse principalmente en casos que incluyen pacientes con índice de desempeño bajo.

SITUACIONES ESPECIALES

Enfermedad residual o irresecable post gastrectomía

Recomendación. Considerar RT combinada a QT (ver *Estadio Patológico pT2b-4N0 o qqTpN+M0*) o QT sistémica paliativa (ver *Estadio Clínico M1*).

Nota. El uso de RT combinada a QT puede controlar la enfermedad localmente y mejorar la supervivencia

de los pacientes seleccionados [*Semin Oncol* 23:390, 1996]. Aunque presente resultados prometedores en pacientes operados con intención curativa, la función de la RT intraoperatoria en la enfermedad residual o irresecable aún está mal definida.

Consejo. La colocación de clips metálicos en el intraoperatorio auxilia significativamente en la definición del campo de irradiación.

Recurrencia

Recomendación. QT sistémica paliativa, como fue descrito anteriormente. Considerar RT (aislada o combinada a la QT) apenas en los pacientes con recurrencia local exclusiva (ver *Estadio Patológico*

pT2b-4N0 o qqTpN+M0).

Nota. El diagnóstico de recurrencia proporciona un pronóstico muy reservado a los pacientes, independientemente de la presencia de síntomas [*Hepatogastroenterology* 47:1489, 2000]. Los pacientes con factores pronósticos inicialmente adversos como enfermedad localmente avanzada, ganglios linfáticos positivos e invasión vascular y/o linfática presentan un riesgo mayor de recurrencia precoz (< 2 años) [*Cancer* 89:255, 2000]. El tratamiento local de la recurrencia no muestra impacto significativo en la supervivencia de los pacientes, excepto en raros casos de recurrencia local exclusiva, que pueden beneficiarse de la RT [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:109, 2000].

Carcinomatosis peritoneal

Recomendación. QT sistémica paliativa (ver *Estadio Clínico M1*). Considerar, en pacientes altamente seleccionados, QT intraperitoneal hipertérmica.

Nota. Algunos centros vienen aplicando la cirugía citorreductora agresiva, seguida de QT intraperitoneal hipertérmica, en carcinomatosis peritoneal por tumores del tracto gastrointestinal. La experiencia del *MD Anderson Cancer Center* fue negativa en relación al beneficio de esta modalidad en la supervivencia [*Am Surg* 66:561, 2000]. Entretanto, algunos grupos reportaron una supervivencia prolongada con ese abordaje en una pequeña porción de pacientes

altamente seleccionados, particularmente en aquellos que se sometieron a la cirugía citorreductora completa seguida de QT intraperitoneal hipertérminca [*J Clin Oncol* 21:799, 2003; *Cancer Radiother* 12:653, 2008 y *Eur J Surg Oncol* 34:1246, 2008]. Aún son necesarios estudios aleatorizados para confirmar esos resultados.

Tumor de Krukenberg

Recomendación. Resección de la lesión metastásica por panhisterectomía, seguida de QT sistémica paliativa (ver *Estadio Clínico M1*).

Nota. El tumor de Krukenberg, caracterizado por una lesión metastásica ovárica de tumor

compuesto por células en anillo de sello, representa cerca del 30% de las lesiones metastásicas ováricas de tumores de origen no ginecológico. La resección quirúrgica completa parece proporcionar aumento de la supervivencia [*Gynecol Oncol* 89:314, 2003]. Como la diseminación peritoneal parece ser la evolución final de esas pacientes [*Int J Clin Oncol* 8:67, 2003], recomendamos quimioterapia paliativa después de la resección quirúrgica. Existe racional para el uso de la QT intraperitoneal en los moldes de la enfermedad ovárica. Sin embargo, más estudios son necesarios para definir la función de esta modalidad.

8 . Intestino Delgado

Actualizado el 17/10/09, después de ASCO 2009

Daniel F Saragiotto, Frederico Costa y Caio Rocha Lima

C17

ESTADIFICACIÓN TNM DEL AJCC (2002)

TX: el tumor primario no puede ser evaluado; **T0**: sin evidencia de tumor primario; **Tis**: carcinoma *in situ*; **T1**: tumor que invade la lámina propia o submucosa; **T2**: tumor que invade la muscular propia; **T3**: tumor que invade la subserosa o el tejido perimuscular no

peritonizado (mesenterio o retroperitoneo) con hasta 2 cm de extensión; **T4**: tumor que perfora el peritoneo visceral o invade otras estructuras u órganos (incluyendo otras asas del intestino delgado y pared abdominal), o invade más de 2 cm del mesenterio o retroperitoneo. **NX**: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados; **N0**: ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales; **N1**: metástasis en ganglios linfáticos regionales. **MX**: metástasis a distancia que no pueden ser evaluadas; **M0**: ausencia de metástasis a distancia; **M1**: presencia de metástasis a distancia. **Estadio 0**: TisN0M0; **Estadio I**: T1N0M0 o T2N0M0; **Estadio II**: T3N0M0 o T4N0M0; **Estadio III**: qqTN1M0; **Estadio IV**: qqTqqNM1.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Tomografía computarizada (TC) del abdomen; tránsito intestinal, preferentemente con la técnica de doble contraste; adicionalmente, endoscopía digestiva alta (lesiones duodenales) y colonoscopía (lesiones del íleo terminal). Las lesiones en las áreas de difícil acceso o localización incierta pueden ser evaluadas por endoscopía con cápsula de video, de estar disponible.

Nota. Los tumores diagnosticados en el intestino delgado son más frecuentemente metastásicos y no primarios. Las neoplasias primarias del intestino delgado pueden ser benignas o malignas, caracterizándose por

síntomas de obstrucción intestinal, sangre oculta positiva, ictericia o pérdida de peso. De los tumores malignos primarios del intestino delgado, cerca del 40% son adenocarcinomas (discutidos en este capítulo), 30% son tumores neuroendocrinos, 15% son linfomas y el restante, sarcomas [*Am J Gastroenterol* 89:699, 1994; *Int J Oncol* 33:1121, 2008]. Los adenocarcinomas duodenales también pueden ser divididos histológicamente en pancreatobiliares e intestinales, siendo el primer subtipo de peor pronóstico [*BMC Cancer* 8:170, 2008]. Debido a la amplitud de los posibles diagnósticos, la confirmación patológica de las lesiones es imprescindible. En los tumores duodenales, la endoscopía digestiva alta es fundamental para la obtención del tejido tumoral, pudiendo ser un

procedimiento curativo en las lesiones benignas [*Am J Surg* 151:654, 1986]. Las neoplasias primarias del intestino delgado están preferentemente localizadas en el duodeno (46%) y, más raramente, en el yeyuno (33%) e íleo (21%) [*Ann Surg Oncol* 1:290, 1994]. La colonoscopía, en general, posibilita realizar biopsia de lesiones localizadas en el íleo terminal [*Gastrointest Endosc* 33:390, 1987]. La TC es importante en la estadificación, ya que, en general, los adenocarcinomas se presentan clínicamente como enfermedad avanzada (carcinomatosis, metástasis hepática y/o comprometimiento ganglionar regional). El estudio del intestino delgado con doble contraste muestra ser más sensible que el estudio contrastado convencional para la detección de tumores del intestino delgado [*AJR* 153:741, 1989]. La

endoscopía por cápsula de video presenta resultados muy superiores al estudio contrastado, particularmente en casos de sangrado oculto [*Endoscopy* 37:960, 2005], y fue utilizada con éxito en la detección de tumores pequeños del intestino delgado [*Dig Dis Sci* 52:1026, 2007]. Su disponibilidad aún es restringida en el Brasil. La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) es muy utilizada en la evaluación de linfomas y tumores del estroma (GIST) de esa región, sin embargo, aún no forma parte rutinaria de la evaluación de adenocarcinomas del intestino delgado [*Ann Surg Oncol* 9:799, 2002].

Consejo. Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca (enteropatía inducida por

gluten), poliposis adenomatosa familiar y HNPCC (síndrome de Lynch) presentan mayor riesgo de desarrollar neoplasia primaria del intestino delgado asociada a pólipos adenomatosos o displasia [*J Gastroenterol* 35:856, 2000].

TRATAMIENTO

Estadios I y II

Recomendación. Resección quirúrgica exclusiva. Duodenectomía parcial para las lesiones en las porciones tercera y cuarta del duodeno, y resección parcial en las lesiones intestinales.

Nota. La resección quirúrgica

curativa en pacientes en los estadios I y II ofrece índices de supervivencia superiores al 75% [*Ann Surg Oncol* 1:290, 1994; *Am J Gastroenterol* 89:699, 1994]. La pancreatoduodenectomía radical (con gastrectomía distal) parece no causar impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, al compararla a la pancreatoduodenectomía estándar [*J Gastrointes Surg* 7:1, 2003].

Estadio III

Recomendación. Resección quirúrgica. La utilización del tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios linfáticos positivos no está definida. La aplicación de tratamiento con quimioterapia (QT) combinada a la radioterapia (RT) no

es rutinera. Aunque no exista literatura que fundamente el uso de QT sistémica adyuvante en tumores del intestino delgado, ésta es frecuentemente utilizada en tumores de estadio III. En ese caso, recomendamos los mismos regimenes usados en la adyuvancia en el colon.

Nota. La presencia de metástasis ganglionar, estadio avanzado (tumor T3 a T4) y margen positiva de resección, son factores de peor pronóstico, los cuales apuntan a una eventual utilización de tratamiento adyuvante. Sin embargo, la rareza de esos tumores vuelve inviable la realización de estudios prospectivos y, por lo tanto, no existen, ni se esperan, estudios de fase III que soporten dicha recomendación [*Arch Surg* 135:635, 2000; *Cochrane*

Database Syst Rev CD005202, 2007.

Tumor irresecable o estadio IV

Recomendación. Considerar QT sistémica con un régimen que incluya agentes platinados en los pacientes con adenocarcinoma del intestino delgado localmente avanzado o en estadio IV. Recomendamos el esquema **CAPOX**, el cual consiste en **capecitabina**, 750 mg/m², dos veces al día, del D1 al D14, y **oxaliplatino**, 130 mg/m², en el D1, cada 21 días, o **mFOLFOX6**, el cual consiste en **oxaliplatino**, 85 mg/m² IV, durante 2 h, en el D1, **leucovorina**, 400 mg/m² IV, en el D1 (conjuntamente con **oxaliplatino**), y **5-FU**, 400 mg/m² IV *bolus* (inmediatamente después de

leucovorina), seguido de **5-FU**, 2,400 mg/m² IV, en infusión continua, por 46 h. Considerar cirugía paliativa con derivación digestiva en pacientes con síntomas obstructivos.

Nota. Más de la mitad de los pacientes diagnosticados con tumores del intestino delgado se presentan con enfermedad metastásica o localmente avanzada. El desarrollo de síntomas obstructivos en los pacientes con neoplasia proximal irresecable constituye una de las complicaciones más temidas, siendo tratados con derivación quirúrgica o, en centros con experiencia, los pacientes son sometidos a la colocación de *stents* [*Endoscopy* 39:784, 2007]. Las neoplasias avanzadas del duodeno y yeyuno proximal muestran comportarse

como las del estómago, mientras que las neoplasias más distales tienden a comportarse como las del colon [*Asian J Surg* 13:204, 1990]. En el pasado, los tratamientos sistémicos similares a los descritos para neoplasias del estómago fueron utilizados en los casos de neoplasias más proximales y tratamientos similares al de la neoplasia del colon en los casos distales. Entretanto, el uso de uno de los platinados, combinados con **5-FU**, parece ofrecer ventajas en la supervivencia de esos pacientes [*Oncology* 69:290, 2005]. En un análisis retrospectivo con 80 pacientes, aquellos tratados con esquemas basados en **cisplatino** y **5-FU** presentaron mayor índice de respuesta y supervivencia libre de progresión [*Cancer* 113:2038, 2008]. Un estudio reciente de fase II, conducido por el *MD*

Anderson Cancer Center, el cual evaluó la combinación de **capecitabina** y **oxaliplatino** (**CAPOX**) en pacientes con adenocarcinoma periampular (12) y del intestino delgado (18) mostró una tasa de respuestas objetivas del 50%, con un tiempo para progresión de 11,3 meses y supervivencia mediana de 20,4 meses [*J Clin Oncol* 27:2598, 2009]. Por esa razón, las combinaciones que incluyen **oxaliplatino** y **5-FU** o **capecitabina** ganaron recientemente más adeptos. No existe ningún estudio importante evaluando el uso de terapias de segunda línea, aunque consideramos razonable la utilización de regímenes comúnmente usados en el tratamiento de los tumores de estómago y colon. Por ejemplo, un estudio de fase II del *Cancer and Leukemia Group B* con **FAM**, compuesto por **5-FU** (600 mg/m², en

los D1, D8, D29 y D36), **doxorubicina** (30 mg/m², en los D1 y D29) y **mitomicina C** (10 mg/m², en el D1), presentó supervivencia mediana de 8 meses y tasa de respuestas del 18,4% (siendo 2 respuestas completas y 5 respuestas parciales), similar a las tasas de respuestas observadas en series pequeñas de pacientes tratados con diversos regímenes, utilizados en cáncer de estómago y colon [*Oncologist* 10:132, 2005].

9 . Recto

Actualizado el 11/10/09, después de ASCO 2009

Frederico Costa, Antonio C Buzaid y Caio Rocha Lima

C20

ESTADIFICACIÓN

Ver *Capítulo 10, Colon*.

Nota. Anatómicamente, el recto es la porción del intestino grueso delimitada inferiormente por la línea pectínea. Se extiende superiormente por cerca de 15 cm, cuando la tenia desaparece, conformando la musculatura

longitudinal del recto. Se divide en recto bajo (hasta 5 cm del borde anal), recto medio (entre 5 y 10 cm del borde anal) y recto alto (entre 10 y 15 cm del borde anal). Apenas el recto alto está peritonizado en su porción anterior y lateral. Aunque la definición anatómica y quirúrgica de la extensión del recto pueda variar de acuerdo con el cirujano, un panel de especialistas propone, como delimitación entre el recto y el colon, la distancia de 12 cm a partir del borde anal (por proctoscopía rígida) [*J Natl Cancer Inst* 93:583, 2001]. Es importante determinar la distancia entre el límite inferior del tumor y el borde anal. En las lesiones localizadas en el recto bajo, la determinación de esa distancia es decisiva en la indicación de amputación del recto y colostomía definitiva. Recientemente, hubo una modificación en la

estratificación del riesgo para pacientes en el estadio III. Un estudio con 5,987 pacientes en el estadio III, del *National Cancer Database* americano, subdividió esos pacientes en tres categorías, de acuerdo con el porcentaje de supervivencia en 5 años: IIIa (T1-2N1), 55%; IIIb (T3-4N1), 35%; y IIIc (qqTN2), solamente 24,5% [*J Clin Oncol* 22:1778, 2004].

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. La misma presentada en el *capítulo 10, Colon*, con adición de la ecografía (ECO) endoscópica o resonancia nuclear magnética (RNM) del recto.

Nota. La estadificación local define grupos de riesgo para la recurrencia

local, de acuerdo al grado de penetración del tumor y la existencia de ganglios linfáticos regionales comprometidos. Tanto la ECO endorrectal [*Cancer Invest* 16:572, 1998] como la RNM con técnica de doble contraste [*Ann Surg Oncol* 7:732, 2000] son eficaces en la estadificación, con una precisión próxima del 80% para determinar el estadio T y 60% para el estadio N. El uso de la bobina endorrectal no fue superior a las técnicas menos invasivas de la RNM [*Am J Surg* 185:328, 2003; *Int J Colorectal Dis* 18:385, 2003]. Un metaanálisis reciente, el cual evaluó la sensibilidad y especificidad entre los métodos de ECO, tomografía computarizada (TC) y RNM en la estadificación, definió que la estimativa de comprometimiento de ganglios linfáticos y de órganos adyacentes es

comparable entre los métodos. En relación al grado de invasión local del tumor, la ECO endorrectal es el método más sensible (90%) [*Radiology* 232:773, 2004]. Las sensibilidades y especificidades bajas en la evaluación de los ganglios linfáticos son explicadas por la presencia de metástasis inclusive en los ganglios linfáticos de 2 mm. Tanto la ECO endorrectal como la RNM son insatisfactorias para reestadificar a los pacientes sometidos al tratamiento neoadyuvante y se correlacionan poco con los hallazgos operatorios [*Dis Colon Rectum* 48:722, 2005]. Los estudios recientes muestran que la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) puede ser útil para evaluar la respuesta patológica al tratamiento preoperatorio combinado [*J Nucl Med* 47:1241, 2006; *AJR Am J Roentgenol* 187:W202, 2006].

Consejo. Después del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT), el TNM de la estadificación quirúrgica debe ser precedido por la letra y. Por ejemplo, el paciente que presentaba un tumor de recto en el estadio clínico T3N0 (cT3NO) y que muestra respuesta patológica completa después del tratamiento neoadyuvante es descrito como ypCR.

TRATAMIENTO INICIAL

Consideraciones generales

La introducción de la resección total del mesorrecto claramente influenció los resultados observados en series recientes, convirtiendo al cirujano en un factor pronóstico de alta relevancia [*Br J Surg* 89:1142, 2002; *Ann Surg* 235:449,

2002; *Eur J Cancer* 44:1710, 2008]. Un estudio con 3,791 pacientes sometidos a estudios clínicos multicéntricos americanos clasificó a los pacientes en cuatro grupos de riesgo, de acuerdo con el porcentaje de supervivencia en 5 años: bajo (T1-T2N0), 90%; intermedio (T1-T2N1 y T3N0), 65 al 73%; moderadamente alto (T1-2N2, T3N1 y T4N0), 48 al 58%; y alto (T3N2, T4N+), 30 al 36% [*J Clin Oncol* 22:1785, 2004].

Tumores de riesgo bajo (T1-2N0)

Estadios clínicos 0 y I. Lesión bien o moderadamente diferenciada, SIN invasión vascular, linfática o perineural, SIN componente mucinoso y ausencia de *budding*.

Recomendación. **Recto bajo** – resección local transanal. El uso de tratamiento adyuvante en estos casos debe ser individualizado. Algunos grupos recomiendan la aplicación adyuvante de RT, combinada o no, con QT. **Recto medio y alto** – resección anterior baja con resección total del mesorrecto, buscando margen proximal de 5 cm y distal de 2 cm. En este caso, no existe necesidad de tratamiento adyuvante.

Nota. En pacientes con adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados, sin invasión vascular, linfática o perineural y sin componente mucinoso, se puede realizar la resección local transanal con seguridad, siempre que se alcancen márgenes negativas después de la

resección local [*Cancer* 73:2716, 1994; *World J Gastroenterol* 9:871, 2003]. El seguimiento es importante, ya que la incidencia de recurrencias locales, en este subgrupo, es cercana al 15% [*Dis Colon Rectum* 42:881, 1999]. Un estudio retrospectivo grande del ACOSOG, el cual evaluó 1,114 pacientes con tumores pT1-pT2, tratados exclusivamente con cirugía convencional o resección local y con seguimiento mediano de 8 años, mostró que la recurrencia local es de 14,3% para la resección local y del 8,5% para resección convencional. Entretanto, la morbilidad quirúrgica fue menor en las resección local (5,6 *versus* 14,6%, $P < 0,001$) [*Ann Surg* 245:726, 2007]. Un estudio retrospectivo del SEER *database*, el cual incluyó más de 1,100 pacientes, mostró que la supervivencia global (SG) y el control local de los

pacientes sometidos a la amputación o resección transanal + RT fue similar tanto para los pacientes con lesión T1 como T2N0. Los pacientes con lesión T1N0 presentan pronóstico bueno y pueden tratarse con resección exclusiva; en cambio los T2N0 muestran beneficiarse de la RT adyuvante [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4032, 2009]. El uso de ECO endorrectal puede auxiliar en la detección de hasta 1/3 de los casos de recurrencias asintomáticas no diagnosticadas por tacto rectal o exámenes proctológicos [*Dis Colon Rectum* 47:818, 2004]. Algunos grupos recomiendan el tratamiento adyuvante con RT exclusiva, o en combinación con QT, para los pacientes sometidos a la resección transanal amplia [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:313, 2000]. La experiencia del MSKCC mostró que la RT exclusiva neoadyuvante en

pacientes con tumor pT2 bajo puede aumentar la resecabilidad, con preservación del esfínter. Los índices de respuesta completa fueron del 15% y los de preservación esfinteriana, del 78% [*J Clin Oncol* 23:4905, 2005].

Estadios clínicos 0 y I. Lesión poco diferenciada o indiferenciada, o CON invasión vascular, linfática o perineural, o CON componente mucinoso o presencia de *budding*.

Recomendación. **Recto bajo** – considerar resección local transanal seguida de tratamiento adyuvante (ver *estadios II y III*). Al comienzo, evitar al máximo la amputación del recto. **Recto medio y alto** – resección anterior baja con resección total del mesorrecto, buscando

margen proximal de 5 cm y distal de 2 cm. En este caso, no hay necesidad de tratamiento adyuvante.

Nota. Las técnicas más antiguas de resección ofrecen un peor pronóstico debido al mayor índice de margen positiva y perforación del tumor [*J Clin Oncol* 23:9257, 2005]. Excepto la amputación del recto, las opciones quirúrgicas exclusivas como la resección local transanal, fulguración y abrasión con láser, tienen resultados inferiores en relación al control local. La presencia de *budding*, definido como un pequeño aglomerado de células indiferenciadas en el límite invasivo del tumor, proporciona un peor pronóstico [*Dis Colon Rectum* 36:627, 1993; *Dis Colon Rectum* 45:628, 2002; *Hepatogastroenterology* 50:388, 2003;

Anticancer Res 25:1269, 2005].

Estadios II y III (T3N0 o T1-4N1-2)

Recomendación. Tratamiento neoadyuvante seguido, después de 6 a 8 semanas, de resección anterior baja con resección total del mesorrecto. La margen de resección distal ideal debe ser de por lo menos 2 cm, siendo 1 cm lo mínimo aceptable. Es preferible la preservación del esfínter anal, siempre que sea posible. El tratamiento neoadyuvante consiste de RT (4,500 cGy + *boost* de 540 cGy) combinada a la QT. Recomendamos **capecitabina**, 1,650 mg/m²/día VO, en dos veces, 5 días por semana, todos los días de RT, o **UFT**, 300

mg/m²/día VO, y **leucovorina**, 90 mg/día VO, ambos en tres veces, durante 5 días por semana, concomitante a todas las dosis de RT. Otras opciones incluyen **5-FU**, 225 mg/m² IV, en infusión continua, concomitantemente todas las 5 semanas de RT, o **leucovorina**, 20 mg/m² IV, seguida de **5-FU**, 350 mg/m²/día IV en *bolus*, por 5 días, en la semana 1 y en la semana 5 de RT. Considerar el tratamiento quimioterapéutico adyuvante (por 4 meses) después de la cirugía definitiva. En nuestro servicio, en los pacientes que después del tratamiento neoadyuvante muestran ganglios linfáticos positivos en el espécimen quirúrgico (ypN+), recomendamos el uso de QT adyuvante con **mFOLFOX6** o **XELOX** (por extrapolación del cáncer de

colon). En los casos restantes, recomendamos QT con una fluoropirimidina solamente (ver *esquema en Colon*).

Nota. El riesgo de recurrencia local está relacionado al TNM del tumor: T1-2N0 – riesgo < 10%; T3N0 – riesgo entre 15 y 35%; qqTN1-2 – riesgo entre 45 y 65%. Un aspecto fundamental en el tratamiento adecuado del cáncer de recto es la cirugía con resección total del mesorrecto, cuyo índice de recurrencia local es inferior al de la cirugía convencional (5 a 10% en el estadio II). Los resultados de esa técnica, a su vez, son altamente dependientes de la experiencia del cirujano [*J Surg Oncol* 74:21, 2000; *Ann Surg* 248:675, 2008]. La presencia de invasión linfovascular y CEA

aumentados muestra ser un factor independiente para el mayor índice de recurrencia (*P* = 0,006 y *P* = 0,004, respectivamente) [*J Clin Oncol* 24:4078, 2006]. También existe una asociación entre la presencia de margen lateral de la resección libre de tumor (> 1 mm) y el riesgo de recurrencia local. A partir del consenso del *National Institute of Health* (NIH), de 1990, el tratamiento combinado pasó a ser recomendado para todos los pacientes en los estadios II y III [*JAMA* 264:1444, 1990]. Un estudio aleatorizado alemán, con 823 pacientes con lesiones T3-4 o N+, evaluó la RT (50,4 Gy) combinada al **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IVIC, por 5 días, en la primera y en la quinta semanas de la RT, aplicada en el preoperatorio o en el postoperatorio. El tratamiento preoperatorio mostró una reducción en la recurrencia local (6 *versus* 13%, *P* =

0,006), menor tasa de toxicidad aguda de grados 3 y 4 (27 *versus* 40%, *P* = 0,001) y tardía (14 *versus* 24%, *P* =0,01) y aumento de las probabilidades de preservación del esfínter anal (39 *versus* 19%, *P* = 0,004). No existió diferencia de supervivencia entre los grupos [*N Engl J Med* 351:1731, 2004]. A pesar de las ventajas documentadas en el estudio alemán, no existe un consenso en relación a las necesidades de tratamiento neoadyuvante para los pacientes T3N0 en la etapa de la resección del mesorrecto. La desventaja es que una porción de los pacientes que no necesitan de tratamiento termina recibiendo QT y RT neoadyuvantes. Por ejemplo, en el estudio alemán ya citado, 18% de los pacientes estadiados como T3N0 en el preoperatorio y aleatorizados para cirugía inmediata (seguida de QT y RT adyuvantes)

presentaron estadio patológico pT1 o pT2. En contrapartida, un análisis retrospectivo de otra serie que incluyó 188 pacientes en estadio T3N0 por ECO endorrectal y RNM reveló que el 22% de ellos presentaban ganglios linfáticos positivos en la pieza quirúrgica después del tratamiento combinado [*J Clin Oncol* 26:368, 2008]. Por lo tanto, recomendamos tratamiento preoperatorio para los pacientes T3N0 siempre que no se pueda seleccionar a los pacientes potencialmente subtratados [*J Clin Oncol* 26:368, 2008]. La respuesta al tratamiento neoadyuvante está asociada a una reducción del riesgo relativo de mortalidad y de recurrencia local cuando se observa una respuesta patológica en > 95% de la lesión inicial [*Ann Surg* 241:829, 2005; *Ann Surg Oncol* 13:1047, 2006; *J Clin Oncol*

23:8688, 2005; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:99, 2008]. A similitud del cáncer de mama tratado con QT neoadyuvante, el TNM post tratamiento neoadyuvante es el factor pronóstico más importante en la supervivencia libre de enfermedad [*J Clin Oncol* 23:8688, 2005]. La SG excede 95% en 5 años para los pacientes con respuesta patológica completa [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:665, 2005; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:99, 2008]. Es importante destacar que la recomendación actual todavía es la cirugía, inclusive para pacientes con respuesta clínica completa después del tratamiento neoadyuvante [*Dis Colon Rectum* 51:10, 2008]. En relación al tratamiento neoadyuvante, la combinación de RT y QT es superior a la RT o QT exclusivas para el control local, así como en la supervivencia por causa

específica [*J Clin Oncol* 26:3687, 2008]. En cuanto a la sustitución neoadyuvante del **5-FU** por la **capecitabina**, un estudio aleatorizado alemán, el cual incluyó 401 paciente comparó **capecitabina** (1,650 mg/m²/día) *versus* **5-FU** (225 mg/m²/día) asociada a la RT neoadyuvante. La **capecitabina** mostró una tendencia a mayor tasa de reducción de la estadificación (52 *versus* 39%, *P* = 0,16) con menor índice de neutropenia (25 *versus* 35%, *P* = 0,04), aunque con mayor tasa de síndrome mano-pie [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 4014, 2009]. Estudios preliminares de combinaciones que contienen **oxaliplatino** y **5-FU** muestran aumentar el índice de reducción de estadificación [*J Clin Oncol* 19:2433, 2001]. Entretanto, dos estudios de fase III (con el mismo

diseño), ACCORD y STAR, totalizando 1,339 aleatorizados, no confirmaron esos hallazgos. En el estudio ACCORD, 589 pacientes recibieron RT externa por 5 semanas (45 Gy) combinada a **capecitabina** (1,600 mg/m²/día) o **CAPOX** (50 Gy). A pesar de la mayor incidencia de toxicidad de grados 3 y 4 en el brazo del **CAPOX** (25 *versus* 11%, $P < 0,001$), la tasa de resecabilidad con preservación esfinteriana (78 *versus* 75%) y la tasa de respuesta patológica completa (19 *versus* 14%, $P = 0,11$) no fueron significativamente diferentes entre los brazos del estudio [*J Clin Oncol* 27:LBA4007, 2009]. En el estudio STAR, 747 pacientes recibieron RT externa por 5 semanas (50,4 Gy) combinada a **5-FU** IC (225 mg/m²/día) o **5-FU** IC + **oxaliplatino**, 60 mg/m²/semanal, por 6 semanas. Se observó mayor incidencia de toxicidad de grados 3 y 4 en el brazo

del **5-FU**/**oxaliplatino** (24 *versus* 8%, *P* < 0,001), igual tasa de resecabilidad con preservación esfínteriana (73 *versus* 72%) e índice de respuesta patológica completa idéntico en los dos brazos (16%). Existió, sin embargo, reducción en la presencia de metástasis a distancia en el intraoperatorio favoreciendo al brazo que contiene **oxaliplatino** (*P* = 0,014) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* CRA4008, 2009]. Aún no existen datos disponibles acerca de la supervivencia libre de recurrencia y SG en los dos estudios. Aunque en la mayoría de los estudios que evaluaron la función del tratamiento neoadyuvante con QT y RT, los pacientes que recibieron QT adyuvante después de la cirugía definitiva, continúa siendo un tema de debate intenso. Un estudio europeo aleatorizado, con cuatro brazos, que

incluyó 1,011 pacientes con lesiones T3qqN o T4N0, evaluó la RT (45 Gy) preoperatoria combinada o no a **5-FU**, 350 mg/m²/día, más **leucovorina**, 20 mg/m²/día IV en *bolus*, por 5 días, en la primera y en la quinta semana de RT, seguido por el mismo régimen de QT por 4 ciclos en el postoperatorio u observación. El tratamiento combinado preoperatorio presentó mayor índice de reducción tumoral ($P < 0,001$) y reducción de la estadificación ($P < 0,001$) al compararlo a la RT exclusiva. Los índices de resecabilidad (95,4%) y preservación del esfínter (50,5 *versus* 52,8%, $P = 0,47$) fueron similares en los dos brazos, a costo de mayor toxicidad de grado 3 en el brazo combinado (13,9 *versus* 7,4%, $P < 0,001$). No existió diferencia de la SG en los cuatro brazos, independientemente de la aplicación o no de QT combinada o adyuvante [*N*

Engl J Med 355:1114, 2006]. Asimismo, se observó una tendencia a favor de la QT adyuvante en la supervivencia libre de la enfermedad en 5 años (58 *versus* 52%, HR=0,87, IC de 95%: 0,72-1,04, *P* = 0,13) y SG (67 *versus* 63%, HR=0,85, IC de 95%: 0,68-1,04, *P* = 0,12) en favor de la adyuvancia. Es importante destacar que el estudio mostró un número pequeño de pacientes por brazo, disminuyendo así su poder estadístico, y la dosis de la QT adyuvante con **5-FU**, 350 mg/m²/día más **leucovorina**, 20 mg/m²/día IV en *bolus* por 5 días, por 4 ciclos, puede ser considerada inferior a los esquemas que contienen **oxaliplatino** (ver *capítulo 10. Colon*). Algunos estudios retrospectivos muestran que el uso de QT adyuvante proporciona beneficio en la SG [*Am J Clin Oncol* 24:107, 2001; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:S297, 2004].

La función concreta de la QT en los pacientes tratados con QT más RT neoadyuvante será respondido, de modo definitivo, por el estudio inglés CHRONICLE, en el cual, después del tratamiento neoadyuvante con **5-FU**, RT y cirugía, los pacientes son aleatorizados para **XELOX** adyuvante *versus* observación [*Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19:327, 2007].

Consejo. Cuando se desea preservar el esfínter anal, es importante evaluar su función durante la planificación terapéutica, pues la aplicación del tratamiento combinado puede conducir a un deterioro significativo de esa función [*Arch Surg* 138:257, 2003]. El análisis minucioso de la pieza quirúrgica, después de la resección completa del mesorrecto, es

fundamental para evaluar la calidad técnica de la resección, teniendo también importancia pronóstica en la decisión terapéutica. Como opción para los pacientes con sospecha de deficiencia dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), recomendamos la RT con 4,500 cGy + 540 cGy y **raltitrexed**, 2,6 mg/m² IV, durante 15 min., cada 3 semanas, durante y después de RT, por 6 meses [*Ann Oncol* 11:1023, 2000].

Estadio IV

Recomendación. En pacientes con metastásis sincrónicas resecables o potencialmente resecable, recomendamos inicialmente el tratamiento sistémico (ver *capítulo 10. Colon*, ítem *Enfermedad*

metastásica resecable o potencialmente resecable), seguido de RT más QT para el recto (ver *Estadios II y III [T3N0 o T1-4N1-2]*). Cuando es posible, considerar cirugía para la enfermedad metastásica y para el recto. En los pacientes incurables, considerar tratamiento con control pélvico (radio terapéutico y/o quirúrgico) asociado al tratamiento sistémico. En los pacientes en los que la cirugía implica la amputación del recto, considerar el tratamiento exclusivo con RT combinada a la QT para aumentar el control pélvico. En los pacientes seleccionados, el tratamiento sistémico como modalidad única es recomendado, principalmente cuando el volumen de la enfermedad metastásica es importante.

Nota. No existen directrices estándar para los pacientes con cáncer de recto que se presentan con metástasis a distancia. Juzgamos de gran importancia el control de la enfermedad pélvica en lo que concierne a la calidad de vida de los pacientes sintomáticos. Nuestra recomendación se basa en el sentido común y experiencia personal de los autores.

TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA LOCAL

Recomendación. Resección quirúrgica agresiva combinada a la RT intraoperatoria, cuando sea posible. Recomendamos el uso de QT neoadyuvante agresiva (usando los mismos esquemas del cáncer de colon metastásico y de acuerdo con el

estado del KRAS), seguido de cirugía. La RT puede ser combinada a la neoadyuvancia en los pacientes que no recibieron dosis máximas de RT pélvica anteriormente (ver *Estadios II y III. Tumores de riesgo alto y moderadamente alto*).

Nota. Cerca de 10% de los pacientes presentan recurrencia local del tumor de recto después del tratamiento de cura inicial. Este cuadro, si no es controlado, en general evoluciona hacia una condición clínica de difícil manejo y asociado a una mayor morbilidad (dolor, secreción fétida e infección recurrente). El diagnóstico precoz es importante. La biopsia guiada por ECO endorrectal, el examen de PET-TC, la TC helicoidal y la RNM pueden auxiliar en el diagnóstico de los casos sospechosos

de recurrencia local [*Surgery* 129:164, 2001; *Radiology* 182:549, 1992; *Int J Oncol* 20:691, 2002]. En pacientes seleccionados, el manejo quirúrgico agresivo puede proporcionar, más allá de la mejora de los síntomas, un posible aumento de supervivencia [*Dis Colon Rectum* 40:150, 1997]. La recurrencia pélvica aislada es una entidad potencialmente curable con cirugía solamente; entretanto, esa cura es baja, del orden de apenas 20 a 36% en 5 años [*J Clin Oncol* 21:3623, 2003; *Ann Oncol* 16:756, 2005]. La RT intraoperatoria puede ayudar en el control local [*Ann Surg* 223:177, 1996]. La RT como tratamiento exclusivo de la recurrencia local proporciona control local y de síntomas apenas por un período limitado [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:427, 1998]. Como el riesgo de metástasis a distancia es elevado,

recomendamos QT neoadyuvante similar a la usada en el estadio IV de colon (con o sin RT) con el objetivo de seleccionar mejor los pacientes que deben recibir tratamiento quirúrgico agresivo.

SEGUIMIENTO

Ver *Capítulo 10. Colon*, ítem *Seguimiento recomendado*, con la adición de proctoscopía en las visitas de rutina al cirujano.

10 . Colon

Actualizado el 15/09/09, después de ASCO 2009

Frederico P. Costa, Caio Rocha Lima y Antonio C. Buzaid

C18

ESTADIFICACIÓN

TX: tumor no evaluable; **Tis**: carcinoma *in situ*; **T1**: tumor que infiltra la submucosa; **T2**: tumor que infiltra la muscular propia; **T3**: tumor que infiltra hasta la subserosa o grasa pericolorrectal; **T4**: tumor que invade otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral. **N0**: sin metástasis

ganglionares; **N1**: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales; **N2**: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales. **M0**: sin metástasis a distancia; **M1**: metástasis a distancia.

Clasificación (TNM)

La estadificación de la neoplasia colónica es quirúrgica y define los grupos pronósticos [*AJCC* 2002; *J Natl Cancer Inst* 96:1420, 2004]:

Estadio 0 – pTispN0M0, supervivencia del 100% en 5 años.

Estadio I – pT1-2pN0M0, supervivencia del 93,2% en 5 años.

Estadio IIa – pT3pN0M0, supervivencia

del 84,7% en 5 años.

Estadio IIb – pT4pN0M0, supervivencia del 72,2% en 5 años.

Estadio IIIa – pT1-2pN1M0, supervivencia del 83,4% en 5 años.

Estadio IIIb – pT3-4pN1M0, supervivencia del 64,1% en 5 años.

Estadio IIIc – qqTpN2M0, supervivencia del 44,3% en 5 años.

Estadio IV – qqTqqNM1, supervivencia del 8,1% en 5 años.

Consejo. La estadificación de la neoplasia colónica inicial es quirúrgica, y el número de ganglios linfáticos

analizados por el patólogo es un factor pronóstico importante. En los pacientes con ganglios linfáticos negativos deben evaluarse, como mínimo, 12 ganglios linfáticos [*J Clin Oncol* 21:2912, 2003; *Ann Surg Oncol* 16:3080, 2009].

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Tacto rectal, colonoscopía, rayos X del tórax, tomografía computarizada (TC) de abdomen total y pelvis, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica (DHL) y antígeno carcinoembrionario (CEA). Considerar el uso de TC del tórax y de tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) en la estadificación preoperatoria de los pacientes con metástasis

potencialmente resecables.

Nota. Al compararlo con otros métodos de imágenes, el examen por PET-TC es particularmente útil en la detección de lesiones extrahepáticas en los pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables [*J Natl Compr Canc Netw 5* (*Suppl* 1):S1, 2007]. La ecografía (ECO) intraoperatoria aumenta la detección de metástasis hepáticas no sospechosas en pacientes con tumores localmente avanzados [*Arch Surg* 129:431, 1994].

Consejo. En los pacientes operados con carácter de urgencia o con lesiones suboclusivas, es importante realizar una colonoscopía completa en el postoperatorio, para descartar la presencia de tumores o pólipos

sincrónicos [*J Clin Oncol* 18:3586, 2000]. En pacientes con contraindicaciones para recibir contraste yodado, puede ser utilizada la resonancia nuclear magnética en lugar de la TC.

TRATAMIENTO

Estadios 0 y I

Recomendación. Resección quirúrgica oncológica exclusiva.

Nota. La probabilidad de cura de esos pacientes es del orden del 90%, y no existe indicación de tratamiento adyuvante.

Estadio II

Recomendación. Resección quirúrgica oncológica, con extracción apropiada de los ganglios linfáticos, seguida de discusión acerca de la quimioterapia (QT) adyuvante, de acuerdo a la estratificación del riesgo. Los pacientes sin factores de riesgo y con inestabilidad de microsatélites de alta frecuencia (MSI-H) presentan riesgo bajo de recurrencia y no recomendamos la QT adyuvante. Los pacientes con factores de riesgo (como tumores primarios perforados u obstruidos, con células en anillo de sello, aneuploides, levemente diferenciadas, con invasión linfovascular o perineural, o con supresión del cromosoma 18q, así como en los casos con menos de 12 ganglios linfáticos regionales analizados en el espécimen quirúrgico o CEA elevado prequirúrgico) deben

ser considerados para QT adyuvante por 6 meses. Recomendamos el uso de fluoropirimidinas oral: **capecitabina** en la dosis de 2,000 mg/m² VO, en 2 veces, del D1 al D14, cada 3 semanas, por 8 ciclos, o **UFT**, 300 mg/m²/día, dividido en 3 veces + **leucovorina** (**LV**), 90 mg/día, del D1 al D28, cada 5 semanas, por 5 ciclos. El régimen *Roswell Park* – **LV**, 500 mg/m² IV, durante 2 h, seguido de **5-FU**, 500 mg/m² IV, 1 hora después del inicio de la **LV**, 1 vez/semana, por 6 semanas, cada 8 semanas, por 3 ciclos – es una opción para los pacientes que no son candidatos a la terapia oral. La inclusión de **oxaliplatino** en el tratamiento adyuvante no es rutinariamente recomendada en los pacientes en el estadio II.

Nota. El tratamiento adyuvante proporciona beneficio en la reducción de recurrencia en los 2 primeros años de seguimiento, mostrando un aumento de la supervivencia global (SG) [*J Clin Oncol* 25:4569, 2007; *J Clin Oncol* 27:872, 2009]. La actualización de un metaanálisis con 37 estudios, el cual evaluó 20,317 pacientes, mostró una reducción relativa del riesgo de muerte del 14% con **5-FU/LV** sistémico en pacientes en el estadio II [*J Clin Oncol* 22:3395, 2004]. Los resultados del estudio QUASAR de QT adyuvante, basada en **5-FU**, involucrando 3,229 pacientes en el estadio II, confirman los datos del metaanálisis [*Lancet* 370:2020, 2007]. Después de un seguimiento mediano de 4,5 años, ese estudio mostró reducción relativa del riesgo de recurrencia de 22% (HR= 0,78, IC de 95%: 0,67-0,91, *P* = 0,001)

y del 18% de riesgo de muerte (HR= 0,82, IC de 95%: 0,7-0,95, *P* = 0,008). En términos absolutos, la tasa de recurrencia fue del 22,2 *versus* 26,2%, y la SG, del 80,3% *versus* 77,4% en 5 años, en los pacientes tratados *versus* los observados. La MSI-H se observa en cerca del 10 al 15% de los pacientes y es un marcador de mejor pronóstico [*J Clin Oncol* 23:609, 2005]. Por lo tanto, los pacientes en el estadio II, con MSI-H y sin otros factores de riesgo, muestran no beneficiarse de la QT adyuvante [*N Engl J Med* 349:247, 2003]. Los criterios de riesgo alto para el estadio II son: tumores primarios perforados u obstruidos, tumores con células en anillo de sello, aneuploides, levemente diferenciados, invasión linfovascular o perineural, delección del cromosoma 18q y aquellos casos con menos de 12 ganglios linfáticos regionales analizados

en el espécimen quirúrgico [*Ann Surg* 235:458, 2002; *J Clin Oncol* 21:2912, 2003]. Algunas series identificaron el CEA preoperatorio elevado como factor de riesgo alto [*Dis Colon Rectum* 51:503, 2008; *World J Surg* 23:721, 1999; *American Surgeon* 60:528, 1994]. Como alternativas orales, fueron publicados los resultados del estudio X-ACT, con 1,987 pacientes en el estadio III aleatorizados entre **capecitabina**, 2,500 mg/m²/día VO, por 14 días, cada 3 semanas, o **5-FU/LV** (régimen de la *Mayo Clinic*), ambos por 24 semanas. Después de 3,8 años de seguimiento mediano, se observó una fuerte tendencia de mejor supervivencia libre de progresión y SG (*P* = 0,052 y *P* = 0,076, respectivamente) y menor tasa de recurrencias a favor de la **capecitabina** (*P* = 0,04) [*N Engl J Med*

352:2696, 2005]. El estudio del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol* C-06 (NSABP C-06), con 1,608 pacientes en los estadios II y III, aleatorizados entre **UFT**, 300 mg/m²/día, divididos en 3 veces + **LV**, 90 mg/día, *versus* **5-FU**/**LV** (régimen del *Roswell Park*), mostró, después de 62,3 meses de seguimiento mediano, un beneficio similar para los dos regímenes en la supervivencia libre de progresión y SG [*J Clin Oncol* 24:2059, 2006]. Considerándose las ventajas de un medicamento oral y su reducción de recurrencia tumoral, preferimos la **capecitabina** o el **UFT** + **LV** en el tratamiento adyuvante de los pacientes en el estadio II. Aunque estándar y costo-efectivo en los pacientes en el estadio III [*Cancer* 109:1082, 2007], el uso de **oxaliplatino** en el estadio II no proporciona beneficio de SG. El estudio

MOSAIC (ver *Estadio III*, a continuación) mostró que la probabilidad de SG en 6 años en los pacientes en estadio II tratados con **FOLFOX4** o **5-FU/LV** es idéntica (86,8%, HR=1,0, IC de 95%: 0,7-1,41, *P* = 0,986) [*J Clin Oncol* 27:3109, 2009]. Inclusive en el análisis exploratorio del estudio MOSAIC en pacientes en el estadio II de riesgo alto, la SG en 6 años mostró una reducción del 1,7 % en el riesgo de muerte (85 y 83,3%, HR=0,91, IC de 95%: 0,61-1,36, *P* = 0,648). La actualización del estudio NSABP-C07 mostró que la probabilidad de supervivencia libre de progresión en 4,5 años en los pacientes en estadio II tratados con **FLOX** o **5-FU/LV** fue del 84,2 y 81% respectivamente, mostrando una reducción del riesgo absoluto de recurrencias de 3,2%, no estadísticamente significativa [*J Clin Oncol* 25:2198, 2007].

Consejo. La **capecitabina** y el **UFT** pueden provocar grandes aumentos de INR en pacientes anticoagulados con **varfarina**, pudiendo causar serios sangrados [*J Clin Oncol* 23:4719, 2005]. En esos casos, recomendamos el uso de **heparina** de bajo peso molecular. Sospeche de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) cuando la toxicidad observada con el uso de **5-FU**, **UFT**, o **capecitabina** es grave (alopecia, neumonitis, mucositis, neutropenia y diarrea). Esos pacientes NO podrán ser retratados con **5-FU**, **UFT**, o **capecitabina**, debido al riesgo alto de letalidad [*Clin Cancer Res* 7:1149, 2001]. En el tratamiento de diarrea de grados 3 y 4, usar **loperamida**, dosis inicial de 4 mg VO, seguida de 2 mg cada 2 h, hasta la resolución [*J Clin Oncol* 22:2918, 2004]. Si la diarrea persiste, iniciar una

quinolona VO, seguida de **octreótida**, 100 mcg SC, 3 veces/día, hasta la resolución [*J Clin Oncol* 11:148, 1993; *J Clin Oncol* 22:2918, 2004].

Estadio III

Recomendación. Resección quirúrgica oncológica, con extracción en bloque de los ganglios linfáticos hasta el origen del vaso que nutre el tumor, seguido de QT adyuvante, por 6 meses. Recomendamos **mFOLFOX6**, que consiste en **oxaliplatino**, 85 mg/m² IV, durante 2 horas, en el D1, **LV**, 400 mg/m² IV, en el D1 (conjuntamente con el **oxaliplatino**), y **5-FU**, 400 mg/m² IV *bolus* (inmediatamente después de **LV**), seguido de **5-FU**, 2,400 mg/m² IV, en infusión continua, por 46 h, en

el D1, cada 2 semanas, por 12 ciclos. Otras opciones aceptables incluyen **FOLFOX4**, **FLOX** (**oxaliplatino**, 85 mg/m², en las semanas 1, 3 y 5, cada 8 semanas, combinado con **5-FU**, 500 mg/m², y **LV**, 500 mg/m² IV en *bolus*, semanalmente, por 6 semanas, cada 8 semanas, por 3 ciclos) o **XELOX** (**capecitabina**, 2,000 mg/m²/día, dividido en 2 veces, cada 12 h, por 14 días, y **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en el D1, repetidas cada 3 semanas, por 8 ciclos). Los regímenes monoterapéuticos (ver *Estadio II*) pueden considerarse en situaciones especiales como en pacientes con comorbilidades.

Nota. El estudio MOSAIC, con 2,200 pacientes en los estadios II y III, comparó **FOLFOX4** con **5-FU**/**LV** (**5-FU**

/**LV** infusional por 48 horas) en la adyuvancia [*N Engl J Med* 350:2343, 2004] y mostró que la probabilidad de SG en 6 años, en los pacientes en el estadio III tratados con **FOLFOX4** o **5-FU**/**LV**, fue de 72,9 y 68,7 %, respectivamente [HR=0,8, IC del 95%: 0,65-0,97, *P* = 0,023], representando un beneficio absoluto en la SG de 4,6% [*J Clin Oncol* 27:3109, 2009]. La neutropenia de grados 3 y 4 fue de 41%, conduciendo a los grupos cooperativos americanos a adoptar el esquema **mFOLFOX6**, que evita el *bolus* de **5-FU** y **LV** en el D2, como régimen estándar en sus estudios. Un segundo estudio, NSABP C-07, con 2,407 pacientes en los estadios II (28,8%) y III (71,2%), confirmó los resultados del estudio MOSAIC. En ese estudio, la dosis de **oxaliplatino** correspondió a 75% de la dosis total

acumulada en el estudio MOSAIC, y se utilizó un régimen con **5-FU** en *bolus* (esquema **FLOX**). En la actualización más reciente, la probabilidad de supervivencia libre de progresión en 4,5 años en los pacientes en el estadio III tratados con **FLOX** o **5-FU**/**LV** fue de 68,9 y 61,1%, respectivamente, mostrando una reducción del riesgo absoluto de recurrencia de 7,8% [*J Clin Oncol* 25:2198, 2007]. El índice de mortalidad observado en el esquema **FLOX** en la adyuvancia fue de 1,2% (similar al **5-FU**/**LV**), y la toxicidad global de grados 3 y 4 fue del 50% (principalmente diarrea). En un análisis de 3 años, el esquema **XELOX** presenta beneficio en la reducción de recurrencia (HR=0,8; *P* = 0,0045) similar a los esquemas **FOLFOX** y **FLOX** [*Eur J Cancer* 7:LBA *abstr* 5, 2009]. En contraste a los estudios con

oxaliplatino, los estudios que evaluaron el uso de **irinotecán** en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon en el estadio III fueron todos negativos [*J Clin Oncol* 25:3456, 2007; *J Clin Oncol* 27:3117, 2009; *Ann Oncol* 20:674, 2009]. Aunque se muestre un beneficio en la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con MSI-H tratados con **irinotecán** (HR=0,76, IC de 95%: 0,64-0,88, *P* = 0,07), el consenso es que el uso del **irinotecán** está contraindicado en el tratamiento adyuvante [*J Clin Oncol* 27:1814, 2009]. El **bevacizumab** tampoco es recomendado en el tratamiento adyuvante de colon. El estudio NSABP C-08, que aleatorizó pacientes en los estadios II y III para **mFOLFOX6** o **mFOLFOX6** + **bevacizumab**, no mostró diferencia en la supervivencia

libre de progresión en 3 años (75,5 y 77,4%, respectivamente, HR=0,89, IC de 95%: 0,76-1,04, *P* = 0,15) [*J Clin Oncol* 27:LBA4, 2009]. El uso de **cetuximab** en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon con KRAS sin mutaciones está siendo estudiado. Los pacientes adultos mayores obtienen el mismo beneficio relativo de la QT adyuvante con fluoropirimidinas [*N Engl J Med* 345:1091, 2001], aunque la duración del tratamiento debe ser superior a 5 meses para obtener un beneficio en la reducción de la mortalidad [*J Clin Oncol* 24:2368, 2006]. El impacto de los regímenes que contenían **oxaliplatino** en el tratamiento adyuvante en pacientes con más de 70 años ha mostrado resultados contradictorios. Aunque un análisis que evaluó los datos de *ACCENT database* con **oxaliplatino**

regímenes que contienen no han mostrado ningún aumento en este subgrupo de pacientes [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 4010, 2009], un estudio de evaluación **XELOX** en el tratamiento adyuvante mostró beneficios en supervivência libre de enfermedad independientemente de la edad [*GI ASCO abstr* 284 de 2010].

Consejo. Los pacientes en estadio III forman un grupo heterogéneo, y un análisis retrospectivo de 20,702 de esos pacientes mostró que el número total de ganglios linfáticos evaluados es un factor pronóstico independiente del número de ganglios linfáticos positivos [*J Clin Oncol* 24:3570, 2006]. Aunque inicialmente fue asociada a una reducción en las tasas de respuesta en un análisis preliminar, la infusión de

gluconato de calcio y de **sulfato de magnesio**, pre y post infusión de **oxaliplatino**, promovió la reducción de a neuropatía, sin alterar las tasas de respuesta, progresión de enfermedad o SG después del análisis final de los datos, siendo nuevamente recomendada [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 4009, 2008; *J Clin Oncol* 26:*abstr* 4010, 2008]. En los pacientes tratados con el esquema **FOLFOX** y que reciben **varfarina**, se debe monitorear el tiempo de protrombina, pues en aproximadamente un tercio de los casos existe elevación de RNI [*J Clin Oncol* 21:736, 2003].

Estadio IV

Consideraciones Generales

Varios factores influyen el resultado del tratamiento de pacientes en estadio IV. En los pacientes con enfermedad crónica, el tratamiento sistémico exclusivo, es decir, sin resección del tumor primario, es seguro cuando no hay señales de obstrucción o sangrado [*J Clin Oncol* 27:3379, 2009]. Entretanto, en los pacientes en que se considera la resección de las lesiones metastásicas, la resección con intención de cura del tumor primario es imprescindible [*Ann Surg Oncol* 16:361, 2009]. La resecabilidad de metástasis es un factor asociado a beneficios significativos en la supervivencia y debe ser considerada en la elección de la estrategia terapéutica en pacientes en el estadio IV. Aunque se observe un aumento real en la supervivencia de los pacientes seleccionados sometidos a la resección hepática (supervivencia del

orden del 60% en 5 años), el índice de recurrencias puede llegar al 80% de los pacientes [*J Clin Oncol* 2009, no prelo; *Ann Surg* 240:644, 2004]. Otros factores que deben influenciar la elección del tratamiento del paciente son: el índice de desempeño, la presencia de comorbilidades y, más recientemente, el estado del KRAS en el tumor. Cerca del 40% de los pacientes presentan tumores con mutaciones de KRAS, lo que conduce a una resistencia total a tratamientos dirigidos a la vía del EGFR, incluyendo el **cetuximab** y el **panitumumab**, los cuales permanecen, por lo tanto, restringidos a pacientes con tumores que expresan KRAS salvaje [*J Clin Oncol* 26:374, 2008]. Por otro lado, ese grupo de pacientes presenta mayor supervivencia libre de progresión con esquemas basados en **oxaliplatino**

(ver *Enfermedad irresecable: KRAS mutado*).

Enfermedad irresecable: KRAS salvaje (sin posibilidad de cirugía curativa)

Recomendación. Recomendamos tratamiento con **cetuximab** o **bevacizumab** en combinación con **mFOLFOX6** o **FOLFIRI**. Entretanto, en pacientes que necesitan de respuesta objetiva, recomendamos los esquemas que contienen **cetuximab** por el mayor potencial de tasa de respuesta. El esquema **FOLFIRI** consiste en **irinotecán**, 180 mg/m² IV, durante 90 min., seguido de **LV**, 200 mg/m² IV, durante 2 h, con **irinotecán**, seguido por **5-FU**, 400 mg/m² IV *bolus*, seguido por **5-FU**,

2,400 mg/m² IV, en infusión continua, por 46 h, cada 2 semanas; y el esquema **mFOLFOX6** consiste en **oxaliplatino**, 85 mg/m² IV, durante 2 h, en el D1, **LV**, 400 mg/m² IV, durante 2 h (junto con el **oxaliplatino** en el D1), y **5-FU**, 400 mg/m² IV *bolus* (inmediatamente después de **LV**), seguido de **5-FU**, 2,400 mg/m² IV, en infusión continua, por 46 h, en el D1, cada 2 semanas. El **cetuximab** debe ser administrado con una dosis de ataque de 400 mg/m² IV, seguido por 250 mg/m² IV semanal. La dosis de **bevacizumab** es de 5 mg/kg IV cada 2 semanas. En caso la bomba de infusión no esté disponible, considerar el régimen **XELOX** (**capecitabina**, 2,000 mg/m²/día, divididos en 2 veces, cada 12 h, por 14 días, y **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en el D1, repetidas cada 3 semanas), por lo

tanto evitar esa combinación con **cetuximab**. En pacientes en los cuales el uso de bomba de infusión o de **capecitabina** no es posible, considerar el uso de **5-FU** en *bolus* combinado con **oxaliplatino**, **Nordic FLOX** (**oxalipatino**, 85 mg/m² IV, durante 2 h, en el D1, **5-FU**, 500 mg/m² IV en *bolus*, + **LV**, 60 mg/m² IV en *bolus*, en los D1 y D2, cada 2 semanas). Los pacientes deben ser tratados hasta la máxima respuesta o toxicidad. En este punto, recomendamos la continuación de la fluoropirimidina con el anticuerpo monoclonal durante la suspensión temporaria del **oxaliplatino** o del **irinotecán**.

Nota. El estudio N9741, que evaluó tres combinaciones quimioterapéuticas,

FOLFOX4, **IFL** e **IROX** (**oxaliplatino** e **irinotecán**), mostró aumento de respuesta para **FOLFOX4** (45 *versus* 31 *versus* 35%, respectivamente) y del tiempo libre de progresión en comparación con **IFL** (8,7 *versus* 6,9 meses, *P* = 0,0014). En relación a la supervivencia, el **FOLFOX4** fue significativamente superior al **IFL** (19,5 *versus* 15 meses, *P* = 0,0001) [*J Clin Oncol* 22:23, 2004]. El esquema **mFOLFOX6** es más conveniente al paciente, pues no existe necesidad de *bolus* de **5-FU** en el D2 [*J Clin Oncol* 24:394, 2006]. El régimen combinado **capecitabina** e **oxaliplatino**, que no exige el uso de bomba de infusión, presenta resultados muy similares a los obtenidos con el uso de **FOLFOX** [*J Clin Oncol* 26:2006, 2008]. Dos estudios aleatorizados de fase II conducidos por el grupo GERCOR evaluaron la

estrategia de la suspensión temporaria de la QT. El OPTIMOX1, con 620 pacientes tratados con **FOLFOX4** continuamente *versus* **FOLFOX7** por 6 ciclos, seguido de **5-FU**/**LV**, por 12 ciclos o hasta la progresión, mostró que la suspensión del **oxaliplatino** no impactó la SG [*J Clin Oncol* 24:394, 2006]. El estudio OPTIMOX2 mostró que la discontinuidad completa de la QT (**oxaliplatino** y **5-FU**/**LV**) fue asociada a una fuerte tendencia a menor SG, al compararla a la suspensión apenas del **oxaliplatino**, manteniéndose el **5-FU**/**LV** [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 4013, 2007]. Por esa razón, no recomendamos la suspensión completa de la QT rutinaria. El estudio aleatorizado CONcePT, factorial 2 x 2, evaluó el uso de **FOLFOX** más **bevacizumab** con **oxaliplatino** continua *versus* intermitente (cada 8 ciclos) hasta la

progresión de le enfermedad o toxicidad. La segundo aleatorización evaluó la suplementación del calcio de magnesio en la prevención de la neurotoxicidad por el **oxaliplatino**. Ese estudio fue discontinuado precozmente debido a la recomendación del comité de monitoreo, debido a la observación preliminar de que la administración de calcio y magnesio mostró una menor tasa de respuestas al **FOLFOX + bevacizumab**. Esa preocupación, entretanto, no fue confirmada cuando el estudio fue mejorado y los datos fueron revisados por un panel externo. A pesar del número bajo de pacientes, solamente 139 analizados, el uso de **oxaliplatino** intermitente mostró un tiempo libre de progresión superior al uso de **oxaliplatino** continuo (25 *versus* 18 meses, HR=0,58, IC de 95%: 0,41-0,83, *P* = 0,0025) [*J Clin Oncol* 26:

abstr 4010, 2008].El estudio BICC-C, con 430 pacientes, mostró que **FOLFIRI** presenta menor toxicidad que el **IFL** (modificado) y aumento en el tiempo libre de progresión (7,6 *versus* 5,9 meses, *P* = 0,004) [*J Clin Oncol* 25:4779, 2007], reemplazando al **IFL** como tratamiento de primera línea. Un estudio de fase III comparó **FOLFIRI** *versus* **FOLFOX6** como tratamiento de primera línea, seguido de entrecruzamiento después de la progresión. Los regímenes mostraron eficacia similar en términos de respuesta (57 *versus* 56%), supervivencia libre de progresión (8,5 *versus* 8 meses) y SG (21,5 *versus* 20,6 meses) [*J Clin Oncol* 22:229, 2004], confirmando que ambas combinaciones son igualmente activas. La importancia de las terapias con blanco molecular, en el tratamiento de cáncer de colon,

es creciente. Un estudio aleatorizado de fase II con 209 pacientes, que evaluó la función del **bevacizumab** (anticuerpo contra el factor de crecimiento del endotelio vascular – VEGF) en combinación con **5-FU** y **LV** como tratamiento de primera línea, mostró un aumento significativo del tiempo libre de progresión (9,2 *versus* 5,5 meses) y una tendencia al aumento de la SG (16,6 *versus* 12,9 meses) y respuesta objetiva (26 *versus* 15%) a favor del tratamiento combinado [*J Clin Oncol* 21:60, 2003; *J Clin Oncol* 23:3502, 2005]. La adición de **bevacizumab** al régimen con **IFL** en los pacientes sin tratamiento anterior mostró aumento de la tasa de respuesta (45 *versus* 35%, $P = 0,004$), tiempo libre de progresión (10,6 *versus* 6,2 meses, $P < 0,001$) y SG (20,3 *versus* 15,6 meses, $P < 0,001$), al compararla al **IFL** asociado a

placebo [*N Engl J Med* 350:2335, 2004]. Ese estudio mostró la aprobación del **bevacizumab** por la agencia FDA en el tratamiento del estadio IV de colon. Recientemente, la combinación de **FOLFIRI** con **bevacizumab** presentó mejor SG al compararla con **IFL** más **bevacizumab** (28 *versus* 19,2 meses, HR=1,79, IC de 95%: 1,12-2,88, *P* = 0,037) [*J Clin Oncol* 26:689, 2008]. La asociación de **bevacizumab** a los regímenes que contienen **oxaliplatino** es menos alentadora. Un estudio de fase III aleatorizado, el cual incluyó 1,401 pacientes, mostró que el tiempo libre de progresión aumenta cuando el **bevacizumab** es combinado con **XELOX/FOLFOX** (8 *versus* 9,4 meses, HR=0,83, IC de 97,5%: 0,72-0,95, *P* = 0,0023), sin impacto significativo en la tasa de respuesta (38%) o en la SG (19,9 *versus* 21,3 meses, *P* = 0,076) [*J*

Clin Oncol 26:2013, 2008]. Un factor que puede haber influenciado negativamente en el resultado de ese estudio fue la discontinuidad precoz de la QT y del **bevacizumab**. Aunque ese es un análisis de subgrupo, cuando los pacientes que continuaron en tratamiento después de 6 meses fueron evaluados, la diferencia en el tiempo de progresión es muy significativa (7,9 *versus* 10,4 meses, HR=0,63, $P < 0,0001$), recomendando que continuar con tratamiento, hasta la progresión, aumenta el beneficio de ese régimen. La combinación de **cetuximab** (anticuerpo contra EGFR) con **FOLFIRI** en pacientes sin tratamiento anterior mostró, en un estudio aleatorizado con 1,217 pacientes (CRYSTAL), un aumento significativo en la respuesta objetiva (46,9 *versus* 38,7%, $P = 0,004$), con un aumento discreto, pero

significativo, en el tiempo libre de progresión (8,9 *versus* 8 meses, HR=0,85, IC de 95%: 0,72-0,99, *P* = 0,048) [*N Engl J Med* 360:1408, 2009]. Sin embargo, cuando sólo los pacientes con tumores de KRAS silvestres se incluyen en el análisis, hay un impacto aún mayor en la respuesta objetiva (57,3% vs 39,7%, *P*<0,0001), así como una reducción del 20% el riesgo de muerte (*P*=0,0093) [*GI abstr* ASCO 281, 2010]. El **cetuximab** también fue evaluado en combinación con **FOLFOX4** en primera línea en dos estudios: el OPUS (fase II aleatorizado) y el MRC COIN (fase III aleatorizado). En el OPUS, con 337 pacientes, el grupo con tumores de KRAS salvaje presentó aumento en la respuesta objetiva (61 *versus* 37%, *P* = 0,011) y un aumento discreto en el tiempo libre de progresión (7,7 *versus* 7,2 meses, *P* =

0,0163), favoreciendo a los pacientes que recibieron el **cetuximab** [*J Clin Oncol* 27:663, 2009]. El MRC COIN incluyó 1,630 pacientes que fueron aleatorizados para **cetuximab** combinado o no al esquema **XELOX** o **OxMdG** (variación de **oxaliplatino** + **5-FU**/**LV**) [*Br J Cancer* 100:251, 2009]. Aunque se observó un aumento en la tasa de respuesta recomendando la combinación con **cetuximab** en los pacientes con KRAS salvaje (64 *versus* 57%, *P* = 0,049), no se observó diferencia en la supervivencia libre de progresión y SG en esos pacientes. Entretanto, se observó diferencia de supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con **XELOX** u **OxMdG** en la combinación con **cetuximab**. El análisis de toxicidad mostró que la combinación de **XELOX** + **cetuximab** mostró un aumento

significativo de toxicidad G3/4, principalmente diarrea y nauseas, necesitando de reducción significativa de dosis en mitad de los pacientes. Eso explica el impacto negativo del **cetuximab** combinado al esquema **XELOX** [*Br J Cancer* 100:251, 2009]. El **panitumumab** también fue evaluado en combinación con **FOLFOX4** en primera línea en un estudio de fase III aleatorizado (PRIME) con 1,183 pacientes. Consistente con los datos de **cetuximab**, también se observó, en el grupo con tumores de KRAS salvaje, un aumento en la respuesta objetiva (55% *versus* 48%) y en el tiempo libre de progresión (9,6 *versus* 8 meses, *P* = 0,023), favoreciendo a los pacientes que recibieron **panitumumab** [*Eur J Cancer* 7: *abstr* 1OLBA, 2009]. Dos estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO2, mostraron que no

existe beneficio en el uso de anticuerpos combinados en primera línea. El estudio PACCE, con más de 1,000 pacientes, concluyó que la combinación de **panitumumab**, **bevacizumab** y QT conteniendo **oxaliplatino**, presenta un aumento de la mortalidad en 60 días (20 *versus* 15%), reducción de la supervivencia libre de progresión (8,8 *versus* 10,5 meses, HR=1,29) y SG (HR=1,55) [*WCGIC* 2007, presentación oral]. El estudio CAIRO2, con 755 pacientes, comparó el uso de **CAPOX** con **bevacizumab** *versus* la misma combinación más **cetuximab**. La combinación de ambos anticuerpos monoclonales no presentó aumento de la tasa de respuesta o de la SG y mostró un tiempo libre de progresión inferior al presentado con el uso de la QT apenas con **bevacizumab** (9,4

versus 10,7 meses, *P* = 0,01) [*N Engl Med* 360:563, 2009]. Por lo tanto, la combinación de anticuerpos está contraindicada en la primera línea. El esquema **Nordic FLOX** es una opción para la aplicación en *bolus* [*Acta Oncol* 42:827, 2003; *J Clin Oncol* 22:31, 2004].

Consejo. En el tratamiento basado en **oxaliplatino**, orientar a los pacientes a no beber líquidos fríos o entrar en contacto con superficies frías durante y después de 1 semana de la infusión. La combinación de **oxaliplatino** y de **5-FU** debe considerarse como de primera línea en los pacientes con ictericia e insuficiencia hepática inducidas por neoplasia, ya que el **irinotecán** debe evitarse en los pacientes con ictericia. La

capecitabina también puede ser usada en pacientes con insuficiencia hepática moderada [*Clin Cancer Res* 5:1696, 1999]. El **oxaliplatino** puede ser utilizado, sin reducción de las dosis, en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina > 20 mL/min.) y hepática [*J Clin Oncol* 21:2664, 2003]. Considerar la premedicación con **atropina**, 0,5 mg IV o SC, antes del **irinotecán**, para minimizar la incidencia de diarrea aguda durante su infusión (debido al efecto colinérgico). Una elevación inicial del CEA, llamado CEA *surge*, puede alcanzar un pico en hasta 56 días después del primer ciclo y observarse en el 15% de los pacientes tratados que, eventualmente, alcanzan una respuesta objetiva [*J Clin Oncol* 21:4466, 2003]. Por lo tanto, toda elevación inicial del CEA debe ser

confirmada por medio de exámenes de imágenes para detectar la progresión de la enfermedad. La colocación de *Port* en los pacientes que usan **bevacizumab** no presenta complicaciones significativas. En una serie reciente, 3,1% de los pacientes que tuvieron *Port* colocado sufrieron dehiscencia, acarreando la remoción del *Port*, y eso fue más frecuente en pacientes cuya última dosis de **bevacizumab** se administró dentro de los 10 días de la cirugía [*J Vasc Interv Radiol* 20:624, 2009]. El **bevacizumab** aumenta la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales, hipertensión y, aunque rara, perforación gastrointestinal [*Semin Oncol* 33 (5 *Suppl* 10):S19, 2006]. En caso de un evento tromboembólico venoso, la adición de anticoagulación plena concomitante al uso de **bevacizumab**

no muestra aumentar de modo significativo el riesgo de sangrado inclusive en el SNC [*Neuro Oncol* 10:355, 2008]. Se recomienda no realizar una mayor cirugía electiva hasta 42 días del último tratamiento con **bevacizumab** y no reiniciarlo hasta 28 días después del procedimiento, debido al aumento en la incidencia de complicaciones de cicatrización o sangrado [*J Surg Oncol* 91:173, 2005; *J Clin Oncol* 26:5254, 2008]. El **cetuximab** puede mostrar reacciones alérgicas graves, principalmente durante la primera infusión; por lo tanto, los pacientes deben ser siempre premedicados y monitoreados de cerca. La incidencia de las reacciones alérgicas es menor en los ciclos subsecuentes. Un estudio español de fase I mostró que el **cetuximab** puede administrarse cada 2 semanas

en dosis de 500 mg/m² [*Oncologist* 13:113,2008].

Enfermedad irresecable: KRAS mutado (sin posibilidades de cirugía de curación)

Recomendación. QT sistémica con **FOLFIRI** en combinación con **bevacizumab**, en la dosis de 5 mg/kg IV, en el D1, cada 2 semanas. Alternativamente, recomendamos la combinación de **mFOLFOX6** con **bevacizumab**. En caso que la bomba de infusión no esté disponible, considerar el régimen **XELOX** con **bevacizumab** (los esquemas están descritos en el ítem anterior). El paciente debe tratarse hasta la máxima respuesta o toxicidad. A este punto, se debe suspender la QT y

continuar con **bevacizumab** hasta PD.

Nota. Las mutaciones de KRAS son identificadas en 40% de los tumores de colon y recto, siendo un factor predictivo importante [*Am Surgl* 71:336, 2005]. Los pacientes que presentan tumores con mutaciones de KRAS no deben recibir **cetuximab** o **panitumumab** y responden particularmente bien a los regímenes con **oxaliplatino**. En el estudio OPUS, por ejemplo, los pacientes con mutaciones de KRAS tratados con **FOLFOX** mostraron una tasa de respuesta objetiva de 49% y un tiempo libre de progresión de 8,6 meses [*J Clin Oncol* 27:663, 2009], superando numéricamente, inclusive, los 7,7 meses obtenidos con la combinación de

FOLFOX y **cetuximab** en pacientes con KRAS salvaje. Se observaron hallazgos similares en el estudio CAIRO2 y en el estudio PRIME. El **bevacizumab** actúa indirectamente en las células tumorales, y su mecanismo de acción no es afectado por mutaciones del KRAS. Tanto el tiempo libre de progresión, como la SG, mejoraron con la adición de **bevacizumab** a la QT convencional [*WCGI Barcelona*, *abstr* O-035, 2008]. Por lo tanto, en pacientes con mutaciones de KRAS, el **bevacizumab** sigue como el agente-objetivo de elección para los pacientes tratados con **FOLFIRI**. La adición de **bevacizumab** al **FOLFOX** o **XELOX** no mostró un beneficio de SG en el tratamiento de primera línea en pacientes no seleccionados de acuerdo con el KRAS [*J Clin Oncol* 26:2013, 2008]. Un factor

que puede haber influenciado negativamente en el resultado de ese estudio fue la discontinuación de la QT y del **bevacizumab** antes de la progresión de la enfermedad. Por eso, recomendamos mantener el **bevacizumab** hasta la progresión aunque sea necesario suspender la QT por toxicidad.

Consejo. La prueba para la mutación de KRAS debe realizarse por PCR o en forma secuencial, examinándose los códigos genéticos 12 y 13 (exón 2) del gen KRAS.

Enfermedad resecable o potencialmente resecable

Recomendación. QT sistémica neoadyuvante por 2 a 3 meses o, en

pacientes con enfermedad potencialmente resecable, hasta que las lesiones se conviertan en resecables, seguida de resección de curación. La selección del tratamiento depende del estado del KRAS. Para los pacientes con KRAS salvaje, recomendamos el uso de **mFOLFOX6** o **FOLFIRI**, ambos con **cetuximab**. Debido a la mayor probabilidad de esteatohepatitis con los esquemas que contienen **irinotecán**, recomendamos el esquema **mFOLFOX6** con **cetuximab**. Evitar el uso de **XELOX** con **cetuximab** (ver resultados del COIN en *Enfermedad Irresecable; KRAS salvaje*). Para pacientes con mutaciones de KRAS, recomendamos el esquema **FOLFOXIRI**, que consiste en **irinotecán**, 165 mg/m² IV, durante 60 min., en el D1, seguido

inmediatamente por **oxaliplatino**, 85 mg/m² IV, durante 2 h, en el día D1, **LV**, 200 mg/m² IV, en el D1, seguido de **5-FU**, 3,200 mg/m² IV, durante 48 h, cada 2 semanas, o la combinación de **mFOLFOX6** o **FOLFIRI** con **bevacizumab**. Cabe destacar que el **bevacizumab** debe ser suspendido por lo menos 6 semanas antes de la cirugía. Después de la cirugía, recomendamos QT sistémica adyuvante con **mFOLFOX6** hasta completar el total de 12 ciclos de tratamiento, incluyendo el pre y post quirúrgico.

Nota. La recomendación de QT perioperatoria en pacientes con metástasis hepáticas se basa en el estudio *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

(EORTC) 40983 (estudio EPOC). Ese estudio aleatorizó 364 pacientes con enfermedad metastásica hepática resecable para la cirugía inmediata *versus* 6 ciclos de **FOLFOX4** seguidos de cirugía, seguida de 6 ciclos de **FOLFOX4**. Los índices de resecabilidad fueron de 83% en los dos brazos. Cuando se analizaron los resultados, apenas para los pacientes elegibles, la supervivencia libre de progresión en 3 años fue superior para el brazo que contenía QT (36,2 *versus* 28,1%, *P* = 0,041) [*Lancet* 371:1007, 2008]. Ese estudio establece el valor del tratamiento sistémico perioperatorio en pacientes con metástasis hepáticas resecables. Creemos que esos datos pueden ser extrapolados a otros locales de la enfermedad (por ejemplo, pulmones) [*Ann Thorac Surg* 70:380, 2000; *Ann Thorac Surg* 66:231, 1998;

Ann Intern Med 129:27, 1998; *Clin Colorectal Cancer* 4:101, 2004]. Hasta la actualidad, deben considerarse 6 ciclos como límite en la neoadyuvancia para los pacientes con enfermedad resecable debido al riesgo potencial de toxicidad hepática inducida por la QT [*J Clin Oncol* 24:3939, 2006; *J Clin Oncol* 24:4983, 2006; *J Clin Oncol* 24: 2065, 2006; *Surgery* 145:362, 2009]. Los pacientes con respuesta al tratamiento deben ser derivados a cirugía cuando sea técnicamente posible, pues la desaparición de las lesiones hepáticas originadas del tratamiento sistémico no indica curación, debido a que existe persistencia de la enfermedad, en 83% de las veces, en el local de la enfermedad original [*J Clin Oncol* 24:3939, 2006]. La QT neoadyuvante se mostró eficaz en la conversión de la enfermedad inicialmente irresecable en

resecable. En una evaluación retrospectiva del grupo francés (Hospital *Paul Brousse*), el cual incluyó 872 pacientes que presentaron metástasis hepáticas, 701 pacientes fueron tratados con **FOLFOX4** y 95 pacientes (13,6%) fueron convertidos en resecables. La supervivencia en 5 años de ese grupo de pacientes fue del 34% [*Ann Surg Oncol* 8:347, 2001]. Los pacientes curados presentaron 3 o menos metástasis hepáticas, menores que 3 cm y mostraron respuesta a la QT de primera línea [*J Clin Oncol* 27:1829, 2009]. Es importante destacar que los pacientes sometidos a la resección quirúrgica en la progresión tumoral después de la QT sistémica presentan supervivencias significativamente inferiores, al compararlos con los pacientes con respuesta [*Ann Surg* 240:1052, 2004]. Por esa razón

recomendamos los esquemas de tratamiento con tasas altas de respuestas objetivas. La tasa de resecabilidad de metástasis muestra ser mayor con el uso de regimenes basados en **oxaliplatino**, fundamentando el uso del esquema **FOLFOX** como modalidad preferida de tratamiento en esa situación. [*J Clin Oncol* 22:229, 2004; *J Clin Oncol* 20:2651, 2002; *J Clin Oncol* 25:1670, 2007; *Ann Oncol* 20:1842, 2009]. Un pequeño estudio de fase II, el cual incluyó solamente 11 pacientes, llamado CELIM, evaluó la asociación de **cetuximab** con **FOLFOX** o **FOLFIRI** en pacientes con metástasis hepáticas irresecables. La tasa de respuestas confirmadas en pacientes con tumor de KRAS salvaje fue del 70%, con una tasa de resecabilidad del 37 y 34% para los brazos de **FOLFOX** Y **FOLFIRI**,

respectivamente [*GI ASCO*:*abstr* 296, 2009]. El **bevacizumab** también proporcionó un aumento en la tasa de resecabilidad hepática combinado con **FOLFOX/XELOX** o **FOLFIRI** en el estudio observacional BEAT [*Ann Oncol* 20:1842, 2009]. Además, un estudio retrospectivo del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC), el cual evaluó 219 pacientes con resección de metástasis hepáticas después del tratamiento neoadyuvante con **FOLFOX** con o sin **bevacizumab**, mostró que la adición de **bevacizumab** aumentó la tasa de respuesta patológica. Entretanto, el aumento en el número de ciclos de QT neoadyuvante (8 < *versus* > 9 ciclos) no impactó favorablemente en la respuesta patológica [*GI ASCO*:*abstr* 295, 2009]. La recomendación para el uso del esquema **FOLFOXIRI** en pacientes que necesitan de respuesta

se basa en un estudio conducido por el grupo italiano GONO, el cual incluyó 244 pacientes y comparó **FOLFOXIRI** con **FOLFIRI**, mostrando un aumento significativo de la tasa de respuesta (66 *versus* 41%, *P* = 0,0002) y de la SG (22,6 *versus* 16,7 meses, *P* = 0,032) [*J Clin Oncol* 25:1670, 2007]. La resección de metástasis pulmonares y hepáticas puede proporcionar supervivencias prolongadas en una proporción seleccionada de pacientes con enfermedad relativamente limitada y con índice de desempeño bueno [*Ann Surg Oncol* 13:1538, 2006; *J Am Coll Surg* 203:408, 2006].

Consejo. La QT está asociada al desarrollo de toxicidad hepática, generalmente reversible, después de la suspensión del tratamiento. El

oxaliplatino está asociado a un síndrome similar al veno-oclusivo y a la esplenomegalia, y el **irinotecán** a la esteatohepatitis, especialmente en pacientes con IMC > 27 o que desarrollan hiperglicemia [*J Clin Oncol* 24:2065, 2006; *Surgery* 145:362, 2009]. Un estudio retrospectivo del MDACC muestra que los pacientes tratados con más de 9 ciclos de **FOLFOX**, con o sin **bevacizumab**, muestran mayor riesgo de insuficiencia hepática después de la cirugía [*GI ASCO*:*abstr* 295, 2009]. Hasta la actualidad, no existen datos concretos del índice de toxicidad hepática de **FOLFOXIRI** [*J Clin Oncol* 24:2065, 2006]. El uso del **oxaliplatino** está comúnmente asociado a trombocitopenia transitoria por supresión medular. Mientras tanto, una porción sustancial de pacientes presenta esplenomegalia, con el 24%

presentando un aumento mayor del 50% en el volumen del bazo, con trombocitopenia persistente. La identificación de esos pacientes es importante, pues, ocasionalmente, la esplenectomía o embolización esplénica es necesaria para que continúe el tratamiento en pacientes que aún presentan beneficios con el uso de la medicación. [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 4102, 2008].

Regímenes quimioterapéuticos de rescate

Recomendación. Como regla general, los pacientes con progresión después del tratamiento de primera línea deben recibir un régimen basado en medicamentos aún no utilizados (

oxaliplatino o **irinotecán**). Para pacientes con tumores con KRAS salvaje, recomendamos la introducción de **cetuximab** (en caso no haya sido utilizado en primera línea), 400 mg/m² IV, durante 120 min. (dosis de ataque en la primera semana), seguido por 250 mg/m² IV, durante 60 min., semanal, asociado a la QT utilizada en el rescate. El **bevacizumab** también puede ser usado en segunda línea, en el caso que no haya sido utilizado anteriormente. El mantenimiento de los mismos anticuerpos monoclonales usados en primera línea después de la progresión NO debe ser indicado de rutina en la segunda línea. **Oxaliplatino** y **bevacizumab** NO deben usarse como agentes únicos en segunda línea. En los pacientes resistentes al tratamiento sistémico y

con metástasis predominante o exclusivamente hepáticas, se debe considerar la QT intraarterial como tratamiento de rescate (ver esquema a continuación).

Nota. Pacientes que reciben **oxaliplatino**, **irinotecán** y **5-FU**, en algún momento de su evolución, presentan un aumento significativo de SG (*P* = 0,0008) [*J Clin Oncol* 22:1209, 2004], destacando la necesidad de exposición al mayor número posible de terapias activas como forma de maximizar el tiempo de supervivencia. Un estudio aleatorizado de fase III (E3200), el cual incluyó 880 pacientes anteriormente tratados con QT basada en **irinotecán** y **5-FU**, que no habían recibido **bevacizumab**, comparó el esquema **FOLFOX** + **bevacizumab** (10

mg/kg) *versus* **FOLFOX** *versus* **bevacizumab** aislado, como tratamiento de segunda línea. Ese estudio mostró un aumento significativo a favor de la combinación en la respuesta objetiva (22,7 *versus* 8,6%, *P* < 0,001), tiempo libre de progresión (7,3 *versus* 4,7 meses, HR=0,61, *P* < 0,0001) y SG (12,9 *versus* 10,8 meses, HR= 0,7, *P* = 0,0011) [*J Clin Oncol* 25:1539, 2007]. Los pacientes tratados con **bevacizumab** como agente único mostraron una tasa de respuesta de apenas 3,3% sin presentar beneficio en el tiempo libre de progresión. El estudio de fase III EPIC mostró que la adición de **cetuximab** al **irinotecán** en segunda línea, después del régimen con **oxaliplatino**, muestra un aumento significativo de respuestas objetivas (16,4 *versus* 4,2, *P* < 0,0001) y en la supervivencia libre de progresión (4

versus 2,6 meses, *P* < 0,0001), aunque sin ventaja en la SG [*J Clin Oncol* 26:2311, 2008]. Los mismos resultados fueron obtenidos con **panitumumab** combinado al esquema **FOLFIRI** en un estudio de fase III [*Eur J Cancer* 7:*abstr* 14LBA, 2009]. El estudio BOND evaluó el uso de **cetuximab**, después de dos o más líneas de tratamiento, como agente único o en combinación con **irinotecán**, con respuesta de 10,8 y 23%, respectivamente, con un aumento significativo del tiempo libre de progresión (HR=0,54, *P* < 0,001), aunque sin impacto en la SG [*N Engl J Med* 351:337, 2004]. De esa forma, se comprueba que el **cetuximab** tiene capacidad de revertir la resistencia al quimioterapéutico en un grupo pequeño de pacientes tratados, independientemente de la línea en que es utilizado. El **cetuximab** posee

actividad propia en cerca de 10% de los pacientes, pudiendo ser utilizado en pacientes que no toleran la QT. El estudio NCIC/AGITG de fase III mostró que el **cetuximab** aumenta la supervivencia libre de progresión y la SG al compararlo al soporte clínico [*N Engl J Med* 357:2040, 2007]. En los casos con KRAS salvaje, el **cetuximab** mostró 9,5 meses de SG *versus* 4,8 meses en el brazo de soporte clínico (HR=0,55, IC de 95%: 0,41-0,74; $P < 0,0001$) [*N Engl J Med* 359:1757, 2008]. Es interesante destacar que, al contrario de la QT convencional, el beneficio en el uso de **cetuximab** muestra mantenerse idéntico, independientemente de la línea de tratamiento utilizada. El **panitumumab** , un anticuerpo monoclonal totalmente humano contra el EGFR, tiene actividad similar al **cetuximab**, aunque con

menor incidencia de reacción alérgicas graves, pudiendo ser utilizado en pacientes que tuvieron reacción al **cetuximab** [*Cancer Chemother Pharmacol* 63:1017, 2009]. El **panitumumab** también funciona discretamente en pacientes con KRAS salvaje [*Clin Colorectal Cancer* 7:162, 2008] y no existe evidencia de que sea útil para rescatar pacientes cuyos tumores progresaron con **cetuximab**. No existen regímenes claramente activos después del uso de las terapias descritas anteriormente, sin embargo, el grupo inglés reportó una respuesta objetiva de 15% y supervivencia mediana de 9 meses con el uso de **mitomicina C**, 7 mg/m², cada 42 días, con **capecitabina**, 1,250 mg/m², en dos veces, en ciclos de 14 días, seguidos por 7 días de descanso [*Br J Cancer* 93:510, 2005].

Consejo. La toxicidad dermatológica ocurre en cerca del 80% de los pacientes tratados con **cetuximab**, y su aparición se inicia entre las semanas 1 y 3 del tratamiento. La presencia de reacción intensa en la piel eleva significativamente los índices de respuesta objetiva del **cetuximab** como agente único (6,3 para 33,6%), tiempo libre de progresión (3 para 10,8 meses) y SG (4,1 para 14,9 meses), al compararla a la ausencia de reacción (*P* = 0,0001) [*J Clin Oncol* 22:1201, 2004]. Los pacientes que presentan reacción acneiforme severa al **cetuximab** deben interrumpir su uso por 1 a 2 semanas, hasta la mejora del cuadro. En caso que el cuadro se repita con la reintroducción del medicamento, considerar la reducción de dosis en 20% después de la nueva suspensión del tratamiento. El uso tópico del gel de **clindamicina** al

1%, 2 veces/día, y **vibramicina**, 100 mg VO, 2 veces/día (o **minociclina**), en uso continuo, muestra un beneficio en el control de los síntomas [*J Clin Oncol* 25:5390, 2007]. En pacientes que reciben **cetuximab**, recomendamos monitorear los niveles séricos de magnesio, ya que aproximadamente el 17% de los pacientes pueden presentar hipomagnesemia severa [*J Natl Cancer Inst* 97:1221, 2005].

SITUACIONES ESPECIALES

Deficiencia de DPD

Los pacientes que presentan toxicidad inusitada con el uso de **5-FU** u otras fluoropirimidinas pueden presentar deficiencia de DPD, una enzima esencial para la metabolización del

5-FU. La toxicidad observada, habitualmente, incluye alopecia, neumonitis, mucositis, neutropenia y diarrea. Esos pacientes NO podrán ser retratados con **5-FU** o **capecitabina**, debido al riesgo de muerte. La incidencia global en la población caucásica es de aproximadamente 1 a 2% [*Clin Cancer Res* 7:1149, 2001]. Para esos pacientes, la mejor opción es el uso de **raltitrexed**, un inhibidor directo de la timidilato sintetasa, no metabolizado por la DPD. Su toxicidad es similar a la del **5-FU**, sin embargo menos frecuente [*J Clin Oncol* 16:2943, 1998]. No debe utilizarse en pacientes con depuración de creatinina inferior a 60 mL/min., debido a los riesgos de toxicidad (hasta letalidad) [*Eur J Cancer* 38:1204, 2002]. El **raltitrexed** puede utilizarse en combinación con **oxaliplatino** e **irinotecán**.

Metástasis hepáticas y pulmonares

Recomendación. Tratamiento quimioterapéutico sistémico neoadyuvante, con resección de las metástasis pulmonares y hepáticas, en caso de enfermedad relativamente localizada y buena respuesta al tratamiento quimioterapéutico inicial. Considerar tratamiento adyuvante después de la resección, completando 6 meses de QT (ver anteriormente).

Nota. La resección de metástasis pulmonares y hepáticas puede proporcionar supervivencia prolongada en una pequeña proporción de pacientes altamente seleccionados. Pueden beneficiarse de resección agresiva los pacientes con niveles

normales de CEA pretoracotomía, lesiones pulmonares metacrónicas y metástasis pulmonar solitaria combinada a una pequeña cantidad de lesiones hepáticas [*J Thorac Cardiovasc Surg* 118:1090, 1999; *Ann Thorac Surg* 66:214, 1998; *Ann Intern Med* 129:27, 1998].

Recurrencia locorregional

Recomendación. Resección quirúrgica del local de la recurrencia, seguida de radioterapia (RT) (en casos seleccionados).

Nota. La resección de recurrencia intraabdominal, cuando ese es el único local de enfermedad, está asociada a índices de cura del orden del 10 al 20%. Considerar tratamiento

quimioterapéutico sistémico neoadyuvante o adyuvante, en analogía a los pacientes con metástasis hepáticas (ver *Regímenes quimioterapéuticos de rescate*). En pacientes seleccionados, la rehepatectomía muestra el mismo beneficio que en la primera resección hepática [*Ann Surg* 240:644, 2004]. Es recomendable el uso de RT después de la resección, especialmente en lesiones restringidas a la pelvis o, en casos seleccionados, donde ese tratamiento pueda ser aplicable. Datos retrospectivos muestran un aumento en el control regional y en el tiempo libre de progresión [*J Clin Oncol* 21:3623, 2003; *Ann Intern Med* 129:27, 1998; *J Clin Oncol* 11:1112, 1993; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:1019, 1997]. De estar disponible, considerar RT intraoperatoria.

CEA en elevación, sin enfermedad detectable por métodos convencionales

Recomendación. Intentar identificar el local de metástasis con TC del tórax, abdomen y pelvis. De estar disponible, está indicado el examen de PET-TC. En caso contrario, repetir los exámenes de imágenes regularmente. No considerar el inicio de QT sistémica hasta que exista una evidencia de recurrencia por confirmación patológica o mediante exámenes de imágenes.

Nota. Los estudios retrospectivos sugieren que el CEA es el examen que presenta mejor costo-efectividad en la detección precoz de metástasis [*Ann Surg* 228:59, 1998]. En los pacientes

con elevación consecutiva del CEA y sin evidencia de lesión metastásica en el examen físico, TC del tórax, abdomen y pelvis y colonoscopía, el uso del examen de PET-TC se mostró útil en la detección de las lesiones metastásicas [*Ann Surg Oncol* 4:610, 1997; *Arch Surg* 134:503, 1999]. En pacientes con elevación de CEA y sin evidencia de metástasis por imágenes, se recomienda evaluación de la presencia de la disfunción renal o hepática, así como también la presencia de otros tumores que puedan ser la fuente del CEA, por ejemplo, la presencia de un carcinoma medular de tiroides. No existe indicación para el inicio de QT en pacientes con CEA elevado, sin evidencia de recurrencia del tumor.

Carcinomatosis peritoneal

exclusiva

Recomendación. Considerar tratamiento sistémico (ver *Estadio IV*). En los pacientes con buen desempeño, pequeño volumen tumoral y que pueden ser sometidos a resección completa de los implantes, considerar el tratamiento quimioterapéutico intraperitoneal con **mitomicina C**, 17,5 mg/m², seguida de 8,8 mg/m², cada 30 min., en 2 dosis (no sobrepasar la dosis total de **mitomicina C** de 70 mg), asociada a la hipertermia, después de la resección completa. La peritonectomía es un procedimiento con alta morbilidad y significativa mortalidad, debiendo ser realizada apenas por cirujanos con gran

experiencia.

Nota. El tratamiento combinado para carcinomatosis peritoneal ya está definido en la literatura [*Semin Oncol* 35:183, 2008]. Un estudio de fase III holandés, con 105 pacientes presentando comprometimiento peritoneal, comparó QT sistémica *versus* QT sistémica en combinación con cirugía de citorreducción y QT hipertérmica intraperitoneal con **mitomicina C**. Después de un seguimiento mediano de 21,6 meses, el estudio mostró un aumento de SG de 22,3 *versus* 12,6 meses, *P* = 0,032, siendo el beneficio más expresivo en pacientes con citorreducción completa [*J Clin Oncol* 21:3737, 2003]. La neutropenia es la toxicidad más frecuente en ese régimen, ocurriendo

en aproximadamente 39% de los casos [*Ann Surg Oncol* 16:2181, 2009]. Un estudio retrospectivo y multicéntrico, el cual incluyó 506 pacientes tratados con cirugía citorreductora y QT hipertérmica, confirmó el potencial de curación de esa estrategia de tratamiento [*J Clin Oncol* 22:3284, 2004]. La morbilidad y mortalidad fueron 22,9 y 4%, respectivamente. La resección completa (R0) se obtuvo en 54% de los casos, y fueron resecadas metástasis hepáticas en el 12% de los pacientes. La supervivencia mediana de todo el grupo fue de 19,2 meses, siendo de 32,4 meses para los pacientes R0, en comparación con solamente 8,4 meses para los pacientes que no alcanzaron una citorreducción R0. La SG en 5 años fue del 19% y la supervivencia libre de enfermedad fue del 10%, indicando un potencial

curativo para esa modalidad terapéutica [*J Clin Oncol* 22:3284, 2004]. En los pacientes con enfermedad recurrente se debe considerar el tratamiento agresivo, cuando es posible [*J Surg Oncol* 98:295, 2008]. Ese es un procedimiento de alta complejidad, realizado solamente en algunos hospitales.

SEGUIMIENTO SUGERIDO*

1º a 2º año – examen físico y evaluación por laboratorio, incluyendo CEA cada 3 meses*, rayos X del tórax cada 6 meses y TC de abdomen y pelvis cada 6 meses. Colonoscopía entre el 1º y 2º año.

3º a 5º año – examen físico y evaluación por laboratorio incluyendo

CEA cada 6 meses*, rayos X del tórax y TC de abdomen y pelvis anual. Colonoscopía cada 3 años. El seguimiento más intensivo está asociado a un mejor pronóstico, principalmente en los pacientes en el estadio II y con tumor rectal [*J Clin Oncol* 24:386, 2006].

* La ASCO publicó directrices de seguimiento [*J Clin Oncol* 23:8512, 2005], recomendando la evaluación clínica cada 3 a 6 meses en los primeros 3 años y cada 6 meses en el cuarto y quinto año, CEA cada 3 meses en los primeros 3 años, TC del tórax, abdomen y pelvis anualmente en los primeros 3 años, colonoscopía 3 años después de la cirugía inicial y cada 5 años, si es normal, y rectosigmoidoscopía flexible cada 6

meses para los pacientes con cáncer de recto no irradiados.

Nota. Aproximadamente 85% de las recurrencias ocurren en los primeros 3 años después del diagnóstico [*J Clin Oncol* 26:2336, 2008]. La función del seguimiento intensivo en pacientes con cáncer colorrectal permanece controvertido [*N Engl J Med* 350:2375, 2004]. Un metaanálisis con 1,342 pacientes, el cual evaluó el valor de un seguimiento intensivo con exámenes de imágenes y CEA, en comparación con el grupo control, mostró una reducción de la mortalidad del 19% (P = 0,007). Esa reducción fue aún mayor (27%) en pacientes seguidos con TC y frecuente verificación del CEA [*BMJ* 324:813, 2002]. Un segundo estudio prospectivo confirma la detección de metástasis

asintomáticas en pacientes seguidos con TC y CEA, principalmente en los 2 primeros años, proporcionando índices de hasta 23% de resección curativa [*J Clin Oncol* 22:1420, 2004]. El beneficio del seguimiento es igual en los pacientes en estadio precoz (estadios I y IIa) o avanzado (estadios IIb y III) [*J Clin Oncol* 27:3671, 2009]. A la luz de esos datos, recomendamos el seguimiento intensivo en nuestros pacientes. El examen de PET-TC no está establecido para el seguimiento de rutina.

11 . Páncreas Exocrino

Actualizado el 07/10/09, después de ASCO 2009

Fernanda Caparelli Azevedo, Frederico Costa y Caio Rocha Lima

C25

ESTADIFICACIÓN AJCC, 2002

TX: tumor primario no evaluable; **T0**: sin evidencia de lesión primaria; **Tis**: carcinoma *in situ*; **T1**: tumor limitado al páncreas y ≤ 2 cm; **T2**: tumor limitado al páncreas y > 2 cm; **T3**: tumor que se extiende más allá del páncreas, sin invadir el tronco/plexo celíaco o la arteria mesentérica superior; **T4**: tumor

que invade el tronco/plexo celíaco o la arteria mesentérica superior. **NX**: ganglios linfáticos regionales no evaluables; **N0**: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales; **N1**: metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es). **MX**: metástasis a distancia no evaluable; **M0**: sin metástasis a distancia; **M1**: con metástasis a distancia.

Clasificación por estadios, simplificado

0: TisN0M0; **IA**: T1N0M0; **IB**: T2N0M0; **IIA**: T3N0M0; **IIB**: T1-3N1M0; **III**: T4qqNM0; **IV**: qqTqqNM1.

Nota. Clínicamente, el tumor de páncreas es clasificado como en lesión

“resecable” e “irresecable”, debido a que la resecabilidad es la condición de mayor relevancia pronóstica en relación a la supervivencia global (SG) – hasta 20% en 5 años *versus* < 1% en 5 años, respectivamente. Un nomograma desarrollado por el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) predice la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas en 1, 2 y 3 años (www.mskcc.org) [*Ann Surg* 240:293, 2004]. Las lesiones se presentan, en la mayoría de los casos, en la cabeza del páncreas. Las lesiones en el cuerpo o en la cola se presentan, la mayoría de las veces, en las fases más avanzadas y son comúnmente irresecables.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. La evaluación mínima consiste en el examen físico completo, rayos X del tórax y tomografías computarizadas (TCs), preferentemente helicoidales, del abdomen y pelvis. Además de eso, la evaluación de laboratorio (incluyendo CA 19-9 y CEA) complementa la investigación. En los pacientes con lesión localizada, exámenes como la ecografía (ECO) endoscópica, resonancia nuclear magnética (RNM) y tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) apuntan a identificar a los pacientes no pasibles de resección potencialmente curativa. En el preoperatorio de pacientes con enfermedad resecable por estudios radiológicos, se recomienda la laparoscopía convencional o con ECO intraoperatoria, particularmente en

pacientes con tumores del cuerpo o la cola del páncreas. La citología oncológica del lavado peritoneal viene siendo realizada con menor frecuencia como parte del preoperatorio.

Nota. La TC de abdomen con protocolo para páncreas (trifásica y con cortes finos) tiene una eficacia superior al 80% en la demostración de resecabilidad, definida como la ausencia de lesiones extrapancreáticas, patencia de la confluencia entre la vena mesentérica superior y la vena porta y ausencia de extensión del tumor al tronco celíaco o a la arteria mesentérica superior [*Am J Surg* 167:104, 1994]. Una serie muestra que el uso de la TC helicoidal asociada a la ECO endoscópica tiene una precisión del

83% en la previsión de resecabilidad y del 65% en la previsión del comprometimiento ganglionar [*Am J Gastroenterol* 99:492, 2004], y es suficiente para la estadificación de la mayoría de los pacientes [*Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20:227, 2006]. La función del examen de PET-TC en el algoritmo diagnóstico del cáncer de páncreas aún no está definido. Un beneficio potencial del examen es proporcionar la identificación de las lesiones metastásicas de pequeño volumen y no visualizadas por TC, aunque hasta la actualidad los diversos estudios son conflictivos en ese aspecto. Por lo tanto, aún consideramos a la PET-TC como un examen complementario de estadificación, siendo útil cuando existen dudas en relación a los hallazgos de los otros exámenes de imágenes utilizados [*Best*

Pract Res Clin Gastroenterol 20:227, 2006; *Sem Nucl Med* 36:248, 2006; *World J Gastroenterol* 14:64, 2008]. La confirmación histopatológica de neoplasia es fundamental, no sólo para guiar el tratamiento sino para preveer el pronóstico; principalmente en los pacientes clínicamente irresecables [*Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20:227, 2006]. Aunque aproximadamente cerca del 90% de los tumores de páncreas sean adenocarcinomas (ductal o variantes), existen pacientes con otros tipos histológicos, como el tumor de los islotes pancreáticos, tumores carcinoides (< 10% de los casos) [ver *capítulo 49. Tumores Neuroendocrinos*] o, raramente, neoplasias papilíferas mucinosas del páncreas, cuyo pronóstico es significativamente mejor, el cual presenta supervivencias entre

43 y 77% en 5 años [*Ann Surg* 239:788, 2004; *Arch Surg* 125:1502, 1990; *Ann Surg* 212:432, 1990], además del diagnóstico de otras entidades, como pancreatitis crónica, pancreatitis autoinmune y linfoma, entre otras más raras. Recomendamos biopsia tipo *core*, guiada por TC o ECO (percutánea o endoscópica). En los pacientes con enfermedad clínicamente resecable y que no serán sometidos a tratamiento neoadyuvante, se puede proceder directamente a la cirugía, sin confirmación patológica preoperatoria. En los pacientes que son potenciales candidatos a intervención quirúrgica después del tratamiento neoadyuvante, se debe recomendar al diagnóstico histológico pretratamiento por biopsia realizada por ECO endoscópica. La ECO con biopsia muestra un menor riesgo "teórico" de contaminación peritoneal

por células cancerosas [*J Clin Oncol* 15:1439, 1997], en comparación a la biopsia por vía percutánea [*Am J Surg* 161:26, 1991]. La laparoscopía convencional o con ECO intraoperatoria disminuye el número de pacientes que son detectados con enfermedad irresecable durante el acto operatorio, particularmente en los tumores del cuerpo y cola de páncreas [*Surg Oncol* 2 (*Suppl* 1):25, 1993; *Hepatogastroenterology* 40:430, 1993]. Los niveles del CA 19-9 se encuentran elevados en cerca del 90% de los pacientes con cáncer de páncreas, aunque no tienen valor diagnóstico [*Cancer* 57:779, 1986]. Una potencial función del CA-19-9 es su utilidad como biomarcador predictor de respuesta y de supervivencia en los pacientes con enfermedad irresecable que se encuentren en tratamiento

quimioterapéutico [*J Clin Oncol* 27: *abstr* e15545, 2009].

TRATAMIENTO

Enfermedad clínicamente resecable (T1-3N0-1M0)

Recomendación. Para los tumores de la cabeza del páncreas, el procedimiento quirúrgico elegido es la duodenopancreatectomía (*Whipple*) y, eventualmente, la pancreatectomía distal (en las lesiones del cuerpo y cola), las cuales deben ser realizadas por cirujanos con experiencia y habilidad en la resección de tumores pancreáticos. Deben considerarse, en casos seleccionados, maniobras quirúrgicas que garanticen el mejor

drenaje de las vías biliares y el vaciamiento gástrico. En los pacientes sometidos a resección completa, recomendamos quimioterapia (QT) sistémica adyuvante con **gencitabina**, 1,000 mg/m², durante 30 minutos, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas, por 6 meses. Se debe discutir, en casos seleccionados de riesgo alto, la adyuvancia con radioterapia (RT) al término de la QT adyuvante, 4,500 cGy + 540 cGy en *boost*, asociada con **5-FU**, 500 mg/m²/día IV, en *bolus*, por 3 días consecutivos, al inicio y al final de la RT; o RT, 4,500 cGy + 540 cGy en *boost*, con **5-FU**, 375 mg/m²/día, por 5 días consecutivos, en la semana 1 y en la semana 5 de la RT. Una alternativa consiste en administrar QT adyuvante con **gencitabina**, 1,000 mg/m², durante 30 minutos, en los

D1, D8 y D15, cada 4 semanas, por 1 ciclo, seguida de quimioradioterapia con **5-FU**, 250 mg/m²/día IV IC, durante toda la RT (50,4 Gy) adyuvante, seguida de 3 ciclos adicionales de **gencitabina**. En nuestro servicio, recomendamos el uso de **capecitabina**, 1,600 mg/m²/día, dividida en dos dosis, de lunes a viernes, durante la RT, en lugar del **5-FU**.

Nota. La resección quirúrgica es aún el único tratamiento de cura, aunque con supervivencias de apenas el 15 y 8% a 3 y 5 años, respectivamente [*Arch Surg* 139:718, 2004; *Eur J Cancer* 40:549, 2004; *Semin Oncol* 34:311, 2007]. En los centros de referencia, la duodenopancreatectomía está asociada al 4% de mortalidad y cerca de 45% de

complicaciones [*Arch Surg* 139:718, 2004]. Las pancreatectomías medianas y distales pueden ser indicadas en lesiones del cuerpo y cola, con la finalidad de preservar el parénquima pancreático y reducir el riesgo de insuficiencia endocrina y exocrina [*Ann Surg* 246:69, 2007]. La mortalidad quirúrgica es inversamente proporcional al número de procedimientos anuales realizados en la institución en que el paciente es operado [*Ann Surg Oncol* 9:847, 2002]. En un análisis retrospectivo del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), el cual incluyó 915 pacientes, mostró que la linfadenectomía con más de 10 ganglios linfáticos examinados está asociada a mayor supervivencia en pacientes con enfermedad N0 [*Pancreas* 37:19, 2008]. El uso de RT adyuvante, combinada a

RT, se basa en un estudio aleatorizado con apenas 43 pacientes, el cual mostró que la RT combinada al **5-FU** conduce a un aumento del control local y de la SG de los pacientes sometidos a resección completa, principalmente en los tumores T1N0 [*Arch Surg* 120:899, 1985; *Cancer* 59:2006, 1987]. Entretanto, un estudio aleatorizado del *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), con 114 pacientes, mostró un aumento no significativo de la supervivencia (*P* = 0,099) [*Ann Surg* 230:776, 1999], y el análisis del estudio de ESPAC-1, el cual incluyó 541 pacientes, mostró una reducción de la supervivencia de los pacientes que recibieron RT [*N Engl J Med* 350:1200, 2004]. Actualmente, muchos servicios no aplican RT de rutina, reservando la misma para situaciones de riesgo alto de

recurrencia local, como comprometimiento de ganglios linfáticos y márgenes. Los regímenes de **gencitabina** combinada a la RT son muy tóxicos y están en desuso. El uso de RT con intensidad de haz modulado (IMRT) combinada a la **capecitabina**, 1,600 mg/m²/día, de lunes a viernes, durante la RT, muestra ser efectivo y menos tóxico (7% de toxicidad G3/4) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:454, 2004]. La función de la RT intraoperatoria es incierta, aunque es practicada rutinariamente por algunos centros que disponen del equipamiento [*J Clin Oncol* 16:3843, 1998]. Un pequeño estudio de fase III evaluará su importancia [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4622, 2009]. En relación a la función de la QT adyuvante, tanto el ESPAC-1 [*N Engl J Med* 350:1200, 2004] como el estudio alemán CONKO 001 mostraron aumento

de supervivencia para los pacientes con tumores de páncreas resecados que se sometieron a la QT adyuvante con **5-FU /leucovorina** o **gencitabina**, respectivamente, en comparación a la observación. El más reciente de ellos, el estudio alemán, evidenció un aumento de la SG a favor del brazo con **gencitabina** (22,8 *versus* 20,2 meses; *P* = 0,005). La supervivencia fue del 36,5 y 21% en 3 y 5 años con **gencitabina** *versus* 19,5 y 9% en el brazo control [*J Clin Oncol* 26:*abstr* LBA4504, 2008]. En ASCO 2009, fueron presentados los datos del ESPAC-3 [*J Clin Oncol* 27:*abstr* LBA4505, 2009], estudio que aleatorizó 1,088 pacientes entre 6 meses de **gencitabina** o **5-FU/ leucovorina** (**5-FU**, 425 mg/m², y **leucovorina**, 20 mg/m² IV, en el D1-5) adyuvante. El análisis de los resultados no mostró diferencias estadísticamente

significativas en relación a la SG (23 *versus* 23,6 meses para **5-FU**/ **leucovorina** y **gencitabina**, respectivamente, *P* = 0,56). Aunque ambos regímenes muestren la misma eficacia en la adyuvancia, recomendamos el uso de **gencitabina** debido al perfil de toxicidad más favorable, en comparación al **5-FU**. En relación a la combinación de QT y QT + RT adyuvante, el RTOG (9704) condujo un estudio aleatorizado de fase III, en el cual 451 pacientes recibieron tratamiento con **5-FU** en infusión continua o **gencitabina**, ambos por un período de 3 semanas pre y por 12 semanas (3 ciclos) post RT, combinada al **5-FU** administrado por infusión continua. En los pacientes con tumores de cabeza, se observó una diferencia en la SG (20,5 *versus* 16,9 meses) y supervivencia en 3 años (31 *versus*

22%) a favor de la **gencitabina**, sin embargo, no fue estadísticamente significativa (*P* = 0,09) [*JAMA* 299:1019, 2008]. Otra opción adoptada por algunos grupos es el tratamiento neoadyuvante (preoperatorio) de los pacientes con enfermedad clínicamente resecable, desde que exista confirmación anatomopatológica y visualización del tumor por TC [*J Clin Oncol* 26:3496, 2008]. En esos casos, el esquema utilizado es similar a aquel usado en el tratamiento adyuvante. En estudios prospectivos y retrospectivos, el tratamiento neoadyuvante muestra estar asociado a un pequeño beneficio en la resecabilidad [*Am Surg* 64:686, 1998; *Int J Gastroentest Cancer* 34:121, 2003; *Cancer* 89:314, 2000; *Ann Surg Oncol* 12:214, 2005]. El grupo del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) propone el uso de esquemas más

cortos de RT (3,000 cGy durante 2 semanas) en la neoadyuvancia, con menor toxicidad e igual eficacia [*J Clin Oncol* 15:928, 1997; *Ann Surg Oncol* 8:123, 2001; *J Clin Oncol* 26:3487, 2008; *J Clin Oncol* 26:3496, 2008]. No existen estudios aleatorizados que comparen los tratamientos neoadyuvante y adyuvante. Entretanto, un estudio de fase III que evalúa un tratamiento combinado neoadyuvante *versus* un tratamiento quimioterapéutico adyuvante está siendo conducido por un grupo alemán [*BMC Cancer* 7:41, 2007]. En los pacientes tratados de forma neoadyuvante, la colocación de endoprótesis biliares por vía endoscópica es segura [*J Clin Oncol* 18:860, 2000].

Consejo. Después de la cirugía, la suplementación con enzimas pancreáticas puede auxiliar en la reducción de los síntomas gastrointestinales y en el mantenimiento del estado nutricional del paciente. Se recomienda iniciar con **panzitrat** o **creon** en la dosis de un comprimido VO en el desayuno, dos en el almuerzo y dos en la cena, y aumentar la dosis de acuerdo a la necesidad. La obstrucción biliar aumenta el CA 19-9, cuya medida fidedigna debe realizarse después de la descompresión [*Gut* 35:707, 1994]. En los centros donde el servicio de RT no cuente con la experiencia suficiente en el tratamiento de neoplasias del páncreas, el tratamiento combinado no debe indicarse en virtud de su potencial efecto nocivo.

Enfermedad clínicamente irresecable (T3-4N0-1M0)

Recomendación. Considerar el tratamiento sistémico exclusivo con **gencitabina** o sus combinaciones (ver *Estadio IV*). La RT combinada a la QT debe considerarse como un tratamiento de consolidación después del tratamiento quimioterapéutico sistémico exclusivo apenas en los pacientes con enfermedad restringida al páncreas y no candidatos a cirugía (enfermedad localmente irresecable).

Nota. Un pequeño estudio aleatorizado conducido por el *Gastrointestinal Tumors Study Group* (GITSG) muestra que la RT combinada a la QT proporciona un incremento de la supervivencia en los pacientes con

tumores irresecables en comparación con la RT exclusiva [*Cancer* 48:1705, 1981]. Un pequeño estudio francés con 119 pacientes comparó **gencitabina**, como agente único, con la combinación de **5-FU**, **cisplatino** y RT. El estudio fue suspendido precozmente, pues se identificó una diferencia sustancial en la supervivencia mediana a favor del grupo tratado apenas con QT (13 *versus* 8,6 meses, *P* = 0,03) [*Ann Oncol* 19:1592, 2008]. En ASCO 2009, fue presentado un estudio, el cual incluyó 95 pacientes, quienes fueron aleatorizados en 3 brazos; **5-FU** infusional concomitante a la RT; o inclusive esquema de radioquimioterapia seguido de **gencitabina** y **cisplatino** en dosis bajas, en los D1, D8, D22 y D29, concomitantes a la RT; o el mismo esquema de quimioradioterapia seguido

de **gencitabina** y **cisplatino** en dosis convencionales. No existió beneficio en la supervivencia a pesar de la mayor toxicidad hematológica en los brazos de **gencitabina** y **cisplatino** [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4610, 2009]. El grupo francés *Groupe d'étude et Recherche en Oncologie* (GERCOR) realizó un análisis retrospectivo de 181 pacientes incluidos en estudios prospectivos de fase II y III, concluyendo que la estrategia del tratamiento quimioterapéutico inicial, seguido de RT combinada a QT de consolidación, puede aumentar la supervivencia de los pacientes que no presentaron progresión en el tratamiento quimioterapéutico [*J Clin Oncol* 25:326, 2007]. En conclusión, los datos de la literatura son escasos y conflictivos, ya que algunos estudios sugieren que la combinación de QT + RT en la

enfermedad localmente avanzada puede ser beneficiosa.

Estadio IV

Recomendación. El tratamiento es paliativo, siendo fundamental el control del dolor y de otros síntomas. Para pacientes con buena condición clínica, recomendamos **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en 30 min., en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas, como agente único o en combinación con **erlotinib**, 100 mg VO/día, continuamente, o en combinación con **capecitabina**, 1,660 mg/m²/día VO, en dos veces, por 21 días, ambas cada 4 semanas. Como tratamiento de segunda línea, recomendamos (para pacientes que no recibieron **capecitabina** en la primera línea) el

esquema **mFOLFOX6** o **XELOX** (ver capítulo de *Colon* para dosis). Los procedimientos quirúrgicos y las prótesis endoscópicas pueden paliar los síntomas en los pacientes con ictericia obstructiva u obstrucción gástrica por el tumor. La resección de las metástasis no proporciona beneficio al paciente. El uso de la RT combinada con QT debe reservarse para los casos seleccionados que necesiten de mejor control local (ver *Enfermedad clínicamente irresecable*).

Nota. El uso de **gencitabina** está asociado a una respuesta objetiva de apenas 6 a 16%, sin embargo, el beneficio clínico ocurre en 24% de los pacientes, con cerca de 18 semanas de duración de la respuesta y una

supervivencia de 12 meses en el 18% de los casos. Esos resultados, incluyendo la SG, fueron superiores a los obtenidos con la utilización del **5-FU** en *bolus* en un estudio de fase III [*J Clin Oncol* 15:2403, 1997]. El papel de la adición de **capecitabina** a **gencitabina** fue evaluado en un estudio aleatorizado de fase III, el cual incluyó 533 pacientes con enfermedad avanzada y comparó **gencitabina** aislada (1,000 mg/m²/sin, por 7 semanas consecutivas, cada 8 semanas) o combinada a **capecitabina** (**GEMCAP**, **gencitabina**, 1,000 mg/m², en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas, y **capecitabina**, 1,660 mg/m²/día VO, en dos veces, por 21 días, cada 4 semanas) [*J Clin Oncol* 27:5513, 2009]. Los pacientes en el grupo combinado presentaron tasas significativamente mayores de respuesta objetiva (19,1

versus 12,4%; *P* = 0,034), de supervivencia libre de progresión (HR=0,78, IC de 95%: 0,66-0,93; *P* = 0,004) y una tendencia para el aumento de SG (HR=0,86, IC de 95%: 0,72-1,02; *P* = 0,08), con apenas un discreto aumento de las toxicidads grados 3 ó 4. El beneficio fue observado en todos los subgrupos analizados. Además, un metaanálisis realizado por los propios autores, el cual incluyó dos otros estudios aleatorizados que evaluaron **gencitabina** aislada *versus* **gencitabina** más **capecitabina**, totalizando 935 pacientes, mostró beneficio estadísticamente significativo en la SG con el uso de la combinación (HR=0,86, IC de 95%: 0,75-0,98; *P* = 0,02) [*J Clin Oncol* 27:5513, 2009]. Aunque la combinación de **gencitabina** con **oxaliplatino** o **cisplatino** presentó buenos resultados en los estudios

iniciales, esos resultados no se confirmaron con el estudio E6201 del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), realizado con 832 pacientes en tres brazos [*J Clin Oncol* 27:3778, 2009]. El grupo control recibió **gencitabina** aislada (1,000 mg/m²/semana, durante 30 min.), y los brazos experimentales recibieron **GEMOX** (**gencitabina** 1,000 mg/m², durante 100 minutos, en el D1, y **oxaliplatino**, 100 mg/m², en el D2, cada 2 semanas) o un esquema de infusión lenta de **gencitabina** (1,500 mg/m² durante 150 min., semanal); no existiendo diferencias significativas en los resultados. Un reciente estudio italiano presentado en ASCO 2009 aleatorizó pacientes con carcinoma de páncreas avanzado o metastásico para recibir **gencitabina** aislada o la combinación semanal de **gencitabina**

con **cisplatino**. De la misma forma, tampoco se mostró superioridad en el grupo de la asociación (SG de 8,3 *versus* 7,2 meses a favor de **gencitabina**; HR=1,1, *P* = 0,38) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4504, 2009]. Un reciente metaanálisis evaluando la función de los esquemas combinando **gencitabina** a otros medicamentos reveló beneficios en la supervivencia libre de progresión y respuesta objetiva, aunque con aumento de la toxicidad [*Br J Cancer* 99:6, 2008]. La adición de agentes biológicos a la **gencitabina** (**bevacizumab**, **cetuximab**, **tipifarnib**, **marimastat**) no mostró beneficio en la SG en comparación con **gencitabina** aislada [*J Clin Oncol* 22:1430, 2004; *Br J Cancer* 87:161, 2002; *J Clin Oncol* 25:*abstr* 108, 2007; *J Clin Oncol* 25:*abstr* LBA4509, 2007]. La excepción fue el estudio de

fase III presentado por el *National Cancer Institute* (NCI) canadiense, el cual incluyó 569 pacientes portadores de adenocarcinoma avanzado de páncreas, y comparó **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, semanalmente (por 3 semanas, cada 4 semanas), combinada con **erlotinib**, 100 mg VO/día, o con placebo. El brazo de **gencitabina** y **erlotinib** mostró superioridad en términos de SG (mediana de 6,24 *versus* 5,91 meses; HR=0,82, IC de 95%: 0,69-0,99; *P* = 0,038) y supervivencia libre de progresión (mediana de 3,75 *versus* 3,55 meses; HR=0,77, IC de 95%: 0,64-0,92; *P* = 0,004) [*J Clin Oncol* 25:1960, 2007]. La tasa de respuestas fue del 8,6% para los pacientes tratados con **gencitabina** y **erlotinib** *versus* 8,0% para los tratados con **gencitabina** aislada. Basado en estos datos, el **erlotinib** fue

aprobado en el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico. En relación al esquema de segunda línea para el cáncer de páncreas metastásico, el estudio CONKO-3 aleatorizó 168 pacientes refractarios a la **gencitabina** para el tratamiento con **leucovorina** y **5-FU** (FF) u **oxaliplatino**, **leucovorina** y **5-FU** (OFF). La supervivencia mediana fue superior para OFF comparada a FF (4,8 y 2,3 meses, respectivamente; *P* = 0,007) [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 4508, 2008]. Consideramos razonable el tratamiento de rescate basado en la combinación de **oxaliplatino** con **leucovorina** y **5-FU** o **capecitabina** (**FOLFOX** o **XELOX**) [*J Clin Oncol* 18:2938, 2000; *Ann Oncol* 18:vi124-7, 2007; *J Clin Oncol* 27: *abstr* 4618, 2009; *J Clin Oncol* 27:*abstr* e15516, 2009].

Consejo. El tratamiento de pacientes con enfermedad en estadio IV es esencialmente paliativo. Se debe intentar el control del dolor mediante el uso de opioides. La neurólisis percutánea del plexo celíaco también puede promover el control del dolor por algunos meses [*Cancer* 78 (*Suppl* 3):605, 1996]. Debe redoblarse la atención hacia los aspectos nutricionales y a los síntomas que muestren un mal vaciamiento gástrico, presencia de esteatorrea o sangrado digestivo alto por infiltración tumoral. Los pacientes anteriormente tratados con RT y que, subsecuentemente, recibieron QT con **gencitabina**, pueden presentar inflamación tisular del tipo *radiation-recall*, principalmente en los órganos internos [*Cancer* 100:1793, 2004].

SEGUIMIENTO

Recomendación. Examen físico, exámenes de laboratorio (incluyendo el CA 19-9 en los pacientes con elevación del marcador) y rayos X del tórax cada 6 y 8 semanas.

Nota. La disminución de los niveles del CA 19-9 (> 20 ó > 50%), después de la QT basada en **gencitabina**, se correlaciona con el aumento de la supervivencia [*Br J Cancer* 82:1013, 2000; *Int J Gastrointest Cancer* 32:35, 2002; *J Clin Oncol* 20:1182, 2002; *J Clin Oncol* 27:*abstr* e15545, 2009; *J Clin Oncol* 27:*abstr* e15637, 2009].

Consejo. En los pacientes tratados con **gencitabina** y que presentan disnea de causa no definida, con o sin

fiebre, pensar siempre en neumonitis medicamentosa. La TC del tórax de cortes finos es el mejor examen diagnóstico.

12 . Ano

Actualizado el 06/09/09, después de ASCO 2009

Carlos H. Teixeira, Antonio C. Buzaid, Frederico P. Costa y Caio M. Rocha Lima

C21

DESCRIPCIÓN

La mayoría de los cánceres anales tienen origen epidérmico (epidermoides, cloacógenos, basaloides, células transicionales), frecuentemente son curables y sensibles a la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) y están asociados a la

infección por el virus del papiloma humano (VPH). Los factores pronósticos más importantes son el tamaño, grado de diferenciación, local (canal anal medial o lateral, margen anal) y la presencia de metástasis inguinales sincrónicas. El adenocarcinoma del canal anal es una condición rara que debe tratarse como adenocarcinoma de recto bajo (ver *capítulo 9. Recto*). El carcinoma espinocelular de la margen anal tiene pronóstico bueno y debe tratarse como tumor de piel.

ESTADIFICACIÓN (AJCC, 2002)

TNM. **TX**: tumor primario no puede ser evaluado; **T0**: sin evidencia de tumor primario; **Tis**: carcinoma *in situ*; **T1**: tumor ≤ 2 cm; **T2**: tumor > 2 cm y

≤ 5 cm; **T3**: tumor > 5 cm; **T4**: tumor de cualquier tamaño que invade órgano(s) adyacente(s), por ejemplo, vagina, uretra, vejiga; (comprometimiento aislado del músculo del esfinteriano, pared del recto, tejido subcutáneo o piel adyacente no son considerados T4). **NX**: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados; **N0**: ausencia de metástasis en ganglios linfáticos; **N1**: metástasis en ganglios linfático(s) perirrectal(es); **N2**: metástasis en ganglio linfático(s) unilateral(es) ilíaco(s) interno(s) y/o inguinal(es); **N3**: metástasis en ganglio linfático(s) perirrectal(es) e inguinal(es) y/o ilíaco(s) interno(s) y/o inguinal(es) bilateral(es). **MX**: la metástasis a distancia no puede ser evaluada; **M0**: ausencia de metástasis a distancia; **M1**: metástasis a distancia.

Clasificación (TNM)

Supervivencia en 5 años. **Estadio 0**: TisN0M0 (~100%); **Estadio I**: T1N0M0 (~100%); **Estadio II**: T2-3N0M0 (~90%); **Estadio IIIA**: T1-3N1M0 e T4N0M0 (~70%); **Estadio IIIB**: T4N1M0, qqTN2M0, qqTN3M0 (~50%); **Estadio IV**: qqTqqNM1 (~0%).

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. La evaluación inicial del cáncer anal requiere de exámenes rectal e inguinal cuidadosos, endoscopia y ecografía (ECO) endorrectal. Después de la biopsia incisional diagnóstica, recomendamos tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis y, de ser posible, tomografía

computarizada por emisión de positrones (PET-TC) para la evaluación de los ganglios linfáticos (invasión más frecuente si el tumor inicial es mayor de 2 cm) y del hígado. Los ganglios linfáticos inguinales sospechosos deben ser aspirados por medio de aguja fina; si el resultado no es concluyente, realizar biopsia limitada (no practicar disección ganglionar). Las metástasis a distancia no son comunes al diagnóstico inicial (< 15%); sin embargo, recomendamos rayos X del tórax.

Nota. En la evaluación de la extensión del cáncer del canal anal, el examen endoscópico y la ECO endorrectal son de gran valor [*Acta Radiol* 29:337, 1988]. Dos series que

incluyeron 21 y 41 pacientes muestran que la adición de un examen de PET-TC pretratamiento detecta enfermedad previamente no sospechada del 20 al 24% de los pacientes [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:720, 2006; *Mol Imaging Biol* 7:309, 2005]. El beneficio del examen de PET-TC también fue mostrado por una serie británica con 61 pacientes, en la cual el examen alteró la estadificación TNM en 23% de los casos, el plan de tratamiento en 3% y el campo de RT en 13% de los pacientes [*Br J Cancer* 100:693, 2009]. Por lo tanto, se recomienda el uso de PET-TC, cuando está disponible.

TRATAMIENTO INICIAL

En relación al tratamiento, los pacientes pueden seleccionarse

clínicamente, según la estadificación: tumores superficiales (Tis-T1), lesiones de riesgo bajo (T2-3, N0), lesiones de riesgo alto (T4, N+) o con metástasis a distancia (M1).

Lesión superficial (Tis-1 N0)

Recomendación. Resección transanal con margen negativa o RT aislada.

Nota. La escisión local implica márgenes de seguridad de 1 cm, sin necesidad de injerto de piel. Entretanto, debido al frecuente comprometimiento de toda el área (*field defect*) por VPH, las recurrencias locales son muy comunes después del tratamiento quirúrgico [*Br J Surg* 86:1063, 1999], convirtiendo a la RT, con su tasa alta de

control local (89%), en una alternativa más atrayente. Si el tumor del margen anal ocupa más de la mitad de la circunferencia del ano, la preservación de la función esfinteriana no es posible, debiéndose optar por el tratamiento con RT aislada o QT y RT combinadas [*Am J Surg* 149:95, 1985]. Cabe destacar que las recurrencias tardías no son raras en esos pacientes, los cuales deben, por lo tanto, ser seguidos por períodos prolongados [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:479, 2005].

Lesión T2- 4N0 o N+

Recomendación. RT externa con 45 a 54 Gy totales (T2) y 54 a 59,4 Gy (T3 y T4) durante 5 semanas, asociada a la QT sistémica. Entre los esquemas quimioterapéuticos más

utilizados, recomendamos el régimen modificado de Nigro, con **mitomicina C**, 10 mg/m² (no exceder más de 20 mg por dosis) IV, en el D1, seguida de **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV, en infusión continua, del D1 al D4, ambos en las semanas 1 y 5 de la RT. En caso que no exista acceso a la bomba de infusión de **5-FU**, recomendamos sustituir el **5-FU** por **capecitabina**, 825 mg/m², dos veces al día (media hora después del desayuno y media hora después de la cena), solamente en los días de tratamiento radioterapéutico. La dosis de **mitomicina C** IV es de 12 mg/m² en el D1. En ese régimen, la **mitomicina C** no se repite en la quinta semana. Una segunda opción es **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en el D1, seguida de **5-FU**, 1,000 mg/m² IV, en infusión continua, del D1 al D4, en las semanas 1 y 5 de

la RT.

Nota. Dos grandes estudios aleatorizados europeos compararon el tratamiento radioterapéutico asociado a **5-FU** y **mitomicina C** *versus* RT exclusiva, mostrando una reducción de la recurrencia local y de la necesidad de colostomía, sin aumento de la supervivencia global (SG) con adición de la QT [*J Clin Oncol* 15:2040, 1997; *Lancet* 348:1049, 1996]. En un estudio aleatorizado del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), el tratamiento radioterapéutico combinado a **5-FU** y **mitomicina C** se mostró superior al tratamiento radioterapéutico combinado con apenas **5-FU**, tanto para el control local como para la reducción de la necesidad de colostomía, aunque tampoco mostró

impacto en la SG en 4 años [*J Clin Oncol* 14:2527, 1996]. En varios estudios, la media de la respuesta completa observada fue del 84% (90% en T1/T2, 50% en T3/T4), control local del 73% y supervivencia del 77% en 5 años [*J Clin Oncol* 14:2527, 1996; *Cancer J Sci Am* 2:205, 1996; *Ann Surg* 215:150, 1992; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:1115, 1991]. El uso de **capecitabina** en sustitución al **5-FU** fue evaluado en un estudio de fase II combinado con **mitomicina C** y RT; 77% alcanzaron respuesta completa después de 4 semanas de la finalización del tratamiento. Aunque en el estudio de fase III necesiten ser comprobados, esos resultados representan una opción para los pacientes que no tienen acceso a **5-FU** infusional [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:119, 2008]. La combinación de **5-FU** y **cisplatino** fue evaluada en

varios estudios de fase II, con resultados prometedores [*J Clin Oncol* 14:3121, 1996; *Ann Oncol* 8:575, 1997]. El único estudio de fase III (n=940) que comparó la función del **cisplatino** y **5-FU** combinado a la RT *versus* el tratamiento combinado estándar de **5-FU** y **mitomicina C** con RT fue presentado en la ASCO en 2009. En ese estudio, no existió diferencia estadística con respecto a los índices de respuesta completa a los 6 meses – *endpoint* primario – (95,4 *versus* 94,5%, *P* = 0,53) con mejor perfil de toxicidad hematológica G3/G4 en el brazo del **cisplatino** (13,4 *versus* 24,7%, *P* < 0,001) y sin diferencia estadística para la toxicidad no hematológica G3/G4 (64,6 *versus* 60,2%, *P* = 0,17); en el mismo estudio también fue evaluado el uso de **cisplatino** de mantenimiento por 2 meses después de una segunda

aleatorización, siendo los datos de supervivencia libre de recurrencia (HR=0,89, IC de 95%: 0,68-1,18, *P* = 0,42) y SG (HR=0,79, IC de 95%: 0,56-1,12, *P* = 0,19) negativos para el mantenimiento. Ese estudio confirma el esquema Nigro como tratamiento estándar y endosa la indicación de **cisplatino** en el tratamiento combinado en situaciones en las cuales la **mitomicina C** no puede ser administrada [*J Clin Oncol* 27:*abstr* LBA4009,2009]. El uso de QT de inducción con 2 ciclos de **cisplatino** y **5-FU** presentó resultados prometedores en pacientes con enfermedad localmente avanzada (T4 o N) en estudios de fase II [*Ann Oncol* 8:575, 1997]. Basado en ese estudio, el RTOG condujo un estudio aleatorizado (RTOG 98-11) con 682 pacientes reclutados, el cual comparó el régimen clásico de RT

combinado con **mitomicina C** y **5-FU** *versus* QT de inducción con 2 ciclos de **cisplatino** y **5-FU**, seguidos de RT combinada a **cisplatino** y **5-FU**. Aunque no existió diferencia entre el brazo estándar y el brazo experimental en términos de SG (75 *versus* 70%, *P* = 0,10) e intervalo libre de enfermedad a los 5 años (60 *versus* 54%, HR=12; IC de 95%: 0,93-1,55, *P* = 0,17), existió una diferencia significativa en la supervivencia libre de colostomía a los 5 años, a favor del brazo estándar (tasa de colostomía en 5 años de 10 *versus* 19%, HR=1,68; IC de 95%: 1,07-2,65, *P* = 0,02) [*JAMA* 299:1914, 2008]. Un análisis secundario del estudio RTOG 98-11 reportado recientemente mostró que el diámetro tumoral es el único factor predictivo independiente pretratamiento de tiempo para la colostomía y tasa de colostomía en 5

años (independiente del estado ganglionar) [*J Clin Oncol* 27:1116, 2009]. La incidencia de metástasis inguinales sincrónicas varía del 10 al 25%, siendo asociadas a una peor supervivencia y a una mayor tasa de recurrencia local [*J Clin Oncol* 15:2040, 1997; *Cancer* 92:77, 2001]. El porcentaje de falla local, después de la terapia inicial en pacientes N0, es del 19 *versus* 36% para N1 a N3 [*Cancer* 79:2329, 1997], y la supervivencia de pacientes N0 y N1 a N3 es del 81 y 57% en 5 años, respectivamente [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:1115, 1991]. Aún así, el clásico esquema de Nigro se mantiene como tratamiento estándar en el cáncer del canal anal, inclusive con riesgo alto. La función de las nuevas tecnologías de RT, como la RT de intensidad modulada (IMRT), asociadas al tratamiento

quimioterapéutico, fue evaluada en algunas series. Dos estudios presentados en la ASCO 2008 mostraron un mejor perfil de toxicidad gastrointestinal y dermatológico con el uso de IMRT; entretanto, fueron divergentes en relación a la toxicidad hematológica y a la tasa de control local; siendo necesarios estudios más sólidos para aclarar el tema [*J Clin Oncol* 25:4581,2007; *J Clin Oncol* 26: *abstr* 4608, 2008; *J Clin Oncol* 26:*abstr* 15593, 2008].

Consejo. Se el paciente desarrolla neutropenia grave después del primer ciclo de **mitomicina C**, no administrarla en la quinta semana. Se pueden aplicar reducciones de dosis de la **mitomicina C** en la quinta semana de acuerdo a la toxicidad hematológica

de la primera dosis (7,5 mg/m² si el nadir de los leucocitos permanecen entre 1,000 y 2,400 y el de las plaquetas entre 50,000 y 85,000; 5 mg/m² si el nadir de los leucocitos permanece por debajo de 1,000 y de plaquetas, por debajo de 50,000). No es necesaria la resección de la lesión residual mínima postratamiento inicial (ver *Enfermedad residual mínima después del tratamiento inicial*). Si el paciente ya fue sometido a una escisión local, por ejemplo, cáncer de canal anal descubierto incidentalmente durante una hemorroidectomía, debe aplicarse RT combinada a la QT; aunque, la dosis entre 30 y 34 Gy es suficiente [*J Surg Oncol* 70:71, 1999]. Recomendamos siempre el examen de HIV en pacientes jóvenes que estén expuestos o que presenten factores de riesgo. Un estudio retrospectivo realizado en el *MD*

Anderson Cancer Center, el cual evaluó 167 pacientes, identificó, en el análisis multivariante, a la infección por el VIH (junto con el estado de los ganglios linfáticos) como un factor predictor independiente de SG baja [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:794, 2007]. Varios pequeños estudios, la mayoría retrospectivos, mostraron que la tolerancia a la terapia combinada es menor en pacientes VIH positivos con CD4 < 200/mm³, historia de infecciones oportunistas, complicaciones relacionadas a la inmunodeficiencia y que recibieron dosis mayores que 30 Gy de radiación; requiriendo, por lo tanto, modificaciones de las dosis de QT y RT [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:1101, 1997; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:127, 1999; *Radiat Oncol* 1:29, 2006]. La eficacia del tratamiento en pacientes VIH positivos muestra ser similar a la de

los pacientes no infectados por el VIH [*Dis Colon Rectum* 51:73, 2008].

Metástasis a distancia (M1)

Recomendación. QT paliativa.

Nota. En vista del número limitado de casos, existen pocos estudios en relación al tratamiento de la enfermedad metastásica. El hígado y el pulmón son los órganos más afectados. No existe tratamiento estándar. Recomendamos el uso de la combinación de **5-FU** con **cisplatino** [*Am J Clin Oncol* 16:536, 1993; *Acta Oncol* 32:33, 1993], aunque los agentes quimioterapéuticos únicos, tales como, **cisplatino** [*Cancer Treat Rep* 69:891, 1985] y **carboplatino** [*Clin Oncol (R Coll Radiol)* 5:57, 1993] también

pueden utilizarse. Existen relatos de respuesta al **irinotecán** [*Tumori* 87:58, 2001] y **cetuximab** con **irinotecán** [*Dis Colon Rectum* 50:395, 2007]. Recientemente, el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) reportó los resultados de un estudio de fase II con **mitomicina C**, **doxorubicina** y **cisplatino** (**MAP**). De los 20 pacientes tratados, de los cuales solamente 4 recibieron la QT previa con **mitomicina C**, 14 (60%) mostraron respuestas parciales [*Invest New Drugs* 24:447, 2006]. La *Mayo Clinic* realizó un pequeño estudio piloto con **CCNU**/ **bleomicina** y reportó respuestas objetivas en 3 de 7 pacientes tratados [*Invest New Drugs* 24:447, 2006]. La función de las terapias regionales en pacientes con enfermedad metastásica limitada fue objeto de un estudio que evaluó la resección hepática, ablación o

ambas; en un subgrupo de 27 pacientes con carcinoma anal, la supervivencia libre de enfermedad y la SG fueron de 9,6 y 22,3 meses, respectivamente; por lo tanto, la terapia regional puede ser una opción siempre que exista una indicación individual y criteriosa [*Ann Surg Oncol* 14:2807, 2007].

Enfermedad residual mínima después del tratamiento inicial

Recomendación. Solamente observar, sin biopsias de rutina, con seguimiento cercano cada 6 y 8 semanas, examen físico, anoscopía y TC de abdomen y pelvis. Realizar resección transanal sólo si existen señales de progresión local.

Nota. Todavía existen muchas controversias en relación a cuando y como evaluar la enfermedad residual después de la terapia primaria no quirúrgica. Un estudio mostró que los tumores anales pueden continuar en regresión de 3 a 12 meses, después de haber completado el tratamiento inicial. En ese estudio, no se administró terapia de rescate en los pacientes cuyo tumor continuaba en regresión, solamente se realizó el seguimiento [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:1115, 1991].

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

Canal anal

Recomendación. Resección

abdominoperineal y linfadenectomía inmedíata o tratamiento de rescate con **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en el D1, y **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV, en infusión continua, del D1 al D4, con un *boost* de radiación (9 Gy). Si existe progresión (50% de los casos), seguir con resección abdominoperineal asociada a la linfadenectomía.

Nota. En un estudio aleatorizado del RTOG, la QT sistémica con **cisplatino** y **5-FU** rescató el 50% de los pacientes con progresión local después de la **mitomicina C** y **5-FU** combinados con RT [*J Clin Oncol* 14:2527, 1996]. La resección abdominoperineal, como terapia de rescate de primera línea, muestra una supervivencia del orden del 40% en 5 años (variando entre 33 y 69,4%) y, en general, presenta una tasa

de complicación quirúrgica relativamente alta [*Ann Surg Oncol* 1:105, 1994; *Dis Colon Rectum* 35:574, 1992; *Dis Colon Rectum* 41:1488, 1998; *Cancer* 86:405, 1999; *J Gastrointest Surg* 5:383, 2001; *Br J Surg* 89:1425, 2002; *Dis Colon Rectum* 47:1136, 2004; *Dis Colon Rectum* 48:16, 2005; *Ann Surg Oncol* 14:2780, 2007; *J Gastrointest Surg* 11:1744, 2007; *Ann Surg Oncol* 14:478, 2007; *J Clin Oncol* 27:*abstr* e15635, 2009]. De acuerdo con la experiencia del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) con 62 pacientes, la presencia de margen positiva y/o ganglio linfático positivo mostró una evolución peor [*Dis Colon Rectum* 47:1136, 2004]. En pacientes operados con intención de cura, el 79% de las recurrencias ocurrieron en los primeros 2 años y, en el 74% de los casos, fueron

locorregionales.

Metástasis inguinal metacrónica aislada

Recomendación. Disección de los ganglios linfáticos inguinales seguida de RT combinada a QT de rescate (ver *Enfermedad recurrente – Canal anal*).

Nota. La aparición de metástasis metacrónicas es un evento raro (~8% de los casos). La literatura es, por lo tanto, relativamente escasa. En la mayor serie de la literatura, 19 pacientes con recurrencia inguinal metacrónica (que no habían recibido RT anterior en la región inguinal) y que fueron tratados con cirugía y quimioradioterapia presentaron una

supervivencia del 41,4% en 5 años [*Cancer* 92:77, 2001]. En una serie del MSKCC, la cual incluyó 62 pacientes, 5 mostraron recurrencia inguinal y fueron operados, y 3 permanecieron sin enfermedad a los 21, 82 y 84 meses de seguimiento [*Dis Colon Rectum* 47:1136, 2004].

Seguimiento

Evaluar inicialmente al paciente cada 6 a 8 semanas después de la finalización de la radioquimioterapia; después, cada 6 semanas, con tacto rectal y anoscopía hasta la remisión completa; después, cada 3 meses, por 2 años; cada 6 meses, en los 3 años siguientes; y anualmente, después de 5 años.

13 . Hepatocarcinoma

Actualizado el 15/10/09, después de ASCO 2009

Frederico Costa y Caio Rocha Lima

C22.0

ESTADIFICACIÓN AJCC, 2002

Tumor primario (T). **TX**: tumor primario no evaluable; **T0**: sin evidencia de tumor primario; **T1**: tumor solitario sin invasión vascular; **T2**: tumor solitario con invasión vascular o tumores múltiples, siendo ninguno > 5 cm; **T3**: múltiples tumores > 5 cm o tumor que invade una rama mayor de la vena porta o vena hepática; **T4**:

invasión directa de órganos adyacentes (excepto la vesícula biliar) o perforación del peritoneo visceral. **Ganglios linfáticos regionales (N)**. **NX**: ganglios linfáticos regionales no evaluables; **N0**: ausencia de metástasis em los ganglios linfáticos regionales; **N1**: presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales. **Metástasis distantes (M)**. **MX**: metástasis a distancia no evaluables; **M0**: ausencia de metástasis a distancia; **M1**: metástasis a distancia.

Clasificación (TNM)

Estadio I: T1N0M0; **Estadio II**: T2N0M0; **Estadio IIIA**: T3N0M0; **Estadio IIIB**: T4N0M0; **Estadio IIIC**: qqTN1M0; **Estadio IV**: qqTqqNM1.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Hemograma, pruebas de función hepática (incluyendo deshidrogenasa láctica [DHL] y albúmina), perfil de coagulación, alfa-fetoproteína (AFP), serologías para hepatitis B y C, endoscopía digestiva alta, tomografía computarizada (TC) y resonancia nuclear magnética (RNM) de abdomen y/o ecografía (ECO) hepática con contraste (de estar disponible).

Nota. La RNM define mejor el volumen tumoral en el caso que el paciente necesite de planificación quirúrgica o de radioterapia, siendo, por lo tanto, en esos casos, complementario a la TC helicoidal. En los pacientes con lesiones sospechosas de

hepatocarcinoma (HCC), el uso de la TC helicoidal multifásica aumenta la sensibilidad de detección en hasta el 98%, aunque muy dependiente de la técnica usada (fase arterial portal y fase post contraste) [*Radiology* 226:543, 2003; *Radiology* 226:79, 2003; *AJR* 180:1593, 2003]. La presencia de trombosis de la vena porta causada por el carcinoma primario del hígado es importante en la decisión terapéutica y puede ser diagnosticada por la TC, RNM y ECO con Doppler [*AJR* 165:573, 1995; *AJR* 168:719, 1997]. La endoscopía digestiva alta define la presencia de varices de esófago, siendo importante en la evaluación de la hipertensión portal y del riesgo de hemorragia digestiva alta. La biopsia en los pacientes con imagen típica y elevación de AFP ≥ 400 ng/mL no es absolutamente necesaria, ya que esos

hallazgos son considerados patognomónicos de la enfermedad. Entretanto, la biopsia debe ser considerada con cautela en los pacientes con AFP ≤ 100 ng/mL y lesiones menores de 3 cm, pues los índices de falsos positivos están cerca del 20%, además del riesgo potencial de implantación de células neoplásicas en el trayecto de la aguja [*Ann Surg* 234:206, 2001]. Los métodos de imágenes para evaluar lesiones pequeñas (< 2 cm) proporcionan sensibilidad y especificidad del orden del 20%. Eso se debe a las características de hipovascularidad de las lesiones, los cuales son comunes a los nódulos de regeneración, displásicos o hepatocarcinoma bien diferenciado [*Radiology* 219:445, 2001]. En esos casos, la arteriografía y portografía, ambas por TC, presentan sensibilidad

muy superior en la caracterización de las lesiones [*AJR* 178:885, 2002]. La tomografía computarizada por emisiones de positrones (PET-TC) muestra un valor muy limitado en el diagnóstico del hepatocarcinoma, no siendo recomendada en las acciones de rutina [*Ann Nucl Med* 14:121, 2000]. El uso de ECO con contraste de microampollas puede auxiliar en el diagnóstico de lesiones focales en el hígado cirrótico [*Eur Radiol* 17:F73, 2007].

Consejo. La definición de la etiología de los nódulos pequeños (generalmente < 2 cm) en el hígado cirrótico es aún muy limitada por métodos de imágenes. Muchas veces, la experiencia de cada servicio con métodos de imágenes y la evolución del paciente

son importantes en la decisión terapéutica de cada caso.

EVALUACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE

La evaluación pronóstica de los pacientes con carcinoma hepatocelular es fundamental en la decisión terapéutica. Las clasificaciones pronósticas más comúnmente utilizadas son el índice de *Child-Pugh* (de A a C) [*Br J Surg* 60:646, 1973], la clasificación de Okuda (de 1 a 3) [*Cancer* 56:918, 1985], el índice del *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP) (de 1 a 6) [*Hepatology* 28:751,1998; *Hepatology* 31:840, 2000], el cual incorpora las otras dos clasificaciones anteriores, el *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC de A a D) [*Semin Liver Dis* 19:329, 1999], y

el sistema de estratificación creado por la *Mayo Clinic*, llamado *Mayo End-Stage Liver Disease* (MELD) [*Hepatology* 33:464, 2001]. El índice de *Child-Pugh* toma en consideración los niveles de bilirrubina, tiempo de protrombina (TP), albúmina, el grado de ascitis y encefalopatía, y divide a los pacientes en tres grupos distintos (A, B y C) de acuerdo con la gravedad de la insuficiencia hepática. La clasificación de BCLC es útil fundamentalmente para la orientación terapéutica; ésta clasifica al paciente en cinco estadios e integra las clasificaciones de *Child-Pugh*, Okuda, TNM y el índice de desempeño [*Lancet* 362:1907, 2003]. Utilizaremos esa clasificación en este capítulo para las recomendaciones terapéuticas. El sistema MELD de evaluación pronóstica, desarrollado para los pacientes candidatos al transplante hepático, fue

creado por la *Mayo Clinic* después de la evaluación de sus pacientes en la lista de transplante entre 1990 a 1999. Por medio de ese sistema, los pacientes son posicionados en la lista de acuerdo a la gravedad de su enfermedad [*Hepatology* 33:464, 2001].

Consejo. La variante fibrolamelar es rara, aunque presenta mejor pronóstico, siendo asociada a tumores bien circunscritos con 50 a 75% de resecabilidad, poca elevación de la AFP (5% de los casos) y poca asociación a cirrosis y hepatitis B [*Cancer* 106:1331,2006]. En comparación a la variante mixta o combinada con el colangiocarcinoma, muestra peor pronóstico [*Word J Surg* 33:196, 2009]. Las clasificaciones pronósticas son clínicas y de fácil reproducción y

utilización. Este capítulo se basa firmemente en los siguientes criterios de selección:

CHILD-PUGH:

Bilirrubina (mg/dL): 1-1,9: **1**; 2-2,9: **2**; >2,9: **3**

TP (RNI): <1,7: **1**; 1,7 a 2,3: **2**; > 2,3: **3**

Albúmina (g/dL): > 3,5: **1**; 2,8 - 3,5: **2**; < 2,8: **3**

Ascitis: ausente: **1**; pequeña: **2**; moderada: **3**

Encefalopatía: ausente: **1**; grado 1 ó 2: **2**; grado 3 ó 4: **3**

Puntaje: 5 a 6: **A**; 7 a 9: **B**; 10 a 15: **C**

Supervivencia en 1 año: **A**: 67%; **B**: 37%; **C**: 18%

OKUDA:

Tamaño del tumor: ≥ 50% – positivo; < 50% – negativo

Ascitis: detectable – positivo; ausente – negativo

Albúmina: ≤ 3 g/dL – positivo; > 3 g/dL – negativo

Bilirrubina: ≥ 3 mg/dL – positivo; < 3 mg/dL – negativo

Estadio: **I**: sin criterio positivo; **II**: 1 ó 2 criterios positivos; **III**: 3 ó 4 criterios positivos

Supervivencia en 1 año: **I**: 82%; **II**: 36%; **III**: 14%

BCLC:

Estadio 0: tumor único < 2 cm : *Child* A, *Okuda* I

Estadio A: asintomático; tumor único < 5 cm o tres tumores < 3 cm; *Okuda* I; pudiendo presentar hipertensión portal o bilirrubina aumentada

Estadio B: asintomático; *Child* A-B; tumor multinodular, sin invasión vascular o metástasis, *Okuda* I-II

Estadio C: sintomático, *Child* A-B; tumor invasivo o metástasis ganglionares o a distancia presentes, *Okuda* I-II

Estadio D: síntomas importantes, *Child* C u *Okuda* III

Supervivencia: **A**: del 50 al 75% en 5 años; **B**: 50% en 3 años; **C**: 50% en 6 meses; **D**: 50% < 3 meses

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

El diagnóstico de hepatocarcinoma generalmente está asociado a cirrosis hepática (cerca del 80% de los casos), inducida por diferentes causas y en diferentes etapas de evolución, siendo responsable por 15% de las muertes por insuficiencia hepática [*Hepatology* 7:122, 1987]. La determinación de la función hepática de los pacientes cirróticos y su evolución es el paso inicial fundamental que definirá la agresividad del tratamiento para el hepatocarcinoma. Actualmente, las únicas estrategias terapéuticas de cura para el hepatocarcinoma son el transplante hepático y la resección quirúrgica. Las estrategias radioablativas pueden considerarse de cura en pacientes seleccionados (lesión única < 3 cm), aunque sus resultados sean considerados inferiores a los de la resección quirúrgica [*J Hepatobiliary*

Pancreat Surg 8:397, 2001], siendo, por lo tanto, reservadas a pacientes sin condiciones clínicas para cirugía. Para el transplante hepático deben ser considerados todos los pacientes en condiciones clínicas compatibles con la enfermedad restringida al hígado y sin signos de invasión vascular macroscópica. De acuerdo a los criterios de Milán, los pacientes con lesión única < 5 cm o hasta 3 lesiones de hasta 3 cm, son los mejores candidatos [*N Engl J Med* 334:693,1996] (ver *Pacientes operables, enfermedad resecable BCLC A*). Resulta evidente que la selección de los pacientes respecto al riesgo de recurrencia y riesgo de morbi-mortalidad con el procedimiento es fundamental para poder optimizar el uso de los pocos órganos disponibles, considerándose la aplicación del sistema MELD de gran

importancia en esta estrategia [*Liver Transpl* 10:36, 2004]. Recientemente fue incorporado en el Brasil el sistema MELD para la priorización de pacientes en la lista de espera para un órgano de donante muerto. Como la lista de transplante es extensa, deben considerarse las estrategias para el control temporario de la enfermedad. Recomendamos, en esa situación, la ablación por radiofrecuencia, alcoholización o quimioembolización, de acuerdo a lo descrito a continuación. En los pacientes con enfermedad inicial, MELD < 8 y sin evidencia de hepatitis, debe considerarse la resección quirúrgica [*J Gastrointest Surg* 12:1699, 2008]. Los pacientes cirróticos, elegibles para transplante hepático y que presentan lesiones resecables, además de los criterios clínicos favorables para la resección (presión de

la vena porta < 10 mm Hg, ausencia de trombocitopenia y función hepática preservada), también deben inicialmente considerarse para resección hepática curativa [*Semin Liver Dis* 25:181, 2005; *Liver Transpl* 11:1242, 2005]. El uso de fuentes alternativas de órganos de donantes vivos permanece controvertido y debe considerarse apenas en los mejores candidatos. En los pacientes con pronóstico más reservado, puede considerarse la posibilidad de transplante “dominó”. La edad es un factor limitante para el transplante hepático, que debe ser restringido a pacientes con buena condición física y edad inferior a 70 años. En los casos raros de carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico, la resección quirúrgica es la mejor opción curativa.

Pacientes operables, enfermedad resecable (BCLC 0 y A)

Recomendación. Cuando la lista de espera es inferior a 6 meses, recomendamos el transplante hepático como modalidad inicial en los pacientes elegibles, particularmente los cirróticos y los *Child-Pugh* B (8/9). Considerar los procedimientos de ablación por radiofrecuencia, alcoholización o quimioembolización en los pacientes listados para transplante y que muestran un tiempo de espera superior a 6 meses. Considerar la hepatectomía parcial con margen negativa restringida para los pacientes *Child-Pugh* A y B(7) y sin hipertensión portal.

Nota. Los mejores pacientes para el transplante hepático son aquellos con cirrosis hepática y tumor único < 5 cm o hasta tres tumores < 3 cm, sin signos de invasión vascular o enfermedad extrahepática (Criterios de Milán – Mazzaferro). La supervivencia global (SG) de ese grupo de transplantados fue del 85% en 4 años [*N Engl J Med* 334:693, 1996]. Al comparar a los pacientes con hepatectomía parcial, aquellos tratados con transplante hepático presentaron una SG similar en 5 años (32 *versus* 31%), sin embargo, la supervivencia libre de recurrencia en 5 años fue superior (60 *versus* 14 a 20%) [*J Hepatol* 26:1274, 1997; *Hepatology* 31:899, 2000]. Cuando se evalúa el impacto del costo del tratamiento propuesto y su eficacia, el transplante hepático es costo-efectivo si se realiza entre 6 e 12 meses de espera. La

resección hepática es costo-efectiva en los pacientes cuyo transplante tiene previsión de espera superior a los 18 meses [*N Engl J Med* 339:380, 1998]. Un reciente análisis del *International Registry of Hepatic Tumors in Transplant* mostró que en los últimos 20 años existió un aumento en la tasa de cura, asociada a la reducción de la morbilidad y de la recurrencia [*Liver Transpl* 15:574, 2009]. Los factores como función hepática, tumor único o múltiple y hepatitis viral, parecen no interferir en los resultados observados con el transplante hepático para el tratamiento del hepatocarcinoma. La presencia de tumor > 5 cm, invasión vascular, tumores poco diferenciados y metástasis ganglionar son factores predictivos negativos importantes que contraindican el transplante hepático convencional [*Ann Surg* 228:479, 1998;

Cancer 86:1151, 1999]. La resección quirúrgica inicial seguida de transplante hepático proporciona la mejor estrategia de rescate para los pacientes que sufren recurrencia y mantienen los Criterios de Milán (en la recurrencia) [*J Gastrointest Surg* 12:1699, 2008; *Ann Surg Oncol* 15:1383, 2008; *Transplantation* 86:641, 2008; *Ann Surg Oncol* 16:1560, 2009]. Los mejores candidatos a la resección quirúrgica exclusiva son los pacientes *Child-Pugh* A, con valores normales de bilirrubina, ausencia de signos clínicos de hipertensión portal (plaquetopenia, esplenomegalia y varices de esófago), con tumor único, con diámetro < 5 cm (sin invasión vascular), asintomáticos y MELD < 8 [*Gastroenterology* 111:1018, 1996; *Hepatology* 30:1434, 1999; J *Gastrointest Surg* 12:1699, 2008]. Deben considerarse como criterios de

no elegibilidad quirúrgica a la hiperbilirrubinemia, hipertensión portal y deterioro clínico, a pesar que el hepatocarcinoma sea resecable [*World J Surg* 29:124, 2005]. La extensión de la resección depende de la función hepática del paciente, evaluada por los criterios pronósticos y/o por el examen de la depuración de indocianina verde. En los casos de ausencia de cirrosis, hasta el 2/3 del hígado puede ser retirado quirúrgicamente. La supervivencia con cirugía es del 37 a 41% en 5 años [*Am J Surg* 169:28, 1995; *J Clin Oncol* 19:3037, 2001; *Ann Surg Oncol* 16:1832, 2009]. Los resultados con hepatectomía parcial en pacientes con hepatitis por virus B o C y cirrosis (*Child-Pugh* A y B) o sin cirrosis son similares [*J Clin Oncol* 18:1094, 2000]. La recurrencia tumoral en los pacientes sometidos a hepatectomía

parcial es predominantemente hepática y por lo general ocurre en los 3 primeros años de seguimiento [*Arch Surg* 129:738, 1994]. El tratamiento adyuvante post hepatectomía parcial continua siendo controvertido [*Cochrane Database Syst Rev* :CD001199, 2009]. Sin embargo, existen dos estrategias ocasionalmente utilizadas: la primera es la administración postoperatoria de una dosis de 1,850 a 2,400 MBq (50 a 60 mCi) de **lipiodol I-131** intraarterial, con reducción de la tasa de recurrencia y aumento de la supervivencia libre de enfermedad, aunque con beneficio dudoso en la SG en comparación a la observación [*Lancet* 353:797, 1999; *J Nucl Med* 49:362, 2008; *Ann Surg* 247:43, 2008]. La segunda es el uso de **interferón**, el cual muestra reducir la recurrencia y mortalidad en 2 años en

pacientes con hepatitis por virus C poshepatectomía parcial [*Hepatology* 32:228, 2000; *Hepatol Res* 20:301, 2001; *Intervirology* 48:71, 2005; *Br J Surg* 96:975, 2009]. El uso de quimioembolización intrahepática poshepatectomía proporcionó beneficio en la supervivencia libre de progresión (*P* = 0,004) y SG (*P* = 0,048) en un estudio de fase III con 115 pacientes en el estadio IIIA [*J Cancer Res Clin Oncol* 135:1437, 2009]. El rescate quirúrgico es una modalidad eficaz y debe considerarse para los pacientes con carcinoma fibrolamelar recurrente [*Cancer* 106:1331, 2006] o en los pacientes con HCC en hígados no cirróticos [*J Gastroenterol* no prelo *Aug* 12, 2009].

Pacientes inoperables,

enfermedad localizada (BCLC A)

Recomendación. Inyección percutánea de alcohol (IPA) o ablación por radiofrecuencia (RFA).

Nota. IPA o RFA guiada por ECO o TC está indicada preferentemente para los pacientes con tumores < 3 cm, menos de tres tumores y ausencia de ascitis [*Hepatology* 16:353, 1992; *Eur J Ultrasound* 13:107, 2001; *J Hepatol* 42:535, 2005]. La supervivencia en 5 años es de cerca de 33% [*World J Surg* 19:801, 1995]. Un estudio reciente comparó 102 pacientes aleatorizados para RFA o IPA (n=52 y n=50, respectivamente) y mostró que la supervivencia en 2 años fue similar en ambos grupos (98 *versus* 88%, *P* =

0,14), sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad en 2 años fue mejor en el grupo de RFA (64 *versus* 43%, *P* = 0,012) [*Radiology* 228:235, 2003]. Esos resultados fueron confirmados por otros tres estudios aleatorizados entre RFA e IPA [*Gastroenterology* 129:122, 2005; *Gut* 54:1151, 2005; *Scand J Gastroenterol* 43:727, 2008] y recientemente por un metaanálisis [*BMC Gastroenterol* 9:31, 2009]. Entretanto, la IPA es preferible a la RFA en lesiones adyacentes a los ductos biliares (principalmente las lesiones localizadas en el segmento IV) o asas intestinales debido al riesgo de lesiones biliares o intestinales [*Eur J Ultrasound* 13:159, 2001]. En los centros especializados, las técnicas de hidrodisección combinadas a RFA pueden utilizarse en las lesiones superficiales. Aunque, exista un

pequeño estudio prospectivo que compare IPA *versus* resección quirúrgica apoyando su uso en pacientes con una o dos lesiones de hasta 3 cm, no consideramos la IPA una modalidad de cura. Existe, inclusive, riesgo de sembrar células tumorales y dificultad en la localización de todos los nódulos existentes con IPA o RFA [*Ann Surg* 242:36, 2005]. El uso de radioterapia (RT) externa, sea con fotones o 3DCRT, muestra ser una estrategia prometedora en pacientes altamente seleccionados [*J Clin Oncol* 23:1839, 2005; *Clin Cancer Res* 11:3799, 2005; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1152, 2006].

Consejo. El seguimiento radiológico después de la RFA es difícil, tomando cuidado para no confundir reacción

inflamatoria periférica con tumor residual [*Eur J Ultrasound* 13:73, 2001]. La IPA y la RFA deben ser realizadas preferentemente en centros de referencia.

Pacientes operables, enfermedad irresecable (BCLC B)

Recomendación. Considerar tratamiento neoadyuvante con quimioembolización intraarterial con **lipiodol** asociado al **cisplatino**, 50 mg, y/o **doxorubicina**, 25 a 50 mg intraarterial, seguida de gelfoam selectivo o, de estar disponible, quimioembolización neoadyuvante utilizando microesferas cargadas con **doxorubicina**. Considerar la posibilidad de hepatectomía parcial o

transplante hepático en los pacientes con buena respuesta clínica (ver *Pacientes operables, enfermedad resecable BCLC 0 y A*). En los pacientes con riesgo alto a la quimioembolización o que rechazan el procedimiento, puede considerarse **sorafenib** (ver *Pacientes inoperables, enfermedad irresecable, trombosis de vena porta o enfermedad metastásica BCLC C*).

Nota. Pueden considerarse el tratamiento multimodal en los pacientes con tumores que exceden los Criterios de Milán. El uso de quimioembolización intrahepática es eficaz en la reducción del tumor con la finalidad de convertirlo en elegible para transplante en cerca de 33% de los pacientes en el estadio III,

proporcionando los mismos resultados que los observados en los pacientes en el estadio II [*Ann Surg* 248:617, 2008]. Además, la quimioembolización intrahepática muestra proporcionar mejora en los resultados de pacientes sometidos a transplante hepático posteriormente, en especial en aquellos que presentan más de 85% de necrosis tumoral con el procedimiento [*J Nucl Med* 49:362, 2008; *Cancer* 91:2378, 2001; *Arch Surg* 133:183, 1998]. Esa práctica fue incorporada en el Brasil. Un metaanálisis mostró que la embolización arterial mejora la supervivencia en 2 años, al compararla con la terapia de soporte, con un beneficio significativo para el uso de la quimioembolización con **cisplatino** o **doxorubicina** (no se observó ningún beneficio con la embolización arterial aislada). Entretanto, el tratamiento

indujo respuestas objetivas en 35% de los pacientes [*Hepatology* 37:429, 2003]. Un pequeño estudio aleatorizado de quimioembolización *versus* embolización *versus* tratamiento conservador mostró un aumento de la supervivencia al comparar la quimioembolización con el tratamiento conservador (HR=0,47, IC de 95%: 0,25-0,91, *P* = 0,025). La supervivencia en 1 y 2 años fue del 82 y 63% para la quimioembolización, 75 y 50% para la embolización, y 63 y 27% para el tratamiento conservador (*P*=0,009) [*Lancet* 359:1734, 2002]. Los agentes quimioterapéuticos más frecuentes usados en la quimioembolización son el **cisplatino**, 50 mg, **doxorubicina**, 25 a 50 mg, y **mitomicina C**, 20 mg, solos o en combinación con **lipiodol**, seguida de gelfoam. Los datos recientes muestran que el uso de la nueva

partícula embolizante que consiste de microesferas cargadas con **doxorubicina** muestra proporcionar mejores resultados que los agentes embolizantes convencionales [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4524, 2009; *J Clin Oncol* 27:*abstr* 4523, 2009]. Los pacientes con mayor oportunidad de beneficio son los que presentan nódulos únicos, menores de 5 cm y sin invasión vascular [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 4541, 2007]. La embolización que utiliza materiales con radioisótopos, tales como esferas cubiertas con **ytrio 90**, o **lipiodol** con **yodo 131**, no se considera estándar, aunque posee opciones razonables de tratamiento en pacientes seleccionados, basándose apenas en los estudios de fase II [*Gastroenterology* no prelo *Sep* 17, 2009; *Eur Radiol* 19:951, 2009; *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53:348, 2009; *J Nucl Med Mol Imaging*

29:928, 2002].

Consejo. La reducción de por lo menos 50% en los niveles basales de AFP después del tratamiento con quimioembolización está asociada a beneficio de la supervivencia libre de progresión y SG [*J Clin Oncol* no prelo *Oct* 5, 2009]. La quimioembolización es un procedimiento de complejidad alta y debe realizarse sólo en centros de referencia. Los pacientes de riesgo para el procedimiento son aquellos con manipulación anterior de vías biliares (absceso hepático), diabetes, reducción de filtración glomerular (insuficiencia renal) y trombosis parcial de la vena porta (insuficiencia hepática). Considerar siempre hidratación vigorosa con SF 0,9% (superior a 100 mL/h) por lo menos 12 h antes del

procedimiento. Considerar profilaxia con quinolona o cefalosporina de tercera generación en los pacientes sometidos a grandes áreas de embolización o con manipulación anterior de las vías biliares. Recomendamos la embolización superselectiva, siempre que sea posible. Considerar la embolización restringida a un lóbulo hepático por procedimiento, con intervalos no inferiores a 30 días.

Pacientes inoperables, enfermedad irresecable, trombosis de vena porta o enfermedad metastásica (BCLC C)

Recomendación. **Sorafenib**, 400

mg VO, 2 veces/día, hasta observar signos evidentes de progresión. En los pacientes en que el **sorafenib** no esté disponible, considerar quimioterapia (QT) sistémica o apenas tratamiento de soporte.

Nota. En el estudio de fase II con 137 pacientes, el **sorafenib** mostró respuesta objetiva en 2,2%, respuesta mínima en 5,8% y estabilización de la enfermedad por 16 semanas en 33,6% [*J Clin Oncol* 24:4293, 2006]. El estudio de fase III (SHARP) con 602 pacientes confirmó beneficio significativo de aumento de SG (10,7 *versus* 7,9 meses, HR=0,69, IC de 95%: 0,55-0,87, *P* < 0,001) y supervivencia libre de progresión (5,5 *versus* 2,8 meses, HR=0,58, IC de 95%: 0,45-074, *P* < 0,001) cuando el **sorafenib**, 400 mg

VO, 2 veces/día, fue comparado al placebo. En ese estudio, 95% de los pacientes fueron *Child-Pugh* A y 82% BCLC C. Los índices de respuesta objetiva confirmaron los datos del estudio de fase II, con respuesta parcial de 2,3%. Los índices de enfermedad estable en los brazos con **sorafenib** y placebo fueron de 71 y 67%, respectivamente [*N Engl J Med* 359:378, 2008]. El **sorafenib** es la única opción de tratamiento sistémico con beneficio comprobado de supervivencia, inclusive cuando fue estudiado en una población asiática [*Lancet Oncol* 10:25, 2009]. Es importante destacar que el beneficio del **sorafenib** en pacientes con cirrosis avanzada (*Child-Pugh* B8/B9) no está claro y, por lo tanto, la extrapolación de los datos debe ser cuidadosa. Los resultados del estudio de fase II de **sorafenib** en pacientes *Child-Pugh* B

aún no están disponibles. Un pequeño estudio de fase II que evaluó el **sunitinib** en HCC mostró una tasa de respuesta objetiva similar a la del **sorafenib** (de apenas 2,7%) [*Lancet Oncol* 10:794, 2009]. Lo mismo ocurrió con **lapatinib**, con tasa de respuestas objetivas del 5% [*Clin Cancer Res* 15:5895, 2009; *Cancer Chemother Pharmacol* 64:777, 2009]. La QT sistémica no ofrece ventaja de supervivencia *versus* la terapia de soporte [*J Clin Gastroenterol* 32:383, 2001; *Cancer* 74:2449, 1994; *J Hepatol* 11:181, 1990]. Asimismo, en pacientes que no tengan acceso, o que no puedan tolerar el tratamiento con **sorafenib**, puede considerarse el uso de QT sistémica. La **doxorubicina** como agente único o en combinación fue el medicamento más estudiado. Un estudio de fase III con 170 pacientes

comparó el esquema **PIAF** (**cisplatino**, **interferón**, **doxorubicina** y **5-FU**) con **doxorubicina** aislada y no mostró un aumento significativo de respuesta (20,9 *versus* 10,5%) o SG (8,67 *versus* 6,83 meses) [*J Natl Cancer Inst* 97:1532, 2005]. Otra opción aceptable como agente único es el uso de **capecitabina** con respuesta del 11% en 37 pacientes tratados [*Cancer* 101:578, 2004]. Entre las combinaciones analizadas, el estudio de fase II que evaluó la combinación **GEMOX** (**gencitabina** y **oxaliplatino**) mostró respuestas del orden del 20%, con buena tolerancia, pudiendo ser utilizada sin necesidad de reducción de la dosis en los pacientes ictéricos [*J Clin Oncol* 24:1898, 2006; *Cancer* 109:1384, 2007; *Cancer* 112:2733, 2008]. Las combinaciones de quimioterapéuticos muestran proporcionar mayores índices

de respuesta objetiva cuando al compararlas a un único medicamento, aunque sin beneficio evidente en la supervivencia. Por lo tanto, la combinación de quimioterapéuticos sólo debe ser considerada si es necesaria una respuesta rápida para el control de los síntomas. Además del **sorafenib**, en la actualidad existe un número considerable de terapias de objetivo molecular en estudios en este momento, algunas con resultados preliminares prometedores como medicamento único o en combinación con agentes quimioterapéuticos. Entre los diversos medicamentos que fueron probados, **bevacizumab** como agente único presentó respuestas en 13% y estabilización de la enfermedad en 6 meses de 65% en 46 pacientes tratados [*J Clin Oncol* 26:2992, 2008]. La combinación de **GEMOX** con

bevacizumab mostró 20% de respuestas objetivas en 33 pacientes evaluados [*J Clin Oncol* 24:1898, 2006]; y la combinación de **XELOX** con **bevacizumab** mostró 11% de respuestas objetivas en 30 pacientes. En un estudio de fase II, la combinación de **erlotinib** y **bevacizumab** mostró una tasa de respuestas del 28% en 57 pacientes tratados [*J Clin Oncol* 27:843, 2009; *J Clin Oncol* 27:*abstr* 4522, 2009]. La combinación de **sorafenib** con **doxorubicina** también mostró resultados preliminares alentadores [*Eur J Cancer* 45:579, 2009]. En algunos pacientes con enfermedad asintomática y con comportamiento indolente, puede justificarse la opción por observación y soporte clínico.

Consejo. En pacientes con

hipertensión portal y várices esofágicas se debe restringir el uso de **bevacizumab**, debido al aumento de eventos de sangrado [*J Clin Oncol* 26:2992, 2008]. El uso de **sorafenib** en pacientes con disfunción renal u hepática está asociado a la baja tolerancia del medicamento. Por esa razón, recomendamos iniciar la medicación escalonando las dosis en las dos primeras semanas de tratamiento [*J Clin Oncol* 27:1880, 2009]. La reducción de por lo menos 20% en los niveles basales de AFP después del tratamiento con 2 ciclos de QT sistémica está asociada al beneficio de supervivencia libre de progresión y SG [*J Clin Oncol* 27:446, 2009];

Child-Pugh C (BCLC D)

Recomendación. Soporte clínico.

Nota. Aunque existió reducción de la morbilidad en el transplante hepático, y ésta sea la única modalidad de cura conocida para los pacientes con hepatocarcinoma y descompensación hepática grave, su utilización en pacientes con función hepática limítrofe debe considerarse con mucha cautela. Recomendamos el soporte clínico solamente para esos pacientes. Aunque el **sorafenib** no muestre problemas de biodisponibilidad en pacientes con función hepática limítrofe, los datos de seguridad y beneficio clínico no están disponibles para ese grupo de pacientes. Por esa razón, recomendamos mucha cautela en la extrapolación de los datos del estudio SHARP para los pacientes con

Child-Pugh C.

SEGUIMIENTO DE PACIENTES DE RIESGO

El hepatocarcinoma está asociado a lesiones hepáticas crónicas, como hepatitis por los virus B y C, alcoholismo y exposición a toxinas como la aflatoxina, por ejemplo. En pacientes con hepatitis viral activa o con lesión hepática establecida (cirrosis), la incidencia del hepatocarcinoma es del 1 a 4% al año. Los pacientes que presentan factores de riesgo deben ser seguidos rutinariamente con métodos de imágenes y AFP, con la finalidad de obtener un diagnóstico precoz del hepatocarcinoma.

14 . Vías Biliares

Actualizado el 23/08/09, después de ASCO 2009

Antonio Cavaleiro de Macedo, Frederico Costa y Caio Rocha Lima

C22.1

CONSIDERACIONES GENERALES

Los tumores del árbol biliar pueden originarse en la vesícula biliar, del conducto cístico (carcinoma de vesícula biliar), o del epitelio de los conductos biliares (colangiocarcinomas). Los colangiocarcinomas, a su vez, pueden ser intra o extrahepáticos (hilares y

distales). El tratamiento quirúrgico es la principal estrategia en el tratamiento de esas neoplasias, y debido a las diferencias en el tratamiento, los colangiocarcinomas extrahepáticos son divididos en hilares (o tumor de Klatskin), aquellos que comprometen a unión de los ductos hepáticos derecho e izquierdo, y distales, localizados en el ducto hepático común o ducto colédoco. La clasificación de Bismuth-Corlette divide los tumores hilares en cinco tipos, de acuerdo a su disposición anatómica y auxilio en la determinación de resecabilidad [*Ann Surg* 215:31, 1992]. Los colangiocarcinomas intrahepáticos pueden originarse de los pequeños ductos (colangiocarcinomas periféricos) o de ductos intrahepáticos mayores, proximales a la bifurcación (colangiocarcinomas intrahepáticos,

propiamente dichos). Aunque no sean propiamente tumores de vías biliares, los tumores de la Ampolla de Vater también serán discutidos en este capítulo.

ESTADIFICACIÓN AJCC 2002

Carcinoma de vesícula biliar

TX: el tumor primario no puede ser evaluable; **T0**: sin evidencia de tumor primario; **Tis**: tumor *in situ*; **T1a**: el tumor invade la lámina propia; **T1b**: el tumor invade la capa muscular; **T2**: el tumor invade el tejido conjuntivo perimuscular sin extensión más allá de la serosa; **T3**: el tumor perfora la serosa o invade el hígado y/o un órgano o estructura adyacente; **T4**: el tumor invade la vena porta principal o arteria

hepática o invade múltiples órganos o estructuras extrahepáticas. **NX**: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados; **N0**: ausencia de metástasis en ganglios linfáticos; **N1**: presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales. **MX**: las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas; **M0**: ausencia de metástasis a distancia; **M1**: metástasis a distancia. **Estadio 0**: TisN0M0; **Estadio IA**: T1N0M0; **Estadio IB**: T2N0M0; **Estadio IIA**: T3N0M0; **Estadio IIB**: T1-3N1M0; **Estadio III**: T4qqNM0; **Estadio IV**: qqTqqNM1.

Colangiocarcinoma intrahepático

TX: el tumor primario no puede ser evaluado; **T0**: sin evidencia de tumor primario; **T1**: tumor solitario sin

invasión vascular; **T2**: tumor solitario con invasión vascular o múltiples tumores, ninguno > 5 cm; **T3**: múltiples tumores > 5 cm o tumor comprometiendo la rama mayor de la vena porta o vena hepática; **T4**: invasión directa de los órganos adyacentes (excepto vesícula biliar) o perforación del peritoneo visceral. **NX**: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados; **N0**: ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales; **N1**: presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales. **MX**: las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas; **M0**: ausencia de metástasis a distancia, **M1**: metástasis a distancia. **Estadio I**: T1N0M0; **Estadio II**: T2N0M0; **Estadio IIIA**: T3N0M0; **Estadio IIIB**: T4N0M0; **Estadio IIIC**: qqTN1M0; **Estadio IV**: qqTqqNM1.

Colangiocarcinoma extrahepático

TX: el tumor primario no puede ser evaluado; **T0**: sin evidencia de tumor primario; **Tis**: carcinoma *in situ*; **T1**: tumor histológicamente confinado al conducto biliar; **T2**: invasión más allá de la pared del conducto biliar; **T3**: invasión del hígado, vesícula biliar, páncreas y/o rama unilateral de la vena porta o arteria hepática; **T4**: invasión de la vena porta principal o de sus ramas bilateralmente, arteria hepática común u otra estructura u órgano adyacente. **NX**: los ganglios linfáticos regionales no evaluados; **N0**: ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales; **N1**: presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales. **MX** : metástasis a distancia no pueden ser

evaluadas; **M0**: ausencia de metástasis a distancia; **M1**: metástasis a distancia. **Estadio 0**: TisN0M0; **Estadio IA**: T1N0M0; **Estadio IB**: T2N0M0; **Estadio IIA**: T3N0M0; **Estadio IIB**: T1-3N1M0; **Estadio III**: T4qqNM0; **Estadio IV**: qqTqqNM1.

Ampolla de Vater

TX: el tumor primario no puede ser evaluado; **T0**: sin evidencia de tumor primario; **Tis**: tumor *in situ*; **T1**: tumor limitado a la ampolla de Vater o esfínter de Oddi; **T2**: el tumor invade la pared del duodeno; **T3**: el tumor invade el páncreas; **T4**: el tumor invade los tejidos blandos peripancreáticos u otros órganos/estructuras adyacentes. **NX**: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados; **N0**: ausencia de

metástasis en ganglios linfáticos; **N1**: metástasis en ganglios linfáticos regionales. **MX**: las metástasis distantes no pueden ser evaluadas; **M0**: ausencia de metástasis distantes; **M1**: metástasis a distancia. **Estadio 0**: TisN0M0; **Estadio IA**: T1N0M0; **Estadio IB**: T2N0M0; **Estadio IIA**: T3N0M0; **Estadio IIB**: T1-3N1M0; **Estadio III**: T4qqNM0; **Estadio IV**: qqTqqNM1.

DIAGNÓSTICO

Recomendación. Biopsia guiada por ecografía endoscópica (ECOE) es el método diagnóstico preferido. La citología puede ser diagnosticada, sin embargo, con sensibilidad baja. Biopsias percutáneas o laparoscopías deben ser evitadas una vez que pueden sembrar células cancerosas

en el trayecto de la biopsia.

Nota. El diagnóstico patológico del colangiocarcinoma es desafiante. Los tumores son frecuentemente hipocelulares, de difícil acceso, y presentes en el enmarañado del tejido fibroso. Es cuestionable la necesidad de diagnostico prequirúrgico en pacientes con masa tumoral de la vesícula biliar detectada por métodos de imágenes, en pacientes con enfermedad localizada. En nuestra institución, los pacientes en esas condiciones son derivados directamente a cirugía. En los casos en que el diagnostico preoperatorio es necesario, el estudio citológico del jugo biliar por colangiografía percutánea o endoscopía es el método más frecuentemente utilizado, entretanto, presenta

sensibilidad baja. De estar disponible, la biopsia guiada por ECOE debe ser el método diagnóstico preferido, con sensibilidad de hasta 89% [*Am J Gastroent* 99:45, 2004; *Cytopathology* 17:42, 2006]. Los carcinomas iniciales de la vesícula biliar (T1-2N0M0) son, en general, diagnosticados durante o después de la colecistectomía realizadas para lesiones benignas, siendo, por lo tanto, estadificados quirúrgicamente [*Surgery* 124:831,1998]. En las lesiones T1, la evaluación del comprometimiento del ducto cístico es importante. Ya en las lesiones T2, es necesaria la evaluación del peritoneo y de los ganglios linfáticos regionales, debido al índice alto de comprometimiento de esas estructuras [*Cancer* 64:98, 1989; *Cancer* 42:330, 1978; *Cancer* 83:423, 1998]. La mayoría de los tumores ampulares es

detectada por colangiopancreatografías endoscópica retrógrada. Adicionalmente, la biopsia inicial, cuando es negativa (hasta 50% de los casos), es insuficiente para excluir cáncer [*Gastrointest Endosc* 36:588, 1990). La realización de estudios moleculares (mutación KRAS, PCR o inmunohistoquímica para p53), biopsias múltiples y biopsia 48 h o después de la esfincterotomía puede aumentar la sensibilidad del método. El uso de ECOE aumenta la sensibilidad diagnóstica y auxilia en la estadificación [*Cancer* 105:289, 2005]. En centros especializados, la ECOE intraductal mostró mayor exactitud que la ECO común para evaluar la invasión ductal y para el estadio T [*Gastrointest Endosc* 66:740, 2007).

COMO ESTADIFICAR

Recomendación . La resonancia nuclear magnética (RNM) con colangiorresonancia (CRNM) es la prueba radiológica preferida para la estadificación de los tumores de las vías biliares. La tomografía computarizada (TC) del abdomen es una alternativa en locales donde la CRNM no está disponible. La ECOE puede ser útil. Considerar la estadificación laparoscópica en los pacientes con colangiocarcinoma extrahepático pasible de resección quirúrgica. Incluir TC del tórax, pruebas de función hepática, CEA y CA 19-9 y, de estar disponible, tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC).

Nota. La exactitud de los métodos de imágenes en 3D por TC o CRNM es similar al examen de colangiografía contrastada directa [*Surgery* 142:666, 2007]. La CRNM es la prueba radiológica preferida para los tumores de vías biliares y puede auxiliar en el diagnóstico y estadificación [*J Magn Reson Imaging* 7:696, 1997; *J Comput Assist Tomogr* 26:405, 2002]. En tumores perihilares, la CRNM y la RCPE fueron comparadas, observándose superioridad de la CRNM en la definición de la extensión del tumor y de la causa de ictericia [*Am J Gastroenterol* 95:432, 2000]. La CRNM debe realizarse antes del drenaje biliar, ya que la evaluación de la patología de las vías biliares por CRNM está comprometida si ocurre el colapso de las vías biliares después del drenaje. La TC del abdomen, preferentemente con

la metodología de la colangiografía por TC, es una alternativa en pacientes que no pueden someterse a CRNM o en centros en los cuales el examen no esté disponible. El examen de PET-TC debe considerarse parte de la estadificación en pacientes con enfermedad localizada antes de la consideración quirúrgica ya que, en cerca del 30% de los casos estudiados, hubo modificación en el plan terapéutico debido a la detección de metástasis a distancia [*J Gastrointest Surg* 8:90, 2004]. Entretanto, el examen de PET-TC presenta precisión baja en la detección de la invasión de los ganglios linfáticos regionales o de carcinomatosis peritoneal [*Nucl Med Commum* 22:1277, 2001; *Hepatology* 33:1029, 2001; *J Surg Oncol* 84:74, 2003; *J Surg Oncol* 98:438, 2008]. El examen de PET-TC presenta sensibilidad del 85% en la detección de

colangiocarcinomas del tipo ganglionar, sin embargo, en el colangiocarcinoma del tipo infiltrante, la sensibilidad es de apenas 18%. Para los tumores de vesícula biliar, la sensibilidad está en aproximadamente 78% [*J Gastrointest Surg* 8:90, 2004]. En los pacientes con pólipos en la vesícula biliar y sospecha de neoplasia inicial, la evaluación por ECOE puede ser de gran valor para el diagnóstico a fin de evaluar mejor el grado de invasión tumoral [*Am J Surg* 181:65, 2001; *Gastrointest Endosc* 50:659, 1999]. En los pacientes portadores de colangiocarcinoma extrahepático pasible de resección quirúrgica, la estadificación quirúrgica laparoscópica puede detectar metástasis hepáticas, implantes peritoneales y presencia de ganglios linfáticos N2, que contraindiquen un procedimiento quirúrgico [*Ann Oncol* 10

(*Suppl* 4):20, 1999]. En los pacientes potencialmente resecables, el estudio de volumetría hepática, de los vasos hepáticos y de la necesidad de drenaje biliar preoperatoria debe ser cuidadosamente realizado. No existen estándares definidos en relación a los criterios de irresecabilidad local para los colangiocarcinomas, ya que algunos autores consideran los ganglios linfáticos hilares y la invasión portal como pasibles de resección curativa [*J Hepatobiliar Pancreat Surg* 15:41, 2008; *Cancer* 112:2417, 2008]

TRATAMIENTO

Carcinoma de vesícula biliar

Lesión T1NXM0

Recomendación . Colecistectomía simple en los pacientes con sospecha clínica de neoplasia. En los pacientes con conducto cístico comprometido, se debe remover el colédoco, seguido de la reconstrucción del árbol biliar. No está indicado el tratamiento adyuvante.

Nota. El hallazgo incidental de neoplasia en colecistectomías laparoscópicas es de cerca del 1%. Pacientes con pT1a o pT1b sometidos a la colecistectomía simple con margen negativa presentan índices de supervivencia próximos al 90% en 10 años. No existe, en general, comprometimiento ganglionar o enfermedad residual en esos casos durante la reexploración [*Br J Surg* 88:675, 2001]. Por lo tanto, los

pacientes sin evidencia de invasión transmural no necesitan obligatoriamente de complementación quirúrgica adicional [*Int Surg* 88:175, 2003]. En los tumores incidentales T2, fue detectada enfermedad residual durante la reexploración quirúrgica en 25% de los casos, siendo ésta asociada a un aumento en la supervivencia en 5 años en pacientes N0 (35 *versus* 55%, *P* = 0,03) [*Ann Surg* 247:104, 2008; *Arch Surg* 144:441, 2009]. El uso de cirugía laparoscópica en pacientes con sospecha de carcinoma de vesícula biliar es controversial y está asociado a la recurrencia en el área del *port* [*Eur J Surg Oncol* 26:95, 2000; *Surg Endosc* 14:712, 2000].

Lesión T2-4N0-1M0

Recomendación. Colecistectomía radical con disección ganglionar extensa y resección del lecho vesical hepático, intentando la resección completa siempre que sea posible. Considerar tratamiento adyuvante con **5-FU** y radioterapia (RT) externa de 54 Gy para el lecho tumoral y la región ganglionar, como fue descrito en cáncer de páncreas (ver *capítulo 11, Páncreas Exocrino*), particularmente en pacientes sometidos a resección radical curativa con ganglios linfáticos positivos e invasión del parénquima hepático.

Nota. Aunque el pronóstico para esos pacientes sea reservado (10 a 15% de supervivencia en 5 años), las cirugías radicales proporcionan un aumento de supervivencia para algunos pacientes,

inclusive existiendo comprometimiento ganglionar o invasión del parénquima, factores que otorgan un peor pronóstico. No existe, entretanto, consenso sobre el tipo de cirugía ideal [*Eur J Surg Onco*l 26:160, 2000; *J Gastrointest Surg* 8:183, 2004; *Hepatogastroenterology* 51:215, 2004; *World J Gastroenterol* 11:748, 2005]. La invasión del árbol biliar con elevación de las enzimas hepáticas no impide la realización de resección radical del tumor [*World J Surg* 29:72, 2005]. Aunque sea muy discutida, ejecutar nuevamente la resección radical con intención de obtener márgenes negativas muestra beneficio en la supervivencia. Debido a la rareza de la enfermedad, no existen estudios aleatorizados de fase III que muestren un beneficio con el tratamiento adyuvante. Inclusive después de la

resección completa, las tasas de recurrencia locorregional son altas, elevando el interés en el beneficio potencial de la RT. Un análisis retrospectivo del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) *database* con cerca de 3,000 pacientes muestra el beneficio en la supervivencia global (SG) a favor de los pacientes sometidos a RT adyuvante (8 *versus* 14 meses *P* < 0,001) [*J Surg Oncol* 96:8, 2007]. La experiencia de la *Mayo Clinic* con 73 pacientes sometidos a la radioquimioterapia adyuvante (50,4 Gy) con **5-FU** muestra beneficio en la SG (HR=0,3; IC de 95%: 0,13-0,69; *P* = 0,004) después del ajuste para variables pronósticas [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:150, 2009]. Existe un relato de la experiencia de la administración única en pacientes con resección completa y márgenes

negativas, tratados con RT externa y quimioterapia (QT) con **5-FU** después de la cirugía con 64% de supervivencia en 5 años [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:167, 2002]. Entretanto, es importante destacar que los carcinomas de vesícula biliar tienden a recurrir más precozmente y a distancia, al compararlos a los colangiocarcinomas [*Cancer* 98:1689, 2003]. En relación a la QT adyuvante exclusiva, un pequeño estudio aleatorizado que incluyó solamente 112 pacientes con carcinoma de vesícula biliar mostró beneficio significativo para el uso de **mitomicina C** y **5-FU** adyuvante, en comparación a la observación (*P* = 0,04) [*Cancer* 95:1685, 2002]. Aunque no existan estudios prospectivos que evalúen la función de la QT adyuvante con medicamentos nuevos, como **gencitabina**, **oxaliplatino** y

capecitabina, recomendamos su uso en los pacientes con riesgo alto de recurrencia, es decir, para los pacientes con ganglios linfáticos positivos y/o invasión del parénquima hepático, en analogía al cáncer de páncreas. El uso de RT exclusiva para el tumor de vesícula biliar tiene poca morbilidad, aunque muestra resultados inferiores en comparación a la resección quirúrgica radical [*Can Med Assoc J* 118:59, 1978; *Am Surg* 67:277, 2001].

Colangiocarcinoma intrahepático

Lesión qqTN0-1M0

Recomendación. Hepatectomía parcial con 2 cm de margen negativa.

Considerar tratamiento adyuvante como el utilizado en el cáncer de páncreas (ver *Capítulo 11, Páncreas Exocrino*).

Nota. Aunque sea la mejor opción terapéutica, cuando es factible, la hepatectomía parcial es realizada en menos del 20% de los pacientes. La presencia de las márgenes negativas, la ausencia de ganglios linfáticos comprometidos y el grado bajo de diferenciación del tumor, son factores pronósticos importantes después de la resección [*Ann Surg* 245:755, 2007]. Entretanto, el margen quirúrgico como factor aislado muestra ser menos importante como predictor de recurrencia, cuando la resección completa es factible [*Ann Surg Oncol* 15:2787, 2008]. El uso de RT adyuvante

proporcionó beneficio en la SG, en un análisis retrospectivo de 3,839 pacientes en el SEER *database* [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1495, 2008]. Evidentemente, esa recomendación debe ser limitada a los pacientes seleccionados y a los centros de referencia. El uso de transplante hepático presenta resultados variados, probablemente relacionados a la selección de los pacientes [*HPB (Oxford)* 9:98, 2007]. A pesar de la experiencia positiva de la *Mayo Clinic* [*Surgery* 140:331, 2006], el uso de transplante hepático en el tratamiento de colangiocarcinoma intrahepático aún muestra índices elevados de recurrencia [*Transplantation* 69:1633, 2000; *Am J Gastroenterol* 96:1164, 2001]. La supervivencia después del transplante ortotópico es del 74% y 38% en 1 y 5 años, respectivamente [*J*

Gastrointes Surg 12:117, 2008]. En Brasil, el transplante en colangiocarcinoma no es considerado estándar y está restringido a los donantes vivos.

Colangiocarcinoma hilar

Lesión qqTN0-1M0

Recomendación. Resección radical, incluyendo la remoción del ducto biliar extrahepático, resección hepática ampliada (segmentectomías o lobectomía), disección ganglionar y reconstrucción biliar y vascular para alcanzar una margen negativa. Considerar tratamiento adyuvante, como el utilizado en cáncer de páncreas (ver *capítulo 11, Páncreas Exocrino*).

Nota. La resección completa es la única modalidad de cura con impacto en la supervivencia. Actualmente, las resecciones amplias son posibles en los centros de referencia con mortalidad inferior al 10% [*Arch Surg* 128:871, 1993; *Ann Surg* 228:385, 1998; *J Am Coll Surg* 187:358, 1998; *Hepatogastroenterology* 48:994, 2001]. La definición intraoperatoria del margen de resección puede no corresponder al análisis final de la pieza quirúrgica [*Ann Surg Oncol* 15:2104, 2008]. En los pacientes en los que se programan resecciones hepáticas voluminosas, como hepatectomía derecha, la embolización de la división portal derecha posibilita la hipertrofia del volumen hepático remanente en 3 a 4 semanas [*Hepatology* 21:434, 1995]. El uso de la RT adyuvante combinada a la QT fue considerado en los pacientes

seleccionados en analogía a otros tumores gastrointestinales y presenta resultados prometedores [*HPB (Oxford)* 7:278, 2005]. La RT externa exclusiva muestra poco beneficio en el colangiocarcinoma hilar [*J Hepatobiliary Pancreat Surg* 7:115, 2000]. Un estudio retrospectivo con 192 pacientes portadores de colangiocarcinoma sugirió que la aplicación del tratamiento adyuvante con QT combinada a la RT mejora la supervivencia de los pacientes con colangiocarcinoma distal (*P* = 0,04) [*Am Surg* 67:839, 2001]. Un segundo estudio retrospectivo con 94 pacientes confirmó esos hallazgos (*P* = 0,05), y el beneficio fue independiente de la estadificación [*Am Surg* 70:743, 2004]. El uso de **5-FU** o **capecitabina** combinado con RT es bien tolerado en pacientes con colangiocarcinoma [*Radiat Oncol* 1:41, 2006]. Debido a la

respuesta baja con QT sistémica, el uso exclusivo de QT adyuvante fue decepcionante [*J Clin Oncol* 11:1286, 1993; *Hepatogastroenterology* 47:644, 2000], aunque un estudio retrospectivo reciente, con 115 pacientes, muestra un potencial beneficio del uso de QT adyuvante [*Ann Surg Oncol* 15:2113, 2008]. A pesar de los datos conflictivos, recomendamos, en nuestro servicio, el tratamiento adyuvante combinando a RT y QT, en los mismos moldes descritos para los tumores de páncreas (ver *capítulo 11, Páncreas Exocrino – Enfermedad clínicamente resecable*).

Colangiocarcinoma distal

Tumor resecable (qqTN0-1M0)

Recomendación.

Duodenopancreatectomía para alcanzar márgenes negativas. Considerar tratamiento adyuvante, como el usado en el cáncer de páncreas (ver *capítulo 11, Páncreas Exocrino*).

Nota. La resección completa es la única modalidad de cura con impacto en la supervivencia [*Arch Surg* 128:871, 1993]. Los resultados obtenidos con las resecciones hepáticas expandidas (R0) proporcionan índices de supervivencia del 26% en 5 años, presentando índices altos de recurrencias locales. Es necesario considerar el tratamiento adyuvante [*Arch Surg* 139:514, 2004]. La supervivencia de los pacientes con esa técnica es superior a la de los pacientes con neoplasia de páncreas sometidos a la resección completa y

que presentan ganglios linfáticos negativos [*Br J Surg* 83:1712, 1996]. El uso de la quimioradioterapia perioperatoria proporciona beneficio en pacientes seleccionados [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:148, 2009].

Tumor irresecable

Recomendación. Considerar el tratamiento combinado de QT y RT en los pacientes con colangiocarcinomas extrahepáticos (distales). Considerar QT sistémica en los pacientes con carcinoma de vesícula biliar (ver *Enfermedad metastásica o irresecable*). Reconsiderar la cirugía radical en los pacientes pasibles de resección después del tratamiento inicial. El tratamiento con quimioembolización hepática (TACE) en los pacientes con

colangiocarcinoma intrahepático e hilar aún se lo considera de investigación, aunque puede ser una opción en instituciones con larga experiencia.

Nota. La experiencia de TACE en pacientes con colangiocarcinomas intrahepáticos muestra ser similar a la de los pacientes con carcinoma hepatocelular [*Cancer* 113:1614, 2008; *J Gastrointest Surg* 12:129, 2008]. Estudios retrospectivos muestran que el uso de RT combinada con QT para la enfermedad localmente avanzada e irresecable produce respuestas significativas, con la posibilidad de resección con márgenes negativas en los pacientes seleccionados [*Br J Surg* 76:448, 1989; *Am J Surg* 174:605, 1997]. Aunque no existan datos

definitivos que fundamenten dicha práctica, recomendamos el uso de tratamiento combinado de RT y QT en los mismos moldes descritos para los tumores de páncreas (ver *capítulo 11, Páncreas Exocrino*). El uso de la ablación por radiofrecuencia puede justificarse en pacientes altamente seleccionados con enfermedad irresecable [*World J Gastroenterol* 14:4540, 2008].

Ampolla de Vater

Tumor Resecable (qqTN0-1M0)

Recomendación. La cirugía de Whipple (con preservación del píloro) es el tratamiento de elección. Considerar tratamiento adyuvante, como el usado en cáncer de páncreas

(ver *capítulo 11, Páncreas Exocrino*), para tumores en el estadio > T2 o ganglios linfáticos comprometidos.

Nota. En pacientes estadificados como T1N0 por ECOE y con tumores < 6 mm, la ampulectomía puede considerarse como una opción terapéutica en los tumores bien diferenciados. Otras técnicas que incluyen la resección endoscópica (*endoscopic snare*) [*J Gastrointest Surg* 8:932, 2004], ablación por láser [*Endoscopy* 31:745, 1999] y terapia fotodinámica [*Gut* 36:853, 1995] pueden considerarse en pacientes de alto riesgo quirúrgico; sin embargo, la cirugía de Whipple aún es el tratamiento de elección. Los portadores de adenocarcinoma de ampolla de Vater presentan un mejor pronóstico,

con índice de SG del 64% en 5 años [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:735, 2008].

Enfermedad metastásica o irresecable

Recomendación. QT paliativa con la combinación de **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, infundidos en 30 min., y **cisplatino**, 25 mg/m², ambas IV, en los D1 y D8, cada 21 días. En los pacientes que no pueden recibir **cisplatino**, considerar el esquema **GEMOX** (**gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, infundidos en 100 minutos, en el D1, y **oxaliplatino**, 100 mg/m² IV, en el D2), cada 2 semanas. Otras combinaciones basadas en **gencitabina** y/o **flouropirimidinas** son opciones aceptables: **CAPOX** (**oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en el D1,

y **capecitabina**, 1,000 mg/m² VO, 2 veces/día, del D1 al D14, cada 3 semanas) o **GemCap** (**gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en los D1 y D8, y **capecitabina**, 650 mg/m² VO, 2 veces/día, del D1 al D14, cada 3 semanas).

Nota. Un reciente metaanálisis de 104 estudios clínicos (1,368 pacientes) mostró diferencias en el comportamiento biológico de los tumores de tracto biliar, siendo los carcinomas de vesícula biliar más sensibles a la QT sistémica que los de los colangiocarcinomas (respuesta objetiva del 36 *versus* 18%), aunque con tendencia a menor supervivencia mediana (7,2 *versus* 9,3 meses). Quedó demostrada también la superioridad de los regímenes que contienen

gencitabina, sobretodo en combinación con los agentes platinados [*Br J Cancer* 96:896, 2007]. Un estudio grande de fase III, multicéntrico y aleatorizado, el ABC-02, el cual incluyó 410 pacientes, confirmó la superioridad de la combinación de **gencitabina** con **cisplatino** (**GemCis**) sobre **gencitabina** aislada. La supervivencia fue superior en el brazo de la combinación (8,4 *versus* 6,5 meses; HR=0,7; IC de 95%: 0,56 - 0,88, *P* = 0,003), así como en la SG (11,7 *versus* 8,3 meses; HR=0,68, IC de 95%: 0,53 - 0,86, *P* = 0,002), mostrando una reducción del riesgo de muerte del 30%. No fueron observadas diferencias significativas entre las tasas de respuestas objetivas, y el beneficio del tratamiento fue similar entre los diferentes tipos de tumores del tracto biliar [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4503, 2009].

Puede considerarse la extensión de la infusión de la **gencitabina**, de 30 minutos para 10 mg/m²/min. La substitución del **cisplatino** por el **oxaliplatino** (**GEMOX**), en varios estudios de fase II, muestra una actividad similar al esquema **GemCis** con tasas de respuestas del 30% y tiempo mediano de progresión de 6 meses, además de representar una opción en pacientes que no pueden tolerar el **cisplatino** [*Ann Oncol* 15:1339, 2004; *Ann Oncol* 17:vii68, 2006; *Br J Cancer* 95:848, 2006]. Los esquemas basados en flouropirimidinas mostraron el benefico de la QT sobre el tratamiento de soporte exclusivo con tasas de respuestas del 10% y supervivencia mediana de aproximadamente 6 meses [*Ann Oncol* 7:593, 1996; *Am J Clin Oncol* 23:425, 2000; *Oncologist* 13:415, 2008]. A

similitud de lo que ocurre con los esquemas basados en **gencitabina**, la adición de agentes platinados a esquemas con fluoropirimidinas muestra aumento de la supervivencia y de las tasas de respuestas. Dos estudios de fase II de **capecitabina** con **cisplatino** mostraron tasas de respuesta del 21 y 40% y SG de 9,1 y 12,4 meses, respectivamente [*Ann Oncol* 14:2115, 2003; *Cancer Chemother Farmacol* 60:321, 2007]. Un estudio reciente de fase II reportó una tasa de respuesta de 27% con **CAPOX** en pacientes con carcinoma de biliar, colangiocarcinoma hilar y extrahepático. Ese esquema muestra ser menos activo en los colangiocarcinomas intrahepáticos [*Br J Cancer* 98:309, 2008]. La combinación de **gencitabina** y **capecitabina** (**GemCap**) también mostró ser activa,

con tasas de respuestas próximas del 30% y SG de 12 meses en otros dos estudios de fase II [*J Clin Oncol* 23:2332, 2005; *Ann Surg Oncol* 14:3202, 2007; *Cancer* 110:1307, 2007]. El **irinotecán** mostró apenas una actividad modesta en los estudios de fase II, con tasas de respuestas cercanas al 10% y tiempo para la progresión < 4 meses en combinaciones con **5-FU** y **gencitabina** [*Oncology* 17(9 *suppl* 8):23, 2003; *Am J Clin Oncol* 30:319, 2007]. La hiperexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) fue observada en tumores avanzados del tracto biliar, mostrando que la combinación con **cetuximab** puede aumentar la eficacia de la QT. En ASCO 2009, fueron presentados datos de un pequeño estudio de fase II, el cual evaluó la actividad de **GEMOX** en combinación con **cetuximab** (500

mg/m², cada 2 semanas), mostrando una tasa de respuestas objetivas del 63% (incluido 3 respuestas completas) en 30 pacientes evaluables con SG de 12,7 meses, independiente de la detección de mutación del KRAS (12% KRAS mutado) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4586, 2009]. También en ASCO 2009 fueron reportados los resultados de toxicidad de un estudio de fase II aleatorizado llamado BINGO de **GEMOX** con o sin **cetuximab**, el cual mostró que la combinación presenta toxicidad aceptable. Aún no fueron difundidos los datos finales de la eficacia de este estudio [*J Clin Oncol* 27:*abstr*, 4520, 2009]. Las mutaciones activadoras del EGFR son detectadas en hasta el 15% de los tumores avanzados del tracto biliar. Un estudio de fase II con **erlotinib**, en pacientes previamente tratados, reveló tasas de respuestas del

7% en 42 pacientes evaluados, aunque el *status* de la mutación del EGFR no fue evaluado [*J Clin Oncol* 24:3069, 2006].

Cáncer Ginecológico

15 . Ovario. Epitelial

Actualizado el 19/07/09, después de ASCO 2009

Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C56

ESTADIFICACIÓN (FIGO)

Estadio I: tumor limitado a los ovarios; **IA**: tumor limitado a un ovario, con ausencia de células malignas en el lavado peritoneal o líquido ascítico, ausencia de tumor en la superficie externa del ovario y cápsula ovárica intacta; **IB**: igual a IA sólo que el tumor está limitado a los dos ovarios; **IC**: estadio IA o IB con tumor en la

superficie externa del ovario, ruptura de cápsula ovárica, presencia de células malignas en el lavado peritoneal o líquido ascítico. **Estadio II**: el tumor invade uno o dos ovarios, con extensión para la cavidad pélvica; **IIA**: invasión de trompas uterinas o útero con ausencia de células malignas en el lavado peritoneal o líquido ascítico; **IIB**: extensión para otros órganos pélvicos con ausencia de células malignas en el lavado peritoneal y líquido ascítico; **IIC**: estadio IIA o IIB, con células malignas en el lavado peritoneal o líquido ascítico. **Estadio III**: el tumor invade uno o dos ovarios, con comprometimiento peritoneal extrapélvico o comprometimiento del ganglio retroperitoneal o inguinal; **IIIA**: invasión microscópica del peritoneo de la cavidad abdominal, ausencia de tumor en ganglios linfáticos; **IIIB**:

implantes en el peritoneo de la cavidad abdominal ≤ 2 cm, ausencia de tumor en los ganglios linfáticos; **IIIC**: implantes en el peritoneo de la cavidad abdominal > 2 cm o comprometimiento de ganglio retroperitoneal o inguinal. **Estadio IV**: invasión a distancia, invasión del parénquima hepático, invasión de la pleura sólo si es positivo para células malignas.

Consejo. En algunas circunstancias, el cirujano rompe la cápsula. El análisis retrospectivo de estudios más antiguos no mostró que la ruptura de la cápsula durante la cirugía afectó adversamente el pronóstico [*Int J Gynaecol Obstet* 56:147, 1997; *J Clin Oncol* 14:2968, 1996]. Entretanto, estudios recientes muestran que el pronóstico es comprometido en el caso que ocurra la

ruptura [*Oncology* 65:29, 2003; *Lancet* 357:176, 2001; *Obstet Gynecol* 113:11, 2009]. En esos casos, recomendamos el tratamiento adyuvante en las pacientes con tumores en estadio superior a IAG1. El valor absoluto del CA-125 en pacientes en estadio I muestra correlación con la supervivencia global (SG) en 5 años (≤ 30 U/mL-95% *versus* > 30 U/mL-82%, *P* = 0,028) [*J Clin Oncol* 23:5938, 2005].

Como Estadificar

Recomendación. La estadificación del tumor de ovario debe ser patológica, es decir, por laparotomía, la cual permite la estadificación precisa y el tratamiento citorreductor. Antes de la cirugía, obtener rayos x del tórax, tomografía computarizada

(TC) del abdomen y de pelvis y CA-125. En el caso de carcinoma mucinoso, el apéndice siempre debe ser removido, ya que puede tratarse de un tumor primario de apéndice con metástasis en ovario.

Nota. La citorreducción óptima se define cuando todos los tumores residuales son ≤ 1 cm, y la citorreducción subóptima se define cuando existe cualquier tumor residual > 1 cm. La citorreducción tiene implicancia directa en la SG. Ésta también muestra ser beneficiosa para pacientes con enfermedad en estadio IV, particularmente en aquellas con derrame pleural [*J Clin Oncol* 26:83, 2008]. La extensión de la linfadenectomía, preferentemente con la resección de ≤ 10 ganglios linfáticos,

muestra relevancia en las tasas de supervivencia de las pacientes en estadio I, en particular aquellas en estadio IC y con tumores de alto grado [*Obstet Gynecol* 109:12, 2007].

TRATAMIENTO INICIAL

Estadio patológico I

Recomendación. Administrar quimioterapia (QT) adyuvante en pacientes con enfermedad en estadio IA de grado 3, estadio IB de grado 2 ó 3, estadio IC de cualquier grado, y en todos los estadios con carcinomas de células claras. Recomendamos (como primera opción) **carboplatino**, AUC 6 IV, durante 30 minutos en el D1, con **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, durante 1 hora en los D1, D8 y D15 (o

docetaxel, 75 mg/m² IV, en caso que la paciente no pueda recibir **paclitaxel**), repetido cada 3 semanas, por 6 ciclos o, alternativamente (como segunda opción), **carboplatino** como agente único, AUC 6 IV, cada 3 semanas. Premedicar **paclitaxel** con **dexametasona**, 20 mg IV, **cimetidina**, 300 mg IV, y **difenhidramina**, 50 mg IV.

Nota. La función de la QT adyuvante basada en platino en pacientes con cáncer de ovario en estadios iniciales de alto riesgo (IA de grado 3, IB de grado 2 ó 3, IC y IIA) y en todas las pacientes con carcinoma de células claras está bien establecida y fundamentada, principalmente, en los resultados de dos estudios

aleatorizados de fase III de QT adyuvante *versus* observación, con 925 pacientes. Esos estudios conducidos por el *International Collaborative Ovarian Neoplasm* (ICON) y por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), en este último caso el estudio *Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm* (ACTION). En conjunto, esos estudios mostraron un aumento significativo tanto en la supervivencia libre de recurrencia en 5 años (reducción del riesgo relativo de recurrencia de 36%, HR=0,64, IC de 95%: 0,50-0,82, *P* = 0,001), como en la SG en 5 años (reducción del riesgo relativo de muerte de 33%, HR = 0,67, IC de 95%: 0,50-0,90, *P* = 0,008) en favor del brazo que contiene el régimen basado en platino [*J Natl Cancer Inst* 95:105, 2003]. La actualización del estudio

ICON 1, ahora con un seguimiento mediano de 9 años, el cual comparó QT basada en platino inmediatamente después de la cirugía *versus* al momento de la recurrencia en 477 pacientes con enfermedad precoz. Este estudio mostró beneficio absoluto del 8% de la SG en 10 años en favor de la QT inmediata (HR=0,74, IC de 95%: 0,53-1,02; *P* = 0,066) y de 10% de supervivencia libre de recurrencia (HR=0,70, IC de 95%: 0,52-0,95, *P* = 0,023) [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 5509, 2007]. La recomendación del uso de **paclitaxel** semanal se basa en un estudio aleatorizado japonés de fase III, el cual incluyó 637 pacientes en estadios II a IV, y comparó el esquema convencional de **carboplatino**, AUC 6 IV, con **paclitaxel**, 180 mg/m² IV, ambos en el D1, cada 3 semanas, por 6 a 9 ciclos, *versus* **carboplatino**, AUC 6

IV, en el D1, con **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, repetido cada 3 semanas también por 6 a 9 ciclos. La tasa de supervivencia libre de progresión del brazo de **paclitaxel** en dosis densa fue superior (28 *versus* 17,2 meses, *P* = 0,001), así como la tasa de SG en 2 años (83,6 *versus* 77,7%, *P* = 0,049) [*Lancet in press*, 2009]. Inclusive sin incluir pacientes en estadio I, consideramos que ese régimen debe extenderse a pacientes en estadio precoz de alto riesgo. El número de ciclos de QT fue evaluado en un estudio de fase III, conducido por el *Gynecologic Oncology Group* (GOG), en el cual 427 pacientes en estadios I de alto riesgo y II fueron aleatorizadas para 3 *versus* 6 ciclos de **carboplatino** y **paclitaxel**. Con un seguimiento mediano de 6,8 años, se observó reducción relativa en la tasa de

recurrencia del 24% (*P* = 0,18), con probabilidad de recurrencia estimada, en 5 años, de 20,1 *versus* 25,4% para 6 *versus* 3 ciclos, respectivamente [*Gynecol Oncol* 102:432, 2006]. Aunque no existió una diferencia estadística en el intervalo libre de progresión en la SG entre los brazos, el estudio presentó poder estadístico pequeño y fue muy criticado por varios especialistas. De esta forma, favorecemos, hasta que se aclare mejor, 6 ciclos de QT adyuvante para pacientes en estadio I de alto riesgo. En pacientes con bajo desempeño físico o con comorbilidades que impongan alto riesgo de toxicidad con poliquimioterapia, recomendamos **carboplatino**, AUC 6 IV, durante 30 minutos, como agente único. En un estudio aleatorizado con 2,074 pacientes, el **carboplatino** fue similar, en términos de SG, a los esquemas de

ciclofosfamida, **doxorubicina**, **cisplatino**, **carboplatino** y **paclitaxel** [*Lancet* 360:505, 2002].

Estadios II a IV

Pacientes que clínicamente presentan bajo volumen de enfermedad

Definición. Pacientes que no presentan ascitis, con poco volumen de enfermedad por TC de abdomen y pelvis y en las cuales, de acuerdo con el ginecólogo oncólogo, probablemente sea posible una citorreducción óptima con baja morbilidad.

Recomendación. Cirugía realizada por un ginecólogo oncólogo con la

intención de alcanzar citorreducción óptima. En las pacientes en estadios II y III que no tuvieron una citorreducción óptima o que son portadoras de comorbilidades relevantes que contraindiquen la administración de QT intraperitoneal (QT IP), recomendamos 6 a 9 ciclos de QT con **carboplatino** y **paclitaxel** en dosis densa, como fue descrito anteriormente en *Estadio Patológico I*. En pacientes en estadio III con citorreducción óptima (residuo < 1 cm), recomendamos QT IP e IV, que consiste de **cisplatino**, 75 mg/m² (el estudio original utilizó 100 mg/m²), diluido en 2 litros de SF calentado e infundido tan rápido como sea posible vía IP en el D1, y **paclitaxel**,175 mg/m² IV, durante 3 horas en el D1, y 60 mg/m² por vía IP en el D8 (diluido en 2 litros de SF calentado), por 6

ciclos. En pacientes en estadio II a IV con una mala condición general y que no pueden recibir taxanos, recomendamos **carboplatino** como agente único, AUC 6 IV, durante 30 minutos, por 6 a 9 ciclos.

Nota. La justificación para la utilización de QT IP en pacientes en estadio III que tuvieron citorreducción óptima se basa principalmente en un estudio conducido por el GOG [*N Engl J Med* 354:34, 2006]. En ese estudio, 429 pacientes en estadio III y tumor residual ≤ 1 cm fueron aleatorizadas para **paclitaxel**, 135 mg/m² IV, durante 24 h en el D1, y **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en el D2, *versus* **paclitaxel**, 135 mg/m² IV, durante 24 h en el D1, y **cisplatino**, 100 mg/m² IP en el D2, seguido de **paclitaxel**, 60 mg/m² IP, en el D8, por

6 ciclos. A pesar que solamente 42% de las pacientes del brazo de la QT IP recibieron el tratamiento designado, en general, por problemas de catéter, se observó un aumento del intervalo libre de progresión (18,3 *versus* 23,8 meses, HR=0,80, IC de 95%: 0,64-1,0, *P* = 0,05) así como de la SG (49,7 *versus* 65,6 meses, HR=0,75, IC de 95%: 0,58-0,97, *P* = 0,03) en favor de la QT IP. El brazo de la QT IP presentó mayor toxicidad en términos de dolor, así como toxicidad hematológica, gastrointestinal, metabólica y neurológica, con el consecuente deterioro de la calidad de vida durante el tratamiento. Frente al más acentuado perfil de toxicidad de ese tratamiento, recomendamos a las pacientes con comorbilidades relevantes o a aquellas con adherencias intestinales severas, solamente el tratamiento IV [*N Engl J*

Med 354:34, 2006]. Además, debido a la elevada toxicidad del **cisplatino** en la dosis de 100 mg/m², utilizamos, como sugirió Markman y Walker [*J Clin Oncol* 24:988, 2006], una dosis menor (75 mg/m²) de **cisplatino** IP. En pacientes no candidatas al tratamiento con QT IP o en aquellas en estadio II y IV, recomendamos QT sistémica sólo con **carboplatino** y **paclitaxel** en dosis densa, con base en un estudio aleatorizado japonés, descrito en el *Estadio Patológico I* [*Lancet in press*, 2009]. El **paclitaxel** puede sustituirse con seguridad por **docetaxel** de acuerdo con las comorbilidades de la paciente, como la neuropatía [*J Natl Cancer Inst* 96:1682, 2004]. Como fue citado en el estadio I, en pacientes con bajo índice de desempeño o comorbilidades que impongan alto riesgo de toxicidad con

poliquimioterapia, recomendamos **carboplatino** como agente único [*Lancet* 360:505, 2002]. El tratamiento de mantenimiento en el cáncer de ovario no mostró beneficio en términos de SG además de mayor toxicidad, en particular neuropatía periférica [*J Clin Oncol* 21:2460, 2003; *J Clin Oncol* 25: *abstr* 5505, 2007]. Del mismo modo, no existe función para la adición de un tercer medicamento al **carboplatino** y **paclitaxel**, [*J Natl Cancer Inst* 98:1036, 2006; *J Clin Oncol* 24:1127, 2006; *J Clin Oncol*; 27:1419,2009]. En el caso que la histología sea de carcinoma mucinoso, siempre se debe realizar un estudio cuidadoso con un patrón de expresión de citoqueratina para auxiliar en la diferenciación del sitio primario (citoqueratina 20 + y CDX2 + sugieren primario intestinal). Además, siempre se debe evaluar el apéndice y realizar

colonoscopía para descartar tumor primario del tracto gastrointestinal si el patrón inmunohistoquímico es sugestivo de origen intestinal. Los carcinomas mucinosos responden menos a la QT basada en platino. Por ejemplo, en una serie que incluyó 27 pacientes con carcinoma mucinoso y 54 pacientes con histología seroso papilífera y endometriosis, la tasa de respuestas a la QT en las pacientes con carcinoma mucinoso fue de solamente 26% comparada con 64,9% para las otras histologías. Esas pacientes presentaron una peor supervivencia libre de progresión (5,7 *versus* 14,1 meses, $P < 0,001$), así como SG (12 *versus* 36,7 meses, $P < 0,001$) [*J Clin Oncol* 22:1040, 2004]. Sin embargo, aún no está definido el esquema ideal de QT para esos tipos de tumores. Basado en los datos de la literatura

japonesa descrita abajo, recomendamos los esquemas a base de **irinotecán**, como fue recomendado para los carcinomas de células claras [*Ann Acad Med Singapore* 27:650, 1998: *Gynecol Oncol* 97:893, 2005]. El carcinoma de células claras, responsable por 4 al 12% de los tumores epiteliales de ovario, presenta un comportamiento más agresivo que los otros subtipos más comunes [*Cancer* 88:2584, 2000]. Esos tumores responden menos a la combinación de **carboplatino** y taxano. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo japonés (n=35), la tasa de respuestas en pacientes con carcinoma de células claras fue de 22 *versus* 81% para pacientes con carcinoma seroso papilífero [*J Clin Oncol* 22:*abstr* 1797, 2003]. En otra serie (n=70), la tasa de respuestas fue de 45% para pacientes

con carcinoma de células claras *versus* 81% para aquellas con carcinoma seroso papilífero [*Gynecol Oncol* 102:285, 2006]. A partir de las bajas tasas de respuestas de esquemas a base de platino en los carcinomas de células claras, estudios retrospectivos evaluaron otras combinaciones sin platino. Un estudio de fase II mostró un significativo grado de actividad del esquema con **irinotecán**, 120 mg/m² IV, en los D1 y D15, y **mitomicina C**, 7 mg/m² IV, en *bolus* en el D1 y D15, repetido cada 5 a 6 semanas, en pacientes con carcinoma de células claras y carcinoma mucinoso resistente al platino. En ese estudio, fueron informadas, entre 20 pacientes con carcinoma de células claras, 4 respuestas completas (RCs) y 5 respuestas parciales (RPs), y entre 9 pacientes con carcinoma mucinoso, 1

RC y 4 RPs [*Proc ASCO* 18:*abstr* 1393, 1999; *Ann Acad Med Singapore* 27:650, 1998]. Además, una pequeña serie retrospectiva japonesa con 20 pacientes muestra que el esquema de **mitomicina C** combinado al **irinotecán** es superior al esquema de **cisplatino**, **doxorubicina** y **ciclofosfamida** en la adyuvancia en términos de supervivencia en 5 años (93 *versus* 63,5%, *P* = 0,042 [*Gynecol Oncol* 97:893, 2005]. Por lo tanto, se puede considerar el esquema de **mitomicina C** combinado al **irinotecán** como una opción en la adyuvancia para los carcinomas de células claras.

Consejo. El **cisplatino** administrado por vía IP es bien absorbido y, por lo tanto, se deben tomar los mismos

cuidados que con el **cisplatino** IV, como hidratación y uso de antieméticos. Durante 2 horas, se debe asegurar que la paciente, cada 15 minutos, cambie de posición (decúbito lateral derecho e izquierdo, posición supina y Trendelenburg) y que el suero administrado vía peritoneal esté entre 40 a 42°C de temperatura.

Pacientes que clínicamente presentan volumen grande de enfermedad

Definición. Pacientes que presentan ascitis identificada clínicamente o comprometimiento peritoneal identificado por TC del abdomen y pelvis y en quienes probablemente no es posible una citorreducción quirúrgica óptima o, de ser realizada, estaría

asociada a morbilidad quirúrgica elevada.

Recomendación. En pacientes con enfermedad de volumen grande o en aquellas en que se intentó una citorreducción inicial, pero que fue subóptima (enfermedad residual > 1 cm), recomendamos QT neoadyuvante con **carboplatino**, AUC 6 IV, durante 30 minutos, en el D1, con **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, durante 1 hora en los D1, D8 y D15, cada 3 semanas, por 3 ciclos, seguida de cirugía de citorreducción (llamada de citorreducción de intervalo en las pacientes en las cuales el abordaje inicial fue subóptima). Recomendamos más 3 a 6 ciclos de QT después de la cirugía, ya incluyendo los ciclos administrados en

la neoadyuvancia. En casos seleccionados en los cuales se obtuvo citorreducción óptima con la cirugía (incluyendo la cirugía de intervalo), recomendamos considerar el tratamiento con QT IP, como fue descrito anteriormente.

Nota. La recomendación de QT neoadyuvante por 3 ciclos, seguida de citorreducción quirúrgica, se basa en un estudio grande de fase III, conducido por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer – Gynecological Cancer Group* (EORTC-GCG 55971) con el *National Cancer Institute of Canadá* (NCIC). Los resultados de ese estudio fueron presentados en el *12*th *Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society*, realizado

el 25 de octubre de 2008. Un total de 718 pacientes en estadio IIIC y IV fueron aleatorizadas para cirugía de citorreducción inicial seguida de 6 ciclos de QT con un esquema a base de platino (en general **carboplatino**/ **paclitaxel**) o a 3 ciclos de QT neoadyuvante seguidos de cirugía de intervalo seguida de 3 ciclos de QT después de la cirugía. Con un seguimiento mediano de 4,8 años, el estudio no mostró ninguna diferencia en la supervivencia libre de progresión (ambas 12 meses) o en la SG (29 *versus* 30 meses) entre los brazos. Entretanto, las tasas de complicaciones quirúrgicas fueron mucho menores en las pacientes que recibieron QT neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo, incluyendo menor mortalidad (2,7 *versus* 6%), fiebre de grado 3/4 en el posoperatorio (2 *versus* 8%) y

hemorragia de grado 3/4 (1 *versus* 7%). Ese estudio muestra de modo definitivo que la QT neoadyuvante es, por lo tanto, el mejor abordaje en pacientes con volumen grande de enfermedad. Hasta la presentación de ese estudio, los datos relativos a la citorreducción de intervalo mostraron resultados conflictivos. Varios estudios retrospectivos y un estudio aleatorizado también conducido por la EORTC [*N Engl J Med* 332:629, 1995] mostraron que la estrategia de la cirugía de intervalo tuvo un impacto favorable en términos de la SG, así como menor morbilidad quirúrgica en pacientes con volumen grande de enfermedad, en comparación con aquellas operadas inicialmente [*Semin Oncol* 27:31, 2000]. Entretanto, en contraste al estudio de la EORTC, el estudio GOG 152 no mostró un impacto favorable con la cirugía de

intervalo [*N Engl J Med* 351:2544, 2004]. Ese estudio aleatorizó 550 pacientes con cáncer epitelial de ovario, en estadios III y IV y con enfermedad residual > 1 cm después de citorreducción primaria, para el tratamiento con **cisplatino** y **paclitaxel** por 6 ciclos *versus* el mismo régimen por 3 ciclos, seguido de citorreducción de intervalo, seguido de 3 ciclos adicionales. La principal diferencia del estudio GOG 152 en relación al estudio de la EORTC está en el hecho de que, en el primero, la mayor parte de las cirugías de citorreducción fue realizada por ginecólogos oncólogos buscando durante la primera cirugía la mayor citorreducción posible, lo que probablemente resultó en menor volumen de enfermedad. En relación al esquema de QT, recomendamos como

esquema sistémico de primera línea la combinación de **carboplatino** y **paclitaxel** en dosis densa, con base en un estudio aleatorizado japonés descrito en el *Estadio Patológico I*. Además, en pacientes relativamente jóvenes, motivadas y sometidas a citorreducción óptima (enfermedad residual ≤ 1cm), recomendamos discutir el tratamiento con QT IP. Esa extrapolación se basa en los datos favorables de la QT IP y en datos de estudios de fase II que muestran un potencial beneficio de esa estrategia [*Gynecol Oncol* 112:444, 2009].

Seguimiento después del tratamiento inicial para estadios I a IV

Seguimiento clínico cada 3 meses en

los primeros 2 años, cada 6 meses en los 3 años adicionales, después anualmente. La obtención del CA-125 en las visitas médicas debe ser a criterio del médico y paciente, ya que el tratamiento de la recurrencia al momento del aumento de los niveles de CA-125 no mostró beneficio en términos de SG en comparación con el tratamiento iniciado en la progresión clínica [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 1, 2009]. Los exámenes de imágenes (TC o resonancia nuclear magnética -RNM-) deben solicitarse ante la sospecha clínica de recurrencia.

TRATAMIENTO DE RESCATE

Enfermedad sensible al platino (intervalo del último tratamiento a base de platino

> 6 meses)

Recomendación. Iniciar el tratamiento en la recurrencia clínica. Recomendamos como primera opción la combinación de **carboplatino**, AUC 5 IV, durante 30 minutos, con **doxorubicina liposomal peguilada**, 30 mg/m² IV, en 3 horas, cada 4 semanas, por 6 ciclos. Considerar en pacientes con comorbilidades significativas, **carboplatino** como agente único, AUC 5 a 6 IV, cada 3 semanas, por 6 ciclos. Considerar citorreducción de rescate previamente al inicio del tratamiento sistémico sugerido anteriormente en las pacientes seleccionadas (según características descritas abajo) y cuya evaluación prequirúrgica (incluyendo, de ser posible, tomografía

computarizada por emisión de positrones [PET-TC]) muestre que se puede alcanzar la citorreducción completa. Reservar otros agentes quimioterapéuticos (ver al *final del capítulo*) en el caso que exista progresión durante o en menos de 6 meses del tratamiento a base de platino.

Nota. La justificación para iniciar el tratamiento cuando existe recidiva clínica se basa en los estudios de fase III MRC OV05 y EORT 55955, en los cuales se evaluó el momento ideal del tratamiento sistémico en la recurrencia. De un total inicial de 1,442 pacientes con carcinoma epitelial de ovario en remisión completa después de la QT basada en platino, 529 presentaron recurrencia y fueron analizadas. Las

pacientes fueron seguidas con CA-125 cada 3 meses. Las pacientes cuyo marcador alcanzó valores 2 veces superiores al límite superior del normal fueron aleatorizadas para el tratamiento precoz (paciente y médico informados sobre el resultado del CA-125) o tratamiento tardío cuando es clínicamente indicado (paciente y médico NO informados sobre los resultados del CA-125). Como fue esperado, el tiempo mediano para iniciar el tratamiento en el brazo de la QT precoz y tardía fue de 0,8 y 5,6 meses, respectivamente ($P < 0,00001$). Entretanto, la tasa de SG fue similar en los dos brazos ($P = 0,98$), pero las pacientes tratadas en el momento de la recurrencia bioquímica experimentaron mayor toxicidad y peor calidad de vida ($P = 0,001$) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 1, 2009]. Con base en ese estudio, tanto

para pacientes con enfermedad resistente al platino como para pacientes con enfermedad sensible al platino, se recomienda el tratamiento cuando es clínicamente indicado y no basado solamente en el CA-125. Hasta hace poco tiempo el retratamiento con **carboplatino** y **paclitaxel** fue el estándar para las pacientes que presentaron enfermedad recurrente sensible al platino. La introducción de la **doxorubicina liposomal peguilada** como primera opción en ese contexto se basa en un estudio aleatorizado llamado CALYPSO conducido por el *Gynecologic Cancer Intergroup*. Un total de 976 pacientes con carcinoma epitelial de ovario recurrente después de ≤ 6 meses del último tratamiento con platino y previamente tratadas con taxano (en la primera o segunda recurrencia) fue aleatorizado para 6

ciclos de **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1, con **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, cada 3 semanas, *versus* **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1, con **doxorubicina liposomal peguilada**, 30 mg/m² IV, cada 4 semanas. La tasa de supervivencia libre de progresión (*endpoint* primario) fue de 11,3 meses en el brazo conteniendo **doxorubicina liposomal peguilada** comparada con 9,4 meses en el brazo conteniendo **paclitaxel** (HR=0,82, IC de 95%: 0,72-0,94; *P* < 0,001) [*J Clin Oncol* 27: *abstr* LBA5509, 2009]. El perfil de toxicidad fue bien distinto entre los brazos. Hubo más mucositis y síndrome mano-pie en el brazo conteniendo **doxorubicina liposomal peguilada**, mientras que el brazo con **paclitaxel** presentó más neuropatía y alopecia, y la tasa de discontinuación por toxicidad fue mayor en el brazo con **paclitaxel**

(15 *versus* 6%, *P* < 0,001). Para las pacientes con comorbilidades importantes o contraindicación a la poliquimioterapia, el **carboplatino** como agente único continua siendo una opción que se debe considerar, en virtud de la menor toxicidad, en comparación a la combinación. Varios estudios muestran que cuanto más distante del tratamiento inicial, es decir, cuando mayor es el intervalo libre del agente platinado, mayor la tasa de respuesta con la reintroducción del **carboplatino**. Por ejemplo, en el estudio clásico de Markman *et al*. existió una respuesta del 27% entre las 26 pacientes con intervalo libre entre 5 y 12 meses, 33% entre las 23 pacientes con intervalo libre entre 13 y 24 meses y 59% entre las 33 pacientes con intervalo libre mayor que 24 meses [*J Clin Oncol* 9:389, 1991]. El papel de la

citorreducción de rescate permanece controvertido, sin embargo, recomendamos esa estrategia en pacientes con características favorables para una citorreducción completa. En un reciente metaanálisis que incluyó 2,019 pacientes, la citorreducción de rescate mostró estar asociada a un beneficio en la supervivencia, siendo esta ventaja prácticamente restringida a las pacientes con resección completa [*Gynecol Oncol* 112:265, 2009]. En un estudio retrospectivo que incluyó 267 pacientes, los autores identificaron los siguientes factores predictivos de alcanzar una resección macroscópica completa: ECOG 0; resección completa en la primera cirugía o estadio inicial I o II; ausencia de ascitis o en el caso que presente < 500 mL y ausencia de carcinomatosis peritoneal por los exámenes de imágenes [*Ann Surg*

Oncol 13:1702, 2006]. En pacientes con las cuatro variables favorables, la tasa de resección macroscópica completa fue del 79%. Las tasas de supervivencia mediana en las pacientes sometidas a resección macroscópica completa fue de 45,2 meses en comparación a sólo 19 meses en las pacientes con enfermedad residual ($P < 0,0001$). Además de la remoción macroscópica completa del tumor, el uso de QT postoperatoria a base de platino fue asociada a tasas superiores de SG ($P = 0,01$) [*Ann Surg Oncol* 13:1702, 2006]. En las pacientes que presentaron solamente algunos, pero no todos, de los criterios favorables, se puede proceder con laparoscopía de estadificación para evaluar la posibilidad o no de citorreducción, con la intención de resección completa macroscópica. El examen de PET-TC se

muestra útil en la estadificación de las pacientes que son consideradas para citorrreducción de rescate. Por ejemplo, en un estudio prospectivo que incluyó 90 pacientes con enfermedad recurrente por el CA-125, el examen de PET-TC detectó nuevos sitios de enfermedad en 68% de las pacientes, la mayoría bajo el diafragma (en particular en el peritoneo y ganglios linfáticos), en comparación a los exámenes de imágenes convencionales. Existió cambios en el manejo en el 60% de los casos [*Gynecol Oncol* 112:462, 2009].

Consejo. La hipersensibilidad al **carboplatino** es relativamente común en pacientes retratadas con **carboplatino** (es decir, pacientes que recibieron más de 6 ciclos de terapia), principalmente cuando el retratamiento

ocurre por más de 12 meses *versus* <12 meses después del tratamiento anterior (incidencia de 26 *versus* 56,5%) [*Gynecol Oncol* 105:81, 2007]. Existen dos opciones para tratar a esas pacientes: sustituir el **carboplatino** por otro platino, como el **cisplatino** (y, de manera menos establecida, **oxaliplatino**), o desensibilizar a la paciente. En una serie con 7 pacientes que previamente habían mostrado hipersensibilidad al **carboplatino**, 5 fueron tratadas con cisplatino sin reacción, 1 tuvo reacción al cisplatino y no pudo continuar el tratamiento y 1 murió de choque anafiláctico [*Gynecol Oncol* 84:378, 2002]. En otra serie, entre 10 pacientes con historia de hipersensibilidad al **carboplatino** y que fueron tratadas con **cisplatino**, sólo 1 tuvo una leve reacción alérgica con **cisplatino** [*Anticancer Res* 23:3465,

2003]. En otra serie que incluyó 6 pacientes que presentaron reacción de hipersensibilidad al **carboplatino**, 5 fueron tratadas con **cisplatino**, sin ninguna reacción [*Int J Gynecol cancer* 15:780, 2005]. En la mayor serie de la literatura, entre 24 pacientes con historia previa de hipersensibilidad al **carboplatino** y que fueron subsecuentemente tratadas con **cisplatino**, 16 (75%) no presentaron ninguna reacción de hipersensibilidad y 6 tuvieron reacción considerada no seria [*Am J Obstet Gynecol* 197:199.e1, 2007]. En conjunto, esas series, a pesar de pequeñas, muestran que el **cisplatino** puede ser utilizado en la mayoría de las pacientes que tuvieron reacción de hipersensibilidad al **carboplatino**. No obstante, se debe tener precaución y utilizar las medidas necesarias para disminuir el riesgo de

hipersensibilidad (esteroides, bloqueadores H1 y H2), debido a que reacciones severas, incluyendo muertes, ya fueron informadas. En un informe de un caso de 2 pacientes con historia de hipersensibilidad severa al **carboplatino** y que fueron tratadas con **oxaliplatino**, no se observó ninguna reacción alérgica [*J Clin Oncol* 20:353, 2002]. Otro abordaje es desensibilizar a la paciente al **carboplatino**. En una serie reciente se observó reacción de hipersensibilidad, la mayoría de grado moderado a grave, en 23 de 57 (40%) de las pacientes que fueron retratadas con **carboplatino** [*Cancer* 104:640, 2005]. Los autores lograron retratar con éxito 20 de las 23 pacientes (87%) con un esquema de desensibilización administrado en 6 horas de duración. Ese esquema consiste en preparar la solución final de

carboplatino que estará diluido en 500 mL de SG 5% (por ejemplo, dosis de **carboplatino** de 500 mg en 500 mL de SG 5%). De esa solución final, se debe retirar un milésimo (en caso del ejemplo, 0,5 mg, que corresponde a 0,5 mL), diluir en 150 mL de SG 5% e infundir durante 90 minutos. De no existir reacción, se debe extraer un centésimo de la solución final (en el caso del ejemplo, 5 mg, que corresponde a 5 mL), diluir en 150 mL de SG 5% e infundir durante 90 minutos. De no existir reacción, se debe extraer un décimo (en el caso del ejemplo, 50 mg, que corresponde a 50 mL), diluir en 150 mL de SG 5% e infundir durante 90 minutos. De no existir reacción, se debe infundir la solución original restante durante 90 minutos. Ese proceso de administración con duración de 6 horas debe realizarse

en todos los ciclos de **carboplatino** y siempre con recursos para resucitación al lado de la cama (*crash cart*). Recomendamos también premedicar con **dexametasona**, 20 mg IV, **difenhidramina**, 50 mg IV, y **cimetidina**, 300 mg IV, para disminuir el riesgo de reacción de hipersensibilidad. Una serie reciente del *Dana-Farber Cancer Institute*, que utilizó un estudio de desensibilización de 12 pasos, presentó una tasa de éxito similar, confirmando el valor de la técnica de desensibilización [*Gynecol Oncology* 99:393, 2005].

Enfermedad refractaria o resistente al platino (intervalo del último tratamiento a base de platino ≤ 6 meses)

Recomendación. Iniciar tratamiento en la recurrencia clínica. Las opciones incluyen **doxorubicina liposomal peguilada**, 30 a 40 mg/m² IV, cada 4 semanas; **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en 30 minutos, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas; **topotecán**, 2,5 a 4 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas; **paclitaxel** semanal, 80 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas; **etopósido** oral, 30 a 50 mg/m²/día, del D1 al D21, cada 4 semanas; **vinorelbina**, 25 mg/m² IV, semanal; **ifosfamida**, 1,5 g/m² IV, del D1 al D3 (con **mesna**, 750 mg/m² VO, pre y 4 horas después de **ifosfamida**), cada 3 semanas, y **bevacizumab**, 10 mg/kg IV, cada 2 semanas, con o sin **ciclofosfamida** oral, 50 mg/día, continuamente. En pacientes poco sintomáticas, considerar hormonoterapaia con **tamoxifeno**, 20

a 40 mg/día, inhibidor de la aromatasa o **fulvestranto**, 250 mg IM, mensual. La elección del medicamento debe ser individualizada.

Nota. En esas pacientes, las tasas de respuesta con **cisplatino** o **carboplatino** son muy bajas. Por lo tanto, están indicados otros agentes quimioterapéuticos. La **doxurrubicina liposomal peguilada** fue evaluada en un estudio de fase III con 474 pacientes, las cuales fueron aleatorizadas para **doxorubicina liposomal peguilada**, 50 mg/m² IV, cada 4 semanas, o **topotecán**, 1,5 mg/m² IV, del D1 al D5, cada 21 días. En ese estudio, se observó una reducción del 18% en el riesgo de muerte con **doxorubicina liposomal peguilada** [*Gynecol Oncol*

95:1, 2004]. Cabe destacar que la dosis de 50 mg/m² de **doxorubicina liposomal peguilada**, usada en el estudio de fase III y en estudios de fase II, está asociada a una incidencia elevada del síndrome mano-pie. Como no está establecida una clara relación de dosis-respuesta con **doxorubicina liposomal peguilada**, en general, se recomiendan dosis menores, esto es, 30 a 40 mg/m², cada 4 semanas. Las medidas profilácticas primarias para reducir la incidencia del síndrome mano-pie incluyen el uso de calzados confortables, evitar el contacto con agua caliente y el uso tópico profiláctico de hidratantes en las manos y en los pies. Cuando exista la presencia de signos del síndrome en el día del ciclo siguiente, no se recomienda administrar **doxorubicina liposomal peguilada** hasta la resolución completa del cuadro

clínico, aumentándose los intervalos entre los ciclos y/o reduciendo las dosis. Como la **doxorubicina liposomal peguilada** está asociada a reacciones alérgicas graves en el 7% de las pacientes, se recomienda premedicación con **dexametasona**, 20 mg IV, **cimetidina**, 300 mg IV, y **difenhidramina**, 50 mg IV. Otra característica de ese agente es el tiempo más prolongado para observar una respuesta clínica, comparado a otros agentes citotóxicos. Por lo tanto, se debe esperar por lo menos 3 ciclos para evaluar la respuesta. Dos estudios aleatorizados compararon en la segunda línea, la **doxorubicina liposomal peguilada** *versus* **gencitabina** y mostraron tasas similares de supervivencia libre de progresion y SG [*J Clin Oncol* 26:890, 2008; *J Clin Oncol* 25:2811, 2007]. Cabe

resaltar que, en uno de los estudios, los cuestionarios de calidad de vida fueron más favorables en el brazo que recibió **doxorubicina liposomal peguilada** (*P* < 0,05) [*J Clin Oncol* 26:890, 2008]. Tres estudios de fase II, los cuales incluyeron 176 pacientes con enfermedad resistente o sensible al platino, tratadas con **bevacizumab**, 10 mg/kg IV, cada 2 semanas, o 15 mg/kg IV, cada 3 semanas (dos estudios como agente único y un estudio en combinación con **ciclofosfamida**, 50 mg VO/día), informaron RP en 16 a 24% de los casos [*J Clin Oncol* 25:5165, 2007; *J Clin Oncol* 25:5180, 2007; *J Clin Oncol* 26:76, 2008]. Las pacientes con más de dos tratamientos sistémicos previos presentan mayor riesgo de perforación o fístula gastrointestinal, pudiendo llegar hasta el 23,8%. Por otro lado, las tasas de perforación o fístula

gastrointestinal permanecieron muy bajas en las pacientes que recibieron hasta dos tratamientos previos [*J Clin Oncol* 25:5180, 2007]. Otro factor que muestra estar asociado a mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales es la presencia de masas infiltrando asas intestinales con algún grado de oclusión. A consecuencia de eso, recomendamos la realización de TC del abdomen, previamente al uso de **bevacizumab**, con el fin de evaluar mejor el riesgo de posibles complicaciones [*Gynecol Oncol* 107:118, 2007]. Así, en el caso que se pretenda administrar **bevacizumab** en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino, se debe considerar su uso más precozmente. Los estudios de fase II muestran que el **etopósido** administrado vía oral es más eficaz que por vía venosa [*J Cancer Res Oncol*

119:55, 1992]. La dosis de **topotecán** recomendada por el estudio de fase II fue asociada a una incidencia elevada de leucopenia, anemia y plaquetopenia. Como no fue establecida una relación dosis-respuesta, se recomiendan 1,25 mg/m² IV, del D1 al D5, ó 1,5 mg/m² IV, del D1 al D4, cada 3 semanas. Una opción menos tóxica y que presenta eficacia similar es el uso de **topotecán**, administrado semanalmente, en la dosis de 2,5 a 4 mg/m² IV en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas [*Gynecol Oncol* 95:564, 2004; *Gynecol Oncol* 95:686, 2004; *Gynecol Oncol* 98:242, 2005; *Cancer Chemother Pharmacol* 60:123, 2007; *Gynecol Oncol* 104:591, 2007]. La administración de **etopósido** VO es contraindicada en pacientes con comprometimiento significativo del tracto gastrointestinal, debido a la absorción errada en esos casos. La

administración semanal de **paclitaxel** puede ser una alternativa para pacientes que progresaron con **paclitaxel** o **docetaxel** cada 3 semanas, debido a la posibilidad de la existencia de diferentes mecanismos de acción (antiangiogénesis) [*Semin Oncol* 24:15, 1997]. En una serie con 24 pacientes resistentes al platino, se observó una RG de 21% con **vinorelbina** semanal como agente único [*J Clin Oncol* 14:2546, 1996]. Otra opción para las pacientes con recurrencia es la hormonoterapia. En un estudio aleatorizado que incluyó 241 pacientes con enfermedad refractaria o resistente al platino, se observó una RG de 7% con **tamoxifeno**, 24% con **paclitaxel** semanal y 15% con **doxorubicina liposomal peguilada**. Aunque el tiempo libre de progresión fue mayor en los brazos de QT (62

versus 84 y 99 días, respectivamente), no existió diferencia significativa en la SG entre los brazos [*J Clin Oncol* 26: *abstr* 5508, 2008]. En un estudio de fase II, que evaluó el **fulvestranto** en 31 pacientes en la dosis de 500 mg IM en el D1, seguido de 250 mg IM en los D15 y D29 y después mensualmente, fueron observadas RG y enfermedad estable en 8 y 35% de los casos, respectivamente [*Gynecol Oncol* 113:205, 2009]. Los inhibidores de la aromatasa también muestran actividad como agente único. En un estudio de fase II, que evaluó **letrozol** en 42 pacientes, se observaron RP y enfermedad estable en 17 y 26% de los casos, respectivamente [*Clin Cancer Res* 13:3617, 2007]. Otro estudio de fase II, que incluyó 31 pacientes con enfermedad resistente al platino y taxano tratadas con **letrozol**, informó

una RP y enfermedad estable en 3 y 33% de los casos, respectivamente [*Gynecol Oncol* 110:56, 2008]. Un estudio que evaluó el **exemestano** en 24 pacientes mostró enfermedad estable en 36% de las pacientes por más de 14 semanas [*J Clin Oncol* 24: *abstr* 5026, 2006]. En las pacientes con recurrencia pélvica predominante, la radioterapia puede ser útil [*Gynecol Oncol* 69:36, 1998; *Gynecol Oncol* 80:213, 2001].

16 . Ovario. Tumores Germinales

Actualizado el 30/08/09, después de ASCO 2009

Daniel F. Saragiotto, Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C56

ESTADiFICACIÓN (FIGO)

Estadio I: tumor limitado a los ovarios; **IA**: tumor limitado a un ovario, con ausencia de células malignas en el lavado peritoneal o líquido ascítico, ausencia de tumor en la superficie externa del ovario y cápsula ovárica intacta; **IB**: tumor limitado a los dos

ovarios, con ausencia de células malignas en el lavado peritoneal o líquido ascítico, ausencia de tumor en la superficie externa del ovario y cápsula ovárica intacta; **IC**: estadio IA o IB con tumor en la superficie externa del ovario o ruptura de cápsula ovárica o presencia de células malignas en el lavado peritoneal o líquido ascítico. **Estadio II**: tumor que invade uno o dos ovarios con extensión para la cavidad pélvica; **IIA**: invasión de las trompas uterinas o útero con ausencia de células malignas en el lavado peritoneal o líquido ascítico; **IIB**: extensión a otros órganos pélvicos con ausencia de células malignas en el lavado peritoneal o líquido ascítico; **IIC**: estadio IIA o IIB con presencia de células malignas en el lavado peritoneal o líquido ascítico. **Estadio III**: tumor que invade uno o dos ovarios con comprometimiento

peritoneal extrapélvico o comprometimiento de ganglio linfático retroperitoneal o ganglio linfático inguinal o metástasis en superficie hepática; **IIIA**: invasión microscópica del peritoneo de la cavidad abdominal, ausencia de tumor en ganglios linfáticos; **IIIB**: implantes en el peritoneo de la cavidad abdominal ≤ 2 cm, ausencia de tumor en ganglios linfáticos; **IIIC**: implantes en el peritoneo de la cavidad abdominal > 2 cm, o comprometimiento de lo ganglio linfático retroperitoneal o inguinal. **Estadio IV**: invasión a distancia, invasión del parénquima hepático, invasión pleural, solamente si es positivo para células malignas.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. La estadificación del tumor de ovario debe ser patológica, es decir, por laparotomía, debido a que ésta permite una estadificación precisa y un tratamiento citorreductor. Antes de la cirugía, realizar rayos x del torax y tomografía computarizada (TC) del abdomen y pelvis. En el caso que exista sospecha diagnóstica, solicitar marcadores tumorales, incluyendo alfa-fetoproteína (AFP), gonadotrofina coriónica humana (beta-HCG) y deshidrogenasa láctica (DHL). La laparotomía consiste en la salpingooforectomía unilateral (solamente en el caso que uno de los ovarios esté comprometido) y en la citorreducción con intención de preservar la fertilidad en las mujeres que no tengan prole constituida. También son recomendadas biopsias

del peritoneo pélvico unilateral en lesiones en áreas de ligamentos infundíbulo-pélvico y redondo, fondo de la bolsa de Douglas y adyacente a la vejiga, omentectomía infracólica y lavados peritoneales para citología. Debe individualizarse la realización de la linfadenectomía unilateral pélvica y retroperitoneal.

Nota. El pronóstico de las pacientes depende de la histología, estadio, calidad de la citorreducción y elevación de los marcadores tumorales. El disgerminoma es el equivalente al seminoma en el sexo masculino. Un estudio con 37 pacientes, observadas después de la cirugía, mostró tasas de recurrencias del 22% para el disgerminoma y del 36% para otros tipos histológicos. En ese mismo

estudio se observó que todas las recurrencias ocurrieron dentro de los 13 meses y que más del 90% pudieron ser curadas con quimioterapia (QT) basada en platino [*Int J Gynecol Cancer* 18:43, 2008]. Dos estudios retrospectivos, con 93 y 114 pacientes, muestran que pacientes con disgerminoma o teratoma inmaduro presentan mayores tasas de supervivencia global (SG) en comparación con las pacientes que presentan otros tipos histológicos incluyendo el seno endodérmico, mixtos, cariocarcinoma o carcinoma embrionario ($P < 0,0001$) [*Gynecol Oncol* 96:784, 2005; *J Clin Oncol* 26: *abstr* 16105, 2008]. Los niveles elevados de ambos marcadores tumorales (beta-HCG y AFP) muestran un peor pronóstico para las pacientes. En un estudio retrospectivo con 113 pacientes, se observó SG del 50,4% en

1 ãno cuando los marcadores están elevados. En ese mismo estudio, la SG de las pacientes en 5 años, de acuerdo con los estadios, fue la siguiente: IC de 100%; II de 85%; III de 79%; y IV de 71% [*J Clin Oncol* 24:4862, 2006]. En relación al tratamiento, la citorreducción óptima se define, como en los tumores epiteliales de ovario, cuando todos los tumores residuales presentan ≤1 cm. La citorreducción interfiere directamente en la tasa de supervivencia libre de recurrencia, sin embargo, el beneficio muestra ser menor que el observado en los tumores epiteliales del ovario, debido a que los tumores germinales son altamente sensibles a la QT. El subtipo histológico que muestra beneficio de la citorreducción agresiva es el teratoma inmaduro, debido al riesgo de desarrollar teratoma maduro [*Obstet*

Gynecol 84:598, 1994]. A diferencia de los tumores epiteliales de ovario, aún es incierta la función de la linfadenectomía en los tumores germinales, sea por la baja incidencia de comprometimiento ganglionar o por el hecho de ser tumores extremadamente quimiosensibles [*Eur J Gynaecol Oncol* 21:605, 2000].

ESTADIOS PATOLÓGICOS I A IV

Tratamiento adyuvante sistémico

Recomendación. Administrar QT adyuvante en pacientes con disgerminoma en estadio IB-IV, teratoma inmaduro en estadio IAG2-IV

y tumor del seno endodérmico, carcinoma embrionario y coriocarcinoma en estadios I a IV. Recomendamos **bleomicina**, 30 U IV, en *bolus*, en los D1, D8 y D15, **cisplatino**, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D1 al D5, y **etopósido**, 100 mg/m² IV, del D1 al D5 (**BEP**), repetido cada 3 semanas, en un total de 3 ciclos, en caso haya citorreducción óptima, o 4 ciclos, en caso de citorreducción subóptima. Para las pacientes con disgerminoma en estadio IB-III o, eventualmente, tumores no seminomatosos con alguna contraindicación al **cisplatino** y/o **bleomicina**, otra opción es el uso de **carboplatino**, 400 mg/m², en el D1, y etopósido, 120 mg/m² IV, en el D1 a D3, cada 4 semanas, por 3 ciclos. Para las pacientes con disgerminoma en estadio IB=III o,

eventualmente, tumores no seminomatosos con alguna contraindicación al **cisplatino** y/o **bleominica**, otra opción es el uso de **carboplatino**, 400 mg/m², en el D1, y **etopósido**, 120 mg/m² IV, en el D1 a D3, cada 4 semanas, por 3 ciclos.

Nota. Las únicas situaciones en las que el tratamiento adyuvante no muestra ser necesario debido a las tasas bajas de recurrencia incluyen: disgerminomas en estadio IA (tasa de recurrencia de 15 a 25%) y teratoma inmaduro en estadio IAG1 (tasa de recurrencia ≤ 10% [*Semin Oncol* 25:407, 1998; *J Clin Oncol* 9:1950, 1991]. La cantidad de ciclos recomendada, de acuerdo con la extensión de la citorreducción, es arbitraria y se basa, de acuerdo con el

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) y el *MD Anderson Cancer Center* (MDACC), en la presencia o ausencia de la enfermedad residual después de la citorreducción, siendo recomendados 3 ciclos, en el caso que exista citorreducción subóptima [*J Clin Oncol* 17:2670, 1999; *Cancer Treat Rev* 34:427, 2008]. El uso de **BEP** se basa en un estudio GOG-78, el cual presenta resultados de eficacia alta, con 89 de las 93 pacientes tratadas libres de enfermedad después de un prolongado tiempo de seguimiento. Dos pacientes presentaron pequeños focos de teratoma inmaduro después de ser constatados en la cirugía de segunda vista, permaneciendo sin enfermedad después de la cirugía, lo que resulta en una tasa libre de enfermedad del 97,8% (91 de 93 pacientes). Dos pacientes presentaron una segunda neoplasia

maligna, atribuida al uso del **etopósido** (leucemia mielomonocítica aguda y linfoma, 22 y 69 meses después del tratamiento, respectivamente) [*J Clin Oncol* 12:701, 1994]. En otro estudio menor, que incluyó 20 pacientes con tumores del seno endodérmico que utilizaron **BEP** modificado adyuvante, la tasa de supervivencia fue del 90% después de un seguimiento mediano de 70 meses [*Gynecol Oncol* 111:106, 2008]. El **carboplatino** y **etopósido** son alternativas para las pacientes con disgerminoma en estadio IB-III con alguna contraindicación al **cisplatino** y/o **bleomicina**. Un estudio conducido por el grupo de *Indiana University Cancer Center* (n=42) mostró que el uso del **carboplatino** y **etopósido** por 3 ciclos fue bien tolerado y bastante eficaz, con ninguna recurrencia documentada después de 7,8 años de

seguimiento. Se trata de un esquema a considerarse cuando se desea minimizar la toxicidad a largo plazo (neurotoxicidad y toxicidad pulmonar de la **bleomicina**) o disminuir el tiempo del tratamiento quimioterapéutico [*Gynecol Oncol* 95:496, 2004]. En relación a los efectos colaterales secundarios a la QT en la función ovárica, un estudio con 132 mujeres sometidas a salpingooforectomía unilateral con citorreducción, seguida de QT adyuvante basada en platino, mostró que 87,3% de las pacientes permanecieron con ciclos menstruales regulares a largo plazo [*J Clin Oncol* 25:2792, 2007]. En otro estudio, todas las 15 pacientes tratadas con cirugía para preservar la fertilidad, seguida de QT adyuvante, presentaron ciclos menstruales regulares después del término del tratamiento, siendo que dos

pacientes se embarazaron y llegaron al final del embarazo con éxito [*Gynecol Oncol* 111:106, 2008]. El uso de QT no parece estar asociado a la mayor incidencia de abortos o malformaciones fetales [*J Clin Oncol* 19:1015, 2001]. El uso de marcadores tumorales es útil en el diagnóstico, en el monitoreo de la respuesta a la QT y en el seguimiento de las pacientes en remisión [*J Clin Oncol* 25:2938, 2007; *Eur J Pediatr Surg* 19:96, 2009].

Laparatomía de *second-look*

Recomendación. La cirugía de segunda vista está solamente indicada en pacientes seleccionadas con tumores germinales que contengan componente de teratoma y ya hayan sido sometidas a

citorreducción subóptima.

Nota. No se recomienda rutinariamente en pacientes sin evidencia de enfermedad clínica, radiográfica o de laboratorio, y en aquellas en las cuales el tumor primario no contenga un componente de teratoma [*Semin Oncol* 25:407, 1998]. La cirugía mostró beneficio en aproximadamente un tercio de las pacientes que se sometieron a citorreducción subóptima seguida de QT y cuyo tumor presentó un componente de teratoma. En esas pacientes existió la posibilidad de resección del teratoma inmaduro o maduro residual [*Gynecol Oncol* 52:287, 1994; *J Postgrad Med* 52:262, 2006].

Seguimiento

Recomendación. Examen físico y marcadores tumorales (AFP, beta-HCG y DHL), cada 4 a 6 semanas, y rayos X del tórax, cada 3 meses, en el primer año. Se recomienda examen físico y marcadores tumorales cada 2 y 3 meses en el segundo año, cada 3 y 4 meses en el tercer año, cada 6 meses en el cuarto y quinto año y anualmente en los años adicionales. Se recomienda TC del abdomen y pelvis, cada 3 y 4 meses, en los dos primeros años, y cada 6 meses del tercer al quinto año en caso el seguimiento a través de los marcadores tumorales no sea confiable.

Consejo. No existen directrices estándar. En el caso que la paciente presente niveles normales de

marcadores tumorales pretratamiento o que éstos no hayan sido evaluados antes de la cirugía y se revelen dentro de los niveles de normalidad en el postoperatorio, se recomienda el seguimiento por TC del abdomen y pelvis.

ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECURRENTE

Consideraciones generales

El tratamiento es sistémico con QT de rescate. Basados en los datos de pacientes con tumores germinales de testículo, el esquema quimioterapéutico a ser recomendado dependerá directamente del grado de respuesta previa al **cisplatino**.

Enfermedad sensible al platino

Definición. Recurrencia 8 semanas después del término de la QT basada en **cisplatino**.

Recomendación. **TIP**: **paclitaxel**, 250 mg/m² IV, durante 24 horas, en el D1, **ifosfamida**, 1,2 g/m² IV, durante 4 horas, del D2 al D6, con **mesna**, 400 mg/m², antes de la infusión de **ifosfamida** y cada 4 horas (total de 3 dosis diarias), del D2 al D6, y **cisplatino**, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D2 al D6, cada 3 semanas, en 4 ciclos. **G-CSF**, en la dosis de 5 mcg/kg, se debe administrar del D7 al D18, o **VeIP**: **vinblastina**, 0,1 mg/kg IV, en el D1 y D2, **ifosfamida**, 1,2 g/m² IV, durante

4 horas, del D1 al D5, con **mesna**, 400 mg/m², antes de la infusión de **ifosfamida** y 4 y 8 horas después de **ifosfamida**, del D1 al D5, y **cisplatino**, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D1 al D5, cada 3 semanas, en un total de 4 ciclos o **VIP** : **etopósido**, 75 mg/m² IV, del D1 al D5, **ifosfamida**, 1,2 g/m² IV, durante 4 horas, del D1 al D5, con **mesna**, 400 mg/m², antes de la infusión de **ifosfamida** y 4 y 8 horas después de **ifosfamida**, del D1 al D5, y **cisplatino**, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D1 al D5, cada 3 semanas, en un total de 4 ciclos. **G-CSF**, en la dosis de 5 mcg/kg, deberá ser administrado del D6 al D15.

Nota. Los esquemas elegidos se

basan en la literatura de tumor de testículo. El **TIP** está asociado a tasas de respuesta completa del 77% en pacientes con tumores germinales de testículo, previamente tratados con esquemas basados en **cisplatino**. La supervivencia en 2 años de 30 pacientes tratados con **TIP** fue del 85% [*J Clin Oncol* 18:2413, 2000]. El **VeIP** es asociado a tasas de respuesta completa del 36% en pacientes con tumores germinales de testículo previamente tratados con esquemas basados en **cisplatino**. El 23% de los pacientes no presentaron evidencia de recurrencia en el seguimiento medio de 52 meses [*J Clin Oncol* 15:2559, 1997].

Enfermedad resistente al platino

Definición. Recurrencia en menos de 8 semanas después del término de la QT basada en **cisplatino**.

Recomendación. QT en dosis altas con rescate de células madres hematopoyéticas periféricas. Para los pacientes refractarios a esa estrategia, considerar QT con una de las siguientes combinaciones: **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en el D1, y **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas; **gencitabina**, 1,000 mg/m², y **paclitaxel**, 100 mg/m² IV, en 1 hora, ambos en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas; **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en el D1 y D8, y **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas.

Nota. No existe un abordaje estándar

en esa situación. El manejo también se basa en la literatura de los tumores germinales de testículo. Una serie que incluyó **paclitaxel** e **ifosfamida**, seguidos de dosis altas de **carboplatino** y **etopósido** con rescate de células madre hematopoyéticas periféricas en 3 ciclos, reportó una tasa de respuesta completa del 57% y remisión duradera en 41% de los pacientes en seguimiento mediano de 30 meses (pacientes con tumores germinales de testículo y ovario) [*J Clin Oncol* 18:1173, 2000]. Para los pacientes que fallaron a más de un esquema basado en platino (inclusive QT de dosis altas con rescate de células madre), las opciones incluyen combinaciones que contienen **oxaliplatino**, **gencitabina** y **paclitaxel**. La combinación de **oxaliplatino** (130 mg/m²) asociada a

paclitaxel (175 mg/m²), ambos en el D1, administrados cada 21 días (régimen OP), fue evaluada en un estudio de fase II, el cual incluyó 27 pacientes con tumores germinales (25 hombres y 2 mujeres, siendo 16 pacientes refractarios al platino) y mostró respuesta parcial por marcador en solamente 1 paciente [*Ann Oncol* 19:1465, 2008]. El grupo de Indiana evaluó la eficacia de la combinación de **gencitabina** (1,000 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15) y **paclitaxel** (100 mg/m² IV en 1 hora en el D1) cada 4 semanas en un estudio de fase II con 32 pacientes, de los cuales en el 78% fue de tercera línea y en el 19% de cuarta línea. La tasa de respuestas fue del 31% (total de 10 pacientes), incluyendo 4 respuestas parciales (con duración de 2 a 6 meses) y 6 respuestas completas (4 pacientes sin evidencia de

enfermedad después de 20, 40, 44 y 57 meses). La supervivencia mediana observada fue de 8 meses [*J Clin Oncol* 25:513, 2007]. La asociación de **gencitabina** (1,000 mg/m² IV, en los D1 y D8) y **oxaliplatino** (130 mg/m²) repetida cada 3 a 4 semanas fue evaluada en el estudio de fase II que incluyó 35 pacientes con tumores germinales refractarios (previamente el 89% había recibido QT de altas dosis). En ese estudio se observó una tasa de respuestas del 46%, siendo que 3 pacientes (8,5%) alcanzaron remisión completa [*J Clin Oncol* 22:108, 2004].

Cirugía de rescate

El valor no está establecido debido a la incidencia baja de esos tumores y a los altos índices de cura obtenida con la

citorreducción seguida de QT basada en **cisplatino**. Las series retrospectivas, que incluyeron un pequeño número de pacientes, muestran que la citorreducción óptima en pacientes con teratoma inmaduro o disgerminoma puede ser beneficiosa en términos de supervivencia [*Gynecol Oncol* 55:217, 1994; *Gynecol Oncol* 105:769, 2007]. Después de la cirugía de rescate, recomendamos realizar QT de rescate. En ese escenario, recomendamos esquemas diferentes de los utilizados inicialmente, como **TIP** o **VeIP**, en el caso que las pacientes hayan recibido **BEP** o **EP** en la primera línea.

17 . Ovario. Cordón Sexual

Actualizado el 15/08/09, después de ASCO 2009

Ciro E. de Souza, Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C56

ESTADIFICACIÓN (FIGO)

Ver *capítulo 16, Ovario. Tumores Germinales.*

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. La estadificación del tumor de ovario es quirúrgica,

consistiendo en salpingooforectomía unilateral en los tumores en estadio IA, con la intención de preservar la fertilidad. En caso que eso no sea relevante o exista una situación de enfermedad avanzada, se recomienda la salpingooforectomía bilateral, histerectomía abdominal total, biopsias del peritoneo pélvico ipsilateral a la lesión en las áreas de los ligamentos infundíbulo pélvico y redondo, fondo de saco de Douglas y adyacente a la vejiga, omentectomía infracólica y lavado peritoneal para citología. La linfadenectomía unilateral pélvica y retroperitoneal es opcional.

Nota. En pacientes que desean conservar la fertilidad, la biopsia del ovario contralateral no es

recomendable en el caso que éste no se encuentre clínicamente comprometido por el tumor. El riesgo de enfermedad contralateral es pequeño (3%) *versus* el riesgo de infertilidad secundaria al trauma quirúrgico [*Gynecol Oncol* 56:338, 1995; *Obstet Gynecol* 55:231, 1980]. La citorreducción óptima es definida, como en los tumores epiteliales de ovario, cuando todos los tumores residuales son ≤ 1 cm, y la citorreducción subóptima, cuando existe cualquier tumor residual > 1 cm. El riesgo de metástasis ganglionar es bajo, de acuerdo con los datos de un estudio retrospectivo con 262 pacientes, en el cual 58 fueron sometidos a linfadenectomía y en ninguna se detectó metástasis ganglionar. Por eso se puede prescindir de la disección ganglionar [*Gynecol Oncol* 113:86, 2009].

ESTADIOS PATOLÓGICOS IA (ALTO RIESGO) A IV

Tratamiento adyuvante sistémico

Recomendación. Administrar quimioterapia (QT) adyuvante en pacientes en estadios II a IV. Recomendamos **bleomicina**, 20 U/m² (máximo de 30 U) IVP, en el D1 solamente, **cisplatino**, 20 mg/m² IV, durante 1 hora, del D1 al D5, y **etopósido**, 100 mg/m² IV, del D1 al D5 (**BEP** modificado), repetido cada 3 semanas, por 3 ciclos, en el caso de resección completa, o 4 ciclos, en el caso de citorreducción subóptima. Considerar QT adyuvante en pacientes en estadio I de alto riesgo

(presencia de atipia nuclear, índice mitótico mayor que 4 a 10 mitosis por campo, ausencia de cuerpos de *Call-Exner* para los tumores de granulosa, tumor mayor que 10 a 15 cm, ruptura de la cápsula tumoral, edad superior a 50 años y presencia de aneuploidia).

Nota. El valor de la QT en estadio I es controvertido, sin embargo, puede ser considerada en pacientes de riesgo alto [*J Clin Oncol* 20:2944, 2007]. Se define como riesgo alto: presencia de atipia nuclear [*Eur J Gynaecol Oncol* 14:118, 1993; *Tumori* 84:60, 1998], índice mitótico mayor que 4 a 10 mitosis por campo [*Gynecol Oncol* 52:50, 1994; *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:1069, 2001; *Anticancer Res* 24(2C):1223, 2004], ausencia de

cuerpos de *Call-Exner* [*Cancer* 79:1951, 1997], tumor mayor que 10 a 15 cm [*Cancer* 35:231, 1975; *Gynecol Oncol* 11:261, 1981; *Obstet Gynecol* 55:231, 1980] o ruptura de la cápsula tumoral [*Gynecol Oncol* 11:261, 1981]. Un estudio retrospectivo que incluyó 83 pacientes mostró, en el análisis multivariante, que además del tamaño tumoral, la edad superior a 50 años es un factor pronóstico adverso para la supervivencia global (SG) [*Gynecol Oncol* 96:204, 2005]. Otro estudio retrospectivo, que incluyó 48 pacientes, informó que la presencia de aneuploidia se asocia negativamente a SG [*Int J Gynecol Pathol* 26:154, 2007]. No se recomienda el tratamiento adyuvante en los tumores en el estadio I de riesgo bajo, debido a que la tasa de recurrencia es pequeña (<10%), además del hecho de que esos tumores

posiblemente presentan mayor grado de resistencia a la QT que el observado en los tumores epiteliales de ovario [*Gynecol Oncol* 56:338, 1995]. La tasa de respuestas completas patológicas obtenida con **BEP** en pacientes con enfermedad en los estadios II a IV es del 27% (14 de 38 pacientes que fueron sometidas a segunda vista) [*Gynecol Oncol* 72:131, 1999]. La función de la radioterapia (RT) adyuvante no está bien establecida y la misma no debe ser recomendada de rutina [*Gynecol Oncol* 56:338, 1995]. La laparotomía tipo segunda vista no está indicada como rutina.

Seguimiento

Recomendación. Examen físico, marcadores tumorales (inhibina B) y

tomografía computarizada (TC) abdominal y pélvica cada 3 meses en el primer año, cada 4 meses en el segundo año, cada 6 meses hasta el quinto año, y después anualmente.

Nota. No existen directrices en relación al seguimiento de estas pacientes. La inhibina puede ser un examen útil en el monitoreo de las recurrencias [*N Engl J Med* 329:1539, 1993]. Un estudio reciente muestra que la inhibina B presenta especificidad superior a la inhibina A y debe preferirse como marcador de seguimiento [*Gynecol Oncol* 105:365, 2007].

Consejo. Los tumores de cordón sexual presentan un comportamiento biológico indolente. Comúnmente, las

recurrencias son tardías, sobrepasando los 5 años [*Obstet Gynecol* 55:231, 1980].

ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECURRENTE

Recomendación. El tratamiento es sistémico, con QT u hormonoterapia, dependiendo de la extensión de la enfermedad. La selección del tratamiento se basa en la exposición o no al platino. En pacientes sin exposición previa a la sustancia, sugerimos **BEP** por un total de 4 ciclos. En las pacientes anteriormente tratadas con **cisplatino**, recomendamos taxanos, con o sin **cisplatino**, alquilantes u hormonoterapia con análogo de LHRH o **acetato de megestrol**.

Nota. La tasa de respuesta obtenida con **BEP** o **PVB** (**cisplatino**, **vinblastina** y **bleomicina**) en series con menos de 15 pacientes excede 50% en los casos de enfermedad recurrente y no tratada previamente con **cisplatino** [*J Clin Oncol* 20:2944, 2007]. En la mayor serie conducida por el *Gynecologic Oncology Group* (GOG), la cual incluyó 75 pacientes tratadas con esquema **BEP**, entre 25 pacientes con enfermedad mensurable, 6 obtuvieron respuestas completas (2,7+; 10,9; 22,9; 35,9; 39,1+; 58,6+ meses) y 4 obtuvieron respuestas parciales para una tasa de respuesta global del 40% [*Gynecol Oncol* 72:131, 1999]. Adicionalmente, de las 38 pacientes que fueron sometidas a segunda vista, 14 (27%) obtuvieron respuestas patológicas completas [*Gynecol Oncol* 72:131, 1999]. Un estudio retrospectivo

que incluyó 55 pacientes con enfermedad mensurable avanzada y/o recurrente evaluó los resultados de los tratamientos basados en taxanos (en general asociados al platino) *versus* **BEP**. Las tasas de SG y supervivencia libre de progresión tanto en el tratamiento inicial como en la recurrencia fueron similares en ambos brazos. Las pacientes que recibieron taxanos presentaron menor toxicidad hematológica y pulmonar [*Gynecol Oncol* 97:489, 2005]. Otros agentes con actividad incluyen **dactinomicina**, **5-fluorouracil** y **ciclofosfamida** [*Semin Surg Oncol* 10:290, 1994]. Entre las opciones hormonales, el **acetato de leuprolida** mostró respuesta parcial en 2 de 5 pacientes tratadas (duración de 3 y 11 meses) y, debido a la baja toxicidad, puede ser considerado en pacientes con tolerancia baja a la QT o

en aquellas asintomáticas [*J Reprod Med* 41:393, 1996]. Otras opciones incluyen el **acetato de megestrol** [*Ann Oncol* 8:811, 1997] y los inhibidores de la aromatasa [*Int J Gynecol Cancer* 19:830, 2009]. Considerar RT en tumores recurrentes o persistentes del cordón sexual, confinados a determinada área. Un estudio retrospectivo que incluyó 14 pacientes con enfermedad mensurable mostró una tasa de respuesta del 43% con esta estrategia. Tres pacientes lograron remisiones de 10 años o más. Entretanto, la RT no está exenta de complicaciones, y 14% de las pacientes desarrollaron obstrucción intestinal [*Gynecol Oncol* 73:35, 1999]. Debido a los resultados modestos obtenidos con la RT aislada, algunos investigadores recomiendan la combinación, en casos seleccionados, de QT con platino,

taxano y RT [*Gynecol Oncol* 73:35, 1999].

18 . Carcinomas Uterinos

Actualizado el 15/08/09, después de ASCO 2009

Fernando C. Maluf, Ricardo Marques, Elias Abdo Filho y Antonio C. Buzaid

C54

ESTADIFICACIÓN (FIGO)

IA: tumor limitado al endometrio o hasta la mitad del miometrio; **IB**: invasión tumoral más allá de la mitad del miometrio o tumor que se extiende hasta las glándulas cervicales exclusivamente; **II**: tumor que incluye el estroma cervical, pero sin extenderse más allá del útero; **III**: tumor que se

extiende más allá del útero, pero que está confinado a la pelvis verdadera; **IIIA**: invasión de la serosa y/o anexos; **IIIB**: metástasis vaginales; **IIIC**: metástasis para ganglios linfáticos pélvicos (IIIC1) y/o paraaórticos (IIIC2); **IVA**: invasión de la vejiga y/o mucosa intestinal; **IVB**: enfermedad a distancia.

Nota. La citología peritoneal positiva, de acuerdo con la nueva clasificación de la FIGO, debe reportarse por separado, sin alteración en el estadio final [*Int J Gynecol Obstet* 105:103, 2009]. Los carcinomas uterinos de endometrio se dividen en **G1**: ≤ 5% del patrón de crecimiento sólido no epidermoide o no morular; **G2**: 6 a 50% del patrón de crecimiento sólido no epidermoide o no morular; **G3**: > 50%

del patrón de crecimiento solido no escamoso o no morular.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Examen pélvico (ginecológico y rectal) realizado por un ginecólogo especializado en oncología, CA-125 y rayos X del tórax. En casos seleccionados, ante la sospecha de enfermedad avanzada o en aquellos con riesgo quirúrgico alto, se recomienda tomografía computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM) del abdomen y pelvis. Si existe sospecha de extensión vesical o colorrectal, citoscopía y rectosigmoidoscopía.

Nota. Aunque la estadificación sea quirúrgica, se recomiendan métodos de

imágenes para la evaluación de las cavidades abdominal y pélvica de las pacientes con sospecha clínica de enfermedad avanzada, o en aquellas con comorbilidades significativas asociadas al riesgo quirúrgico elevado. La utilización del CA-125 puede ser útil tanto como marcador pronóstico de enfermedad extrauterina en el período preoperatorio [*Obstet Gynecol* 90:441, 1997] como en la detección de recurrencias después del tratamiento locorregional [*Obstet Gynecol* 84:12, 1994].

TRATAMIENTO

Estadio patológico I de riesgo bajo y riesgo intermedio (no seroso papilífero y no células

claras)

Definición. Las pacientes de riesgo bajo son aquellas con enfermedad confinada al cuerpo del útero, invasión tumoral hasta la mitad del espesor del miometrio, ausencia de invasión linfática o vascular y tumor de grado nuclear I. Las de riesgo intermedio son aquellas cuyo tumor es de grado nuclear II e invade hasta la mitad del espesor del miometrio.

Recomendación. Histerectomía total y salpingooforectomía bilateral. Considerar braquiterapia postoperatoria en las pacientes con tumor de grado nuclear II y en particular si esta asociado a la invasión hasta la mitad del espesor del miometrio.

Nota. La cirugía convencional consiste en histerectomía y salpingooforectomía bilateral. Sin embargo, las estrategias conservadoras vienen siendo evaluadas para las pacientes con enfermedad precoz y que desean embarazos futuros y en aquellas que temen, con la resección de los ovarios, entrar precozmente en la menopausia. Un estudio restrospectivo, el cual incluyó 3,269 pacientes en estadio I (402 que no se sometieron a la ooforectomía), evaluó la seguridad de preservar el ovario en mujeres premenopáusicas. Los resultados de la supervivencia por causa específica y supervicencia global (SG) fueron similares a pesar de la resección o no de los ovarios en pacientes jóvenes y con tumores de grado bajo [*J Clin Oncol* 27:1214, 2009]. Una conducta aún más conservadora adoptada por algunos

grupos en pacientes jóvenes con deseo de embarazo y que presentan tumores endometrioides de grado I y sin invasión miometrial es el tratamiento inicial con progestágenos, seguido de cirugía después del embarazo. Un estudio prospectivo, el cual incluyó 11 pacientes con carcinoma endometrioide de grado nuclear I en estadio IA y 10 pacientes con hiperplasia compleja atípica tratadas con progestágenos, informó una tasa de respuesta del 57%, tasa de embarazos exitosos del 43% e histerectomía después del tratamiento conservador en el 71% de las mujeres. Después de un seguimiento mediano de 98 meses, ninguna de las mujeres presentaron evidencia de enfermedad [*BIOG* 116:114, 2009]. No existe indicación del tratamiento adyuvante radioterapéutico en la población de pacientes de riesgo bajo, ya que sólo

5% de ellas presentaron recurrencias. Aproximadamente 50% de las recurrencias son locorregionales, y los otros 50%, a distancia. Aunque la radioterapia (RT) es capaz de reducir la tasa de recurrencias locales, no existe mejora de la supervivencia, y las tasas de complicaciones son consideradas altas en ese grupo de pacientes en relación a las pequeñas tasas de recurrencias [*Lancet* 355:1404, 2000]. Del mismo modo, no existe indicación de linfadenectomía pélvica en ese grupo de pacientes [*Int J Gynecol Oncol Cancer* 19:657, 2009]. Algunos estudios muestran que tumores de grado II en estadio IB presentan tasas de recurrencias intermedias entre los grupos de bajo y alto riesgo y, en esos casos, puede ser considerada la braquiterapia endovaginal adyuvante. Esa recomendación se basa en un

estudio aleatorizado, el cual incluyó 427 pacientes con tumores en estadios IB a IIA, que comparó la braquiterapia con RT externa y mostró tasas de recurrencias locorregionales (vaginal y pélvica) en 3 años del orden del 4,0 *versus* 2,5% (*P* = 0,15), respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad y SG fueron similares entre los brazos. Las pacientes sometidas a la braquiterapia endovaginal postoperatoria presentaron mejores índices de calidad de vida ralacionada a diarrea y al bienestar general [*J Clin Oncol* 26:*abstr* LBA5503, 2008; *J Clin Oncol* 27:3547, 2009].

Consejo. Un estudio prospectivo, el cual incluyó 1,236 pacientes en estadios I y II, tratadas con cirugía, mostró que la reposición hormonal es

segura en lo que respecta a la recurrencia locorregional y sistémica, debiendo, por lo tanto, ser discutida con todas las pacientes [*J Clin Oncol* 24:587, 2006]

Estadio patológico I de riesgo alto y estadio patológico II (no seroso papilífero y no células claras)

Definición. Las pacientes en estadio I de riesgo alto son aquellas con invasión tumoral que sobrepase la mitad del espesor del miometrio, invasión linfática o vascular y tumor de grado nuclear III.

Recomendación. Histerectomía total asociada a la

salpingooforectomía bilateral con linfadenectomía pélvica/paraaórtica y lavado peritoneal opcional, seguida de quimioterapia (QT) basada en platino, seguida de RT externa con o sin braquiterapia endovaginal. Entre los esquemas más utilizados se incluyen **cisplatino**, 50 mg/m² IV, en el D1, y **doxorubicina**, 60 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas, por 4 ciclos (último ciclo sólo **cisplatino**), o **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1, y **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, durante 3 h, en el D1, cada 3 semanas, por 4 ciclos. Este último debe considerarse principalmente en pacientes con bajo índice de desempeño o comorbilidades que contraindiquen **cisplatino** o **doxorubicina**. Alternativamente, para las pacientes con comorbilidades relevantes y con enfermedad en estadio IC,

recomendamos solamente braquiterapia endovaginal, y para aquellas con el mismo perfil y con enfermedad en estadio II, recomendamos RT externa aislada.

Nota. El tratamiento inicial del carcinoma de endometrio de riesgo alto incluye la histerectomía total asociada a salpingooforectomía bilateral. La función de la linfadenectomía pélvica/paraaórtica es altamente cuestionable. Dos estudios aleatorizados evaluaron esa cuestión: el estudio ASTEC, que incluyó 1,408 pacientes (con 81% de ellas en estadio I, 75% con tumores de grado nuclear I y II y 80% de histología endometroide) [*Lancet* 373:125, 2009], y el estudio italiano, que incluyó 514 pacientes (con 73% de ellas en estadio I, 64% con

tumores de grado nuclear I y II y 92% de histología endometroide) [*J Natl Cancer Inst* 100:1701, 2008]. En ambos estudios, la supervivencia libre de enfermedad y SG fueron similares, independientemente de la realización o no de la linfadenectomía pélvica, lo que coloca a esa etapa quirúrgica como no más obligatoria. Al resguardo de ambos estudios, la mayor parte de las pacientes no presentó enfermedad precoz de alto riesgo, lo que puede, eventualmente, diluir el impacto de la linfadenectomía pélvica/paraaórtica. A pesar de la cirugía, la tasa de recurrencias puede llegar hasta 30%. En relación a la función de la RT pélvica, un metaanálisis que incluyó 1,770 pacientes mostró disminución del riesgo relativo y absoluto de recurrencias locorregionales del 72% (HR=0,28, IC de 95%: 0,17-0,44, $P <$

0,00001) y 6%, respectivamente. Lamentablemente, el tratamiento adyuvante con RT pélvica externa no ofreció ventajas en términos de supervivencia [*Ann Oncol* 18:1595, 2007]. Con el fin de aumentar las tasas de supervivencia, los estudios evaluaron el papel de la QT asociada a RT externa. Un estudio aleatorizado europeo de fase III (NSGO-EC-9501/EORT 55991), el cual incluyó 372 pacientes con carcinoma de endometrio en estadios patológicos I-IIIC (ganglios linfáticos pélvicos), comparó RT externa ≥ 44 Gy (± braquiterapia) con o sin QT adyuvante basada en platino (**cisplatino** con antracíclico o **carboplatino**, **paclitaxel** con o sin antracíclico) por 4 ciclos. La QT podía ser administrada antes o despues de la RT. Las pacientes en estadio I incluidas en ese estudio

presentaron por lo menos una de las siguientes características de riesgo alto: grado III, invasión miometrial >50%, no diploide, subtipo seroso papilífero o células claras. La linfadenectomía no fue estandarizada y tampoco realizada en la mayoría de las pacientes. Aproximadamente 80% de las pacientes presentaron estadio IB e IC. El brazo de la RT externa (± braquiterapia) con QT presentó ventaja en términos de supervivencia libre de enfermedad en 5 años al compararla con el brazo de la RT exclusiva (79 *versus* 72%, HR=0,62, IC de 95%: 0,40-0,97, *P* = 0,03). Del mismo modo, la supervivencia por causa específica fue significativamente superior con el tratamiento combinado (88 *versus* 78%, HR=0,51, IC de 95%: 0,29-0,91, *P* = 0,02), y la SG mostró una fuerte tendencia a favor del brazo combinado (82 *versus* 74%, HR=0,65,

IC de 95%: 0,40-1,06, *P* = 0,08) [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 5503, 2007]. Debido a la edad avanzada y/o comorbilidades, no todas las pacientes son candidatas al tratamiento de QT y RT. Para un mejor control local, recomendamos, en ese grupo, el tratamiento radioterapéutica adyuvante aislado con braquiterapia endovaginal, ya que, de acuerdo con un estudio aleatorizado, fue igualmente eficaz a la RT externa y menos tóxica que la misma [*J Clin Oncol* 26:*abstr* LBA5503, 2008].

Estadio patológico I e II (excepto IA sin enfermedad redisual en la pieza de histerectomía seroso papilífera o células claras)

Recomendación. Histerectomía total asociada a salpingooforectomía bilateral con linfadenectomía pélvica/paraaórtica y lavado peritoneal, seguida de QT basada en platino, seguida de braquiterapia endovaginal (IA) o RT externa o ambos (IB-II). Entre los esquemas recomendamos **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1, y **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, durante 3 h, en el D1, cada 3 semanas, por 4 ciclos. Alternativamente, para las pacientes con comorbilidades relevantes y enfermedad en estadio IC, recomendamos solamente braquiterapia endovaginal, y para aquellas con el mismo perfil y con enfermedad en estadio II recomendamos RT externa aislada.

Consejo. La histología seroso papilífera y células claras son responsables por el 3 al 10% y 1 al 3% de los tumores de endometrio, respectivamente, representando un factor pronóstico adverso con altas tasas de recurrencias, inclusive en estadios patológicos precoces como el IA. Según dos grandes series, las tasas de supervivencia libre de recurrencias en 5 años, para las pacientes en estadio patológico I de histología seroso papilífera, varían de 65 a 70%, valores claramente inferiores a la supervivencia de pacientes con histologías más comunes, como el carcinoma endometrioide [*Gynecol Oncol* 91:463, 2003; *Gynecol Oncol* 91:470, 2003]. La función de la QT adyuvante en pacientes con histología seroso papilífera y células claras se basa solamente en estudios retrospectivos.

Por ejemplo, en un estudio restrospectivo que incluyó 74 pacientes con histología seroso papilífera en estadio patológico I, aquellas que presentaban estadio IA y ausencia de tumor residual en la pieza de la histerectomía no presentaron recurrencia, independientemente del tratamiento adyuvante (n=12). En contrapartida, las pacientes con enfermedad en estadio IA y enfermedad residual en la pieza de histerectomía presentaron tasa de recurrencias del 43% (6 de 14 pacientes) y 0% (0 de 7 pacientes), cuando fueron manejadas exclusivamente con observación *versus* QT basada en platino y braquiterapia endovaginal, respectivamente [*Gynecol Oncol* 98:353, 2005]. A similitud de las pacientes en estadio IA y con enfermedad residual en la pieza quirúrgica, las pacientes con

enfermedad en estadio patológico IB presentaron tasa de recurrencias del 77% (10 de 13 pacientes) y 0% (0 de 15 pacientes), cuando fueron manejadas exclusivamente con observación *versus* QT basada en platino con o sin RT. En ese estudio no existió recurrencia (0/48) en *cuff* vaginal de las pacientes sometidas a la braquiterapia endovaginal en comparación con el 19% (6/31) de aquellas que no fueron tratadas de modo adyuvante con braquiterapia endovaginal. Los mismos hallazgos ocurrieron con las pacientes en estadio IC [*Gynecol Oncol* 98:353, 2005]. Otro estudio retrospectivo que incluyó 97 pacientes con histología seroso papilífera en estadios I-IV, sometidas a cirugía, también muestra que la combinación de QT y RT adyuvante es superior a la RT aislada adyuvante en términos de SG (HR=3,6,

IC de 95%: 1,3-9,8, P = 0,01[*Int J Gynecol Cancer* 16 (*Suppl* 1): 278, 2006]. En las pacientes con carcinoma de células claras, un estudio retrospectivo, que incluyó 99 pacientes, informó que la RT pélvica y la braquiterapia postoperatoria (en particular para los estadios I y II) fueron asociadas a tasas superiores de supervivencia libre de progresión (67 *versus* 36%, *P* = 0,02), menores tasas de recurrencias pélvicas (18 *versus* 53%, *P* = 0,04) y vaginal (7 *versus* 35%, *P* = 0,04) al compararla al no tratamiento con RT [*Gynecol Oncol* 108:293, 2008]. Basados en esos datos y por el hecho que esos tipos histológicos no comunes (seroso papilífero y células claras) presentan un patrón de recurrencias pélvicas y a distancia, recomendamos el tratamiento multimodal postoperatorio,

preferentemente QT basada en platino seguida de RT externa (± braquiterapia endovaginal) en pacientes en estadios I a IVA con tumores seroso papilíferos y células claras (excepto en las pacientes en estadio IA sin enfermedad residual en la pieza de la histerectomía). Como esos subtipos histológicos presentan un comportamiento clínico similar a los tumores de ovario, recomendamos para QT adyuvante la combinación de **carboplatino** y **paclitaxel**. La elección de esa combinación se basa en pequeños estudios de fase II. Por ejemplo, en un estudio de fase II, que incluyó 30 pacientes con carcinoma seroso papilífero de cuerpo uterino y tratadas con **carboplatino**, AUC 6 a 7,5 IV, o **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en el D1, en combinación con **paclitaxel**, 175 mg/m2 IV, cada 3 semanas, seguido de RT pélvica en la dosis de 45 Gy, seguido

de 3 ciclos adicionales del mismo esquema, se observó tasas alentadoras de supervivencia libre de enfermedad y SG en 3 años, en particular en las pacientes con enfermedad en el estadio III y IV (54 y 52%, respectivamente) [*Gynecol Oncol* 108:201, 2008].

Estadio patológico III

Recomendación. **Cisplatino**, 50 mg/m² IV, en el D1, y **doxorubicina**, 60 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas, por 8 ciclos (el último ciclo sólo con **cisplatino**), o **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1, y **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, durante 3 h, en el D1, cada 3 semanas, por 6 a 8 ciclos. Este último esquema debe considerarse principalmente en pacientes con índice bajo de desempeño o

comorbilidades que presentan contraindindicación al **cisplatino** o **doxorubicina**. Después del término de la QT, recomendamos RT externa adyuvante (inclusive en el campo de los ganglios linfáticos paraaórticos en el estadio IIIC).

Nota. Recomendamos, como tratamiento estándar, el esquema de **cisplatino** y **doxorubicina** adyuvantes, con base en un estudio aleatorizado del *Gynecologic Oncology Group* (GOG), el cual incluyó 396 pacientes evaluables en los estadios III y IV (con un máximo de 2 cm de enfermedad residual). Las pacientes fueron aleatorizadas para QT *versus* RT de abdomen total en la dosis de 30 Gy con *boost* para la región pélvica en la dosis de 15 Gy, con o sin *boost*

paraaórtico. Con un seguimiento mediano de 74 meses, se observó una reducción en el riesgo de progresión (HR ajustada para estadio=0,71, IC de 95%: 0,55 - 0,91, *P* < 0,01) y riesgo de muerte (HR ajustada para estadio=0,68, IC de 95%: 0,52-0,89; *P* < 0,01) [*J Clin Oncol* 24:36, 2006]. En términos absolutos, 50% de las pacientes tratadas con la QT permanecieron vivas y libres de enfermedad a los 5 años, en comparación con el 38% para el brazo tratado con RT. En ese estudio, sin embargo, las recurrencias locorregionales fueron altas en el brazo de la QT adyuvante (18%), reforzando la importancia de la RT adyuvante. Esos datos fueron en parte corroborados por un estudio japonés aleatorizado, en el cual la quimioterapia basada en platino fue superior a la RT en términos de SG

en 5 años en el subgrupo de pacientes de alto riesgo (89,7 *versus* 73,6%, HR=0,24, IC de 95%: 0,09-0,69, *P* = 0,006) [*Gynecol Oncol* 108:226, 2008]. La recomendación de la combinación de **carboplatino**/**paclitaxel** es una extrapolación de la enfermedad avanzada, que muestra resultados comparables a los de **cisplatino**/ **doxorubicina**. Por lo tanto, en pacientes en estadios patológicos III a IV, recomendamos QT adyuvante con **cisplatino** y **doxurrubicina** o con **carboplatino** y **paclitaxel**, por 6 a 8 ciclos, considerando, en pacientes jóvenes, motivadas y sin comorbilidades relevantes, RT externa (RT pélvica ± paraaórtica) ± braquiterapia endovaginal después del término del tratamiento sistémico (a pesar de que ese brazo no está contemplado en el estudio del GOG).

Recomendamos, en las pacientes adultas mayores, con importantes comorbilidades o índice de desempeño limitado, solamente RT adyuvante, que incluye RT externa, abarcando la pelvis con o sin la región paraaórtica y baquiterapia endovaginal. Esa estrategia resultó en supervivencia en 5 años de aproximadamente 60% en dos series retrospectivas [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:371, 1989; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:1019, 1991]. El uso de hormonoterapia adyuvante no mostró mejora de la SG [*Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001040, 2000].

Estadio clínico III y IVA

Recomendación. RT externa paliativa y braquiterapia endovaginal o RT neoadyuvante, seguida de

cirugía para pacientes con buena respuesta clínica. En pacientes relativamente jóvenes y sin comorbilidades, recomendamos QT neoadyuvante con **cisplatino**, 50 mg/m² IV, en el D1, y **doxorubicina**, 60 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas, por 8 ciclos (o último ciclo sólo con **cisplatino**), o **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1, y **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, durante 3 h, en el D1, cada 3 semanas, por 6 ciclos, seguido de cirugía y RT adyuvante.

Nota. Debido al pequeño número de pacientes con esa presentación clínica, disponemos solamente de pequeñas series retrospecticas que evaluaron la función de la RT en ese estadio. Uno de esos estudios, que incluyó 26 pacientes tratadas con RT externa y braquiterapia

endovaginal, reveló una SG del 26% en 5 años [*AJR Am J Roentgenol* 126:148, 1976]. Un estudio retrospectivo muestra que la RT, seguida de cirugía para las pacientes con buena respuesta, puede ser beneficiosa para los casos en estadio clínico III [*Gynecol Oncol* 27:44, 1987; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:35, 1989]. La adición de QT a la RT como estrategia neoadyuvante presenta buenos resultados en otros tumores ginecológicos [*N Engl J Med* 340:1137, 1999], así como en tumores de endometrio en estadio patológico III [*J Clin Oncol* 19:4048, 2001], sin embargo, no está definido su valor en el cáncer avanzado de endometrio [*Gynecol Oncol* 81:53, 2001]. No obstante, juzgamos que esa estrategia debe ser considerada en pacientes jóvenes que sean potenciales

candidatas a cirugía.

Estadio clínico IVB

Pacientes con grados histológicos I o II y oligosintomáticas y/o enfermedad indolente con receptores de progesterona presentes

Recomendación. Inicialmente hormonoterapia. Preferimos el tratamiento con **acetato de megestrol**, 160 mg VO/día, o uso alternado de **acetato de megestrol**, 160 mg VO/día, durante 3 semanas, seguido de **tamoxifeno**, 40 mg VO/día, durante 3 semanas.

Nota. La respuesta obtenida con progestágenos, considerando todos los grados histológicos, varía del 15 al 25% (respuesta completa del 9 al 17%). El tiempo libre de progresión es corto, en general inferior a 4 meses, en parte explicado por el *downregulation* de los receptores de progesterona durante el tratamiento [*J Clin Oncol* 17:1736, 1999]. Las tasas de respuestas con progestágenos se correlacionan con el grado del tumor: 37% en tumores de grado I *versus* 23% en tumores de grado II y de apenas 8% en los de grado III [*J Clin Oncol* 17:1736, 1999]. La tasa de respuesta también varía, de acuerdo con el estado del receptor de progesterona. La tasa de respuesta en las pacientes con tumores positivos para receptores de progesteronas fue de 37% en comparación a sólo el 8% cuando no existía expresión de los

mismos [*J Clin Oncol* 17:1736, 1999]. La tasa de respuesta con **tamoxifeno** es similar a aquella obtenida con progestágenos y no está claro que tipo de hormonoterapia es más eficaz [*Cancer Treat Rep* 64:805, 1980; *Cancer Treat Rep* 68:809, 1984; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 17:285, 1984; *J Clin Oncol* 19:364, 2001; *Gynecol Oncol* 106:325, 2007]. La combinaciçon de **tamoxifeno** y progestágenos es una estrategia interesante y se fundamenta en la observación que el **tamoxifeno** vincula, predominantemente al receptor de estrógeno, provocando la regulación positiva de los receptores de progesterona, lo que conducirá a una mejor sensibilidad a los progestágenos [*J Clin Oncol* 72:331, 1999]. Basado en esa hipótesis, el GOG condujo un estudio de fase II con 61 pacientes (sin tratamiento sistémico previo),

aplicando **tamoxifeno** alternado con **acetato de megestrol**, observando una tasa de respuesta global de 27% (38% para pacientes con tumor de grado I, 24% para pacientes con tumor de grado II y 22% para pacientes con tumor de grado III) [*Gynecol Oncol* 92:10, 2004]. Aunque la respuesta global en pacientes con tumor de grado I con progestágenos fue similar a la del régimen que alterna progestágeno con **tamoxifeno**, se obtuvieron respuestas completas en 80% de las pacientes en el esquema alternado, y en la mitad de ellas, la duración excedió los 20 meses [*Gynecol Oncol* 92:10, 2004]. En aproximadamente 5 a 10% de las pacientes pretratadas con progestágenos y/o **tamoxifeno**, los inhibidores de la aromatasa muestran respuestas objetivas y deben ser considerados en aquellas con

enfermedad indolente [*Gynecol Oncol* 78:212, 2000; *Int J Gynecol Cancer* 14:650, 2004; *Gynecol Oncol* 94:832, 2004, *J Clin Oncol* 24:*abstr* 5042, 2006].

Pacientes con grado histológico III, síntomas importantes, enfermedad de comportamiento agresivo, receptores de progesterona ausentes, y/o progresión a la primera o segunda línea hormonal

Recomendación. **Cisplatino**, 50 mg/m² IV, en el D1, **doxorubicina**, 45 mg/m² IV, y **paclitaxel**, 160 mg/m² IV, durante 3 h, en el D2, con **G-CSF**, 5 mcg/kg SC, del D3 al D12, repetido cada 3 semanas o alternativamente, la combinación de **paclitaxel**, 175

mg/m² IV, durante 3 h, en el D1, y **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1, cada 3 semanas. En pacientes que fallaron a esos agentes, considerar QT de segunda línea con **ifosfamida** o **topotecán** en aquellas previamente tratadas con taxanos, y el uso de **paclitaxel** en aquellas previamente tratadas con platino antracíclico.

Nota. Un estudio aleatorizado (GOG 177), el cual incluyó 273 pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente, comparó **cisplatino** asociado a **doxorubicina** con o sin **paclitaxel** (con soporte hematopoyético). Las pacientes que recibieron los tres agentes presentaron beneficio en las tasas de supervivencia libre de progresión (8,3 *versus* 5,3% meses, HR=0,60, IC de 95%: 0,46-078,

P < 0,001) y SG (15,3 *versus* 12,3 meses, HR=0,75, IC de 95%: 0,57-0,98, *P* = 0,037) [*J Clin Oncol* 22:2159, 2004]. Una opción alternativa, particularmente en las pacientes con contraindicación al **cisplatino** y/o **doxorubicina**, es la combinación de **paclitaxel** y **carboplatino**. Un estudio prospectivo reveló tasas de respuesta global del orden del 50% en pacientes con tumores recurrentes de endometrio de histología serosa no papilífera (18 pacientes) y papilífera (4 pacientes) [*J Clin Oncol* 19:4048, 2001]. El uso de **paclitaxel**, 175 mg/m², después de la progresión con **doxorubicina** y **cisplatino**, produjo una respuesta global de aproximadamente 30% [*Ann Oncol* 7:861, 1996]. Considerar el uso de **ifosfamida** en pacientes que fracasaron a la QT con base en platinos, taxanos y antracíclicos. Un estudio

prospectivo, que incluyó 37 pacientes con tumores avanzados o recurrentes, reveló una tasa de respuesta global del 24% con el uso de **ifosfamida**, 1,2 g/m²/día, por 5 días [*Gynecol Oncol* 63:25, 1996]. El **topotecán** representa una opción que puede utilizarse en el tratamiento paliativo con una tasa de respuestas del 20%, de acuerdo con un estudio de fase II, que incluyó 42 pacientes, sin embargo, existe associação con mielotoxicidad severa [*J Clin Oncol* 21:2110, 2003]. Otra opción para las pacientes que no son candidatas a la **doxorubicina** es la **doxorubicina liposomal peguilada**, con tasa de respuestas del 11%, de acuerdo con un estudio de fase II, el cual incluyó 53 pacientes [*Gynecol Oncol* 98:294, 2005].

Enfermedad recurrente local exclusiva

Recomendación. En casos seleccionados, RT de rescate en pacientes no expuestas a ese tipo de tratamiento. En pacientes relativamente jóvenes y con buen índice de desempeño, considerar la administración de QT (recomendamos la combinación de **carboplatino**, AUC 2, y **paclitaxel**, 45 mg/m² IV, durante 1 hora, ambos semanales) concomitantemente a la RT. Recomendamos cirugía de rescate en las recurrencias vaginales aisladas en el área irradiada y sin involucramiento de la pared pélvica y retroperitoneo.

Nota. La RT en el tratamiento de la enfermedad recurrente local después

de la cirugía muestra tasas de SG del orden del 25 al 43% en 5 años [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:405, 2000; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1366, 2003]. La adición de QT a la RT muestra estar asociada a un aumento del control locorregional al compararla a la RT aislada, tanto en pacientes con carcinomas serosos, como con carcinomas no seroso papilíferos [*Curr Oncol Rep* 1:47, 1999; *J Clin Oncol* 19:4048, 2001]. A pesar que las series son pequeñas, recomendamos la combinación de **carboplatino**, AUC 2, y **paclitaxel**, 45 mg/m² IV, durante 1 hora, ambos semanales, con base en la actividad de los dos agentes en los tumores de endometrio y en la buena tolerancia observada en los esquemas que incluyen los dos medicamentos acoplados a la RT concomitante en otras neoplasias [*Cancer* 89:534, 2000;

Lung Cancer 31:257, 2001; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:49, 2000]. La cirugía también parece ser beneficiosa en las pacientes seleccionadas. Un estudio retrospectivo, el cual incluyó 35 pacientes con recurrencias locales aisladas sometidas a resección completa en el rescate, informó una supervivencia media de 39 meses, comparada con 13 meses de las pacientes sometidas a cirugía no completa o a aquellas sometidas a tratamiento no quirúrgico (n=26) (*P* = 0,0005). En un seguimiento de 40 meses, 54% de las pacientes sometidas a cirugía de rescate completa permanecieron sin evidencia de enfermedad [*Gynecol Oncol* 103:281, 2006].

SEGUIMIENTO

Recomendación. En las pacientes en estadios I y II, recomendamos examen ginecológico cada 6 meses, en los 3 primeros años, seguido de exámenes anuales y Papanicolaou cada 6 y 12 meses. Adicionar CA-125 en el monitoreo, en el caso que esté elevado previo al tratamiento. En pacientes en estadios III y IV, recomendamos exámen ginecológico y CA-125 cada 3 meses, en los primeros 2 años, cada 6 meses, en los 3 años adicionales, y después, anualmente. En el caso que el CA-125 no esté elevado previamente al tratamiento, considerar los exámenes de imágenes como, por ejemplo, TC o RNM del abdomen y pelvis, parámetros de control y monitoreo.

Nota. No existe una directriz

estándar. Esas recomendaciones se basan en nuestra experiencia personal.

19 . Sarcomas Uterinos

Actualizado el 02/08/09, después de ASCO 2009

Rafael Schmerling, Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C54

ESTADIFICACIÓN, 2009 [Int J Gynaecol Obstet 104:177, 2009]

Carcinosarcomas (también llamados tumores müllerianos mixtos malignos)

Estadificados como carcinomas de

endometrio (ver *Carcinoma de Endometrio*)

Leiomiosarcomas

Estadio I: tumor limitado al útero; **IA**: tumor menor que 5 cm; **IB**: tumor mayor que 5 cm. **Estadio II**: tumor con extensión pélvica; **IIA**: comprometimiento anexial; **IIB**: extensión al tejido pélvico extrauterino. **Estadio III**: tumor que invade los tejidos abdominales (y que no solamente se proyecta); **IIIA**: un sitio único de invasión; **IIIB**: invasion de más de un sitio; **IIIC**: metástasis para ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos. **IVA**: invasión de la vejiga y/o recto; **IVB**: metástasis a distancia.

Sarcomas Estromales Endometriales y Adenosarcomas

Estadio I: tumor limitado al útero; **IA**: tumor limitado al endometrio/endocervix sin invasión miometrial; **IB**: invasión tumoral menor o igual a la mitad del miometrio; **IC**: invasión tumoral mayor que la mitad del miometrio. **Estadio II**: tumor con extensión pélvica; **IIA**: comprometimiento anexial; **IIB**: extensión al tejido pélvico extrauterino. **Estadio III**: tumor que invade los tejidos abdominales (y que no solamente se proyecta); **IIIA**: un sitio único de invasión; **IIIB**: invasión de más de un sitio; **IIIC**: metástasis para ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos. **IVA**: invasión de la vejiga

y/o recto; **IVB**: metástasis a distancia.

CONSIDERACIONES GENERALES

Los sarcomas uterinos representan del 2 al 3% de todas las neoplasias malignas uterinas [*Eur J Cancer* 27:1095, 1991]. Los cuatro subtipos de sarcomas más comunes, en orden de frecuencia, con la respectiva media de edad, son los siguientes: carcinosarcoma (65 a 67 años), leiomiosarcoma (53 a 56 años), sarcoma estromal endometrial (41 a 48 años) y adenosarcoma (57 a 58 años) [*Am J Cancer* 3:13, 2004; *Curr Opin Oncol* 16:324, 2004; *Obstet Gynecol Clin North Am* 23:457, 1996]. Los sarcomas estromales endometriales fueron recientemente reclasificados. La

clasificaciçon que separaba sarcomas estromales entre bajo y alto grado fue sustituida, de forma que actualmente son conocidos como sarcomas estromales endometriales aquellos tumores antiguamente denominados como sarcomas estromales de bajo grado. Los anteriormente denominados sarcomas estromales de alto grado son ahora llamados sarcomas uterinos indiferenciados. Los carcinosarcomas vienen siendo abordados como tumores epiteliales, en virtud de su comportamiento distinto en relación a la respuesta terapéutica y aspectos moleculares [*Gynecol Oncol* 98:274, 2005; *J Natl Compr Canc Netw* 7:550, 2009]. El patrón de diseminación preferencial de los sarcomas, con excepción del leiomiosarcoma, es inicialmente ganglionar (pelvis y retroperitoneo). La exposición previa a

radioterapia (RT) pélvica [*Cancer* 58:2003, 1986], así como el **tamoxifeno** [*N Engl J Med* 346:1832, 2002], está asociada al desarrollo de sarcomas uterinos, este último preferentemente relacionado a los sarcomas estromales y carcinosarcomas [*J Clin Oncol* 20:2758, 2002; *Lancet* 356:881, 2000]. Además de la caracterización histológica, es esencial la definición del grado histológico, ya que éste puede predecir comportamientos distintos entre los diferentes tumores. Un análisis retrospectivo de 249 sarcomas uterinos definió como factores pronósticos independientes al recuento mitótico, el tipo histológico y la estadificación [*Eur J Gynaecol Oncol* 23:295, 2002; *Histopathology* 54:355, 2009]. Por lo tanto, reforzamos la necesidad de un diagnóstico preciso y recomendamos

siempre la revisión de láminas, realizada por un patólogo especializado.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Examen pélvico (ginecológico y rectal) realizado por un ginecólogo especializado en oncología. En casos seleccionados de enfermedad de alto grado, en los cuales exista sospecha de enfermedad localmente avanzada y metastásica o en las pacientes de elevado riesgo quirúrgico, se recomienda tomografía computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM) del abdomen y pelvis asociadas a TC del tórax. Cistoscopía y rectosigmoidoscopía, en el caso que

exista sospecha de extensión vesical y/o colorrectal. También se recomienda analizar las funciones hematopoyética, renal y hepática.

Nota. No existen directrices estándar para la estadificación preoperatoria. Recomendamos la estadificación en pacientes con enfermedad de gran volumen y/o lesiones de alto grado y en pacientes de riesgo quirúrgico elevado (por comorbilidades o edad avanzada), con el propósito de evaluar eventuales alteraciones en la planificación quirúrgica [*Am J Cancer* 3:13, 2004]. Es importante destacar que, así como en los tumores epiteliales, la estadificación de los sarcomas uterinos en estadios clínicos I y II es primariamente quirúrgica.

TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PRECOZ

Sarcomas de bajo grado

Definición. Adenosarcoma, sarcoma estromal endometrial y leiomiosarcoma de características favorables (lesiones circunscritas, bajo recuento mitótico y ocurrencia en mujeres jóvenes).

Estadio patológico I

Recomendación. Histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica (con o sin paraaórtica), omentectomía y citología oncótica. La linfadenectomía y salpingooforectomía bilateral no parecen ser necesarias en las

pacientes con leiomiosarcomas (en el caso que los ovarios estén macroscópicamente íntegros, en particular en las mujeres premenopáusicas). Para las mujeres que desean conservar la fertilidad, y en el caso que el tumor sea de pequeño volumen, puede considerarse solamente la resección del nódulo. Considerar RT pélvica postoperatoria (con o sin braquiterapia) en las pacientes con tumores en estadio I.

Nota. Se recomienda realizar histerectomía en todas las pacientes con enfermedad localmente avanzada y/o en aquellas que no desean conservar la fertilidad. La realización de la linfadenectomía y de la salpongooforectomía debe

individualizarse de acuerdo con el subtipo histrológico. La incidencia de metástasis ganglionares en pacientes con leiomiosarcoma es baja, variando del 3,5 al 11% [*Gynecol Oncol* 89:460, 2003; *Cancer* 71:1702, 1993], y aparentemente no existe impacto en la supervivencia libre de progresión en el caso que se realice linfadenectomía pélvica [*Gynecol Oncol* 89:460, 2003]. En contrapartida, en los carcinosarcomas, la incidencia del comprometimiento ganglionar varía entre 13 y 31% [*Int J Gynecol Pathol* 9:1, 1990; *Cancer* 88:2782, 2000; *Cancer* 91:1437, 2001]. Del mismo modo, los sarcomas estromales e indiferenciados presentan un comprometimiento ganglionar relativamente frecuente [*Gynecol Oncol* 96:402, 2005; *Obstet Gynecol* 112:1102, 2008; *J Clin Oncol* 27:*abstr*

5589, 2009]. En los sarcomas estromales, la salpingooforectomía bilateral parece tener impacto positivo en la reducción de las recurrencias locales, aunque el beneficio del aumento de la supervivencia global (SG) no sea claro [*Gynecol Oncol* 36:60, 1990; *BR J Cancer* 97:1194, 2007; *Gynecol Oncol* 108:306, 2008]. Varias series informan baja incidencia de comprometimiento ovárico (3,7%) en pacientes con leiomiosarcoma [*Gynecol Oncol* 91:209, 2003] y no muestran una ventaja en la realización de ooforectomía [*Gynecol Oncol* 89:460, 2003]. No existen datos suficientes sobre adenosarcomas en la literatura para la recomendación en lo que respecta a la realización de linfadenectomía y ooforectomía bilateral; debiendo recordarse, por lo tanto, que el único componente

maligno de ese subtipo de sarcoma es el mesenquimal, al contrario de lo observado en los carcinosarcomas, cuyo comportamiento maligno es marcado por el componente epitelial [*J Clin Pathol* 55:321, 2002; *J Pathol* 189:338, 1999]. Los sarcomas estromales endometriales y los adenosarcomas son considerados, en su vasta mayoría, como lesiones de bajo grado [*Gynecol Oncol* 36:113, 1990; *Hum Pathol* 21:363, 1990]. Por otro lado, la minoría de los leiomiosarcomas son lesiones de bajo grado (defindas como lesiones circunscritas y de bajo conteo mitótico) [*Gynecol Oncol* 74:196, 1999; *Cancer* 88:1425, 2000]. Una conducta de excepción para las mujeres que desean preservar la fertilidad y que presentan enfermedad en estadio precoz y de bajo grado consiste solamente en la

resección del nódulo tumoral. Un análisis retrospectivo de 14 pacientes con leiomiomas (mitóticamente "activos"), sometidas a miomectomía, reveló que 13 de ellas no presentaron recurrencias en un seguimiento que varió de 23 meses a 15 años. Una paciente presentó recurrencia después de 8 años de la miomectomía, mostrando la necesidad del seguimiento prolongado [*Hum Pathol* 21:223, 1990]. En otro estudio, el cual incluyó 8 pacientes nulíparas con diagnóstico de leiomiosarcoma en estadio precoz y tuvo un seguimiento mediano de 42 meses, 7 de 8 pacientes no mostraron evidencia de enfermedad. Una paciente falleció por progresión de la enfermedad y 3 consiguieron embarazos [*Gynecol Oncol* 70:348, 1998]. La literatura, entretanto, no es uniforme. Una pequeña serie

restrospectiva reciente muestra que pacientes sometidas a histerectomía como “primer procedimiento” presentaron supervivencia y tiempo hasta la recurrencia más prolongados al ser comparadas con las pacientes que se sometieron inicialmente a procedimientos más “conservadores” [*Int J Gynecol Cancer* 19:257, 2009]. Es importante destacar que esa conducta conservadora debe ser acompañada rigurosamente con TC o RNM de útero, histeroscopía y examen pélvico. La histerectomía debe considerarse después de la constitución de la prole. La función de la RT adyuvante en ese grupo de pacientes es controvertida y el procedimiento debe ser individualizado. Según series retrospectivas, la RT postoperatoria puede aumentar el control pélvico en pacientes con sarcomas estromales y

leiomiosarcomas [*Cancer* 66:35, 1990; *Gynecol Oncol* 36:60, 1990; *Gynecol Oncol* 89:460, 2003].

Estadios patológicos II a IV

Recomendación. Histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica (con o sin paraaórtica), omentectomía y citología oncótica. La linfadenectomía y salpingooforectomía bilateral no muestran ser necesarias en las pacientes con leiomiosarcomas (en el caso que los ovarios estén macroscópicamente íntegros, en particular en las mujeres premenopáusicas). Considerar RT pélvica postoperatoria. En relación a los sarcomas estromales, discutimos, en nuestro servicio, además de la RT

externa para la pelvis (con o sin braquiterapia), hormonoterapia con **acetato de megestrol**, en la dosis de 160 mg/día, por un período mínimo de 5 años.

Nota. Un estudio aleatorizado, citado anteriormente, mostró disminución de las tasas de recurrencia con RT pélvica postoperatoria en pacientes en los estadios I y II (14 *versus* 24%, *P* = 0,004) [*Eur J Cancer* 44:808, 2008]. La función de la RT adyuvante en las pacientes con enfermedad extrauterina está menos establecida, sin embargo muestra, particularmente en los sarcomas estromales, una reducción de las tasas de recurrencia locorregional [*Obstet Gynecol* 64:173, 1984; *Am J Surg Pathol* 14:415, 1990]. A pesar de no existir estudios aleatorizados que

evalúen la función del tratamiento con progestágenos en la adyuvancia, discutimos su uso en las pacientes con sarcomas estromales, en el caso de no existir contraindicaciones. Esa recomendación se basa en su eficacia en la enfermedad metastásica (tasas de respuesta y de enfermedad estable del 46%), durabilidad de las respuestas, bajo costo y facilidad posológica [*Gynecol Oncol* 36:60, 1990. El uso de inhibidores de la aromatasa proviene de las descripciones de respuestas de reportes de casos [*Gynecol Oncol* 82:384, 2001; *Med Oncol* 20:87, 2003; *Gynecol Oncol* 95:769, 2004; *Rev Mal Respir* 24:69, 2007]. Basado en esos datos, se puede extrapolar que tal beneficio puede también observarse en la enfermedad irresecable o inclusive en la adyuvancia.

Sarcomas de alto grado

Definición. Sarcoma indiferenciado y la mayoría de los leiomiosarcomas.

Estadios patológicos I a IV

Recomendación. Cirugía igual a la de las pacientes con tumor de bajo grado en los estadios II a IV (ver tópico anterior). Recomendamos, en las pacientes con excelente estado de desempeño, relativamente jóvenes y, en particular en los estadios II a IV, quimioterapia (QT) adyuvante de acuerdo con el tipo histológico. Para pacientes con leiomiosarcomas, recomendamos la combinación de **docetaxel** y **gencitabina**, cada 3 semanas, por 4 ciclos; para pacientes con carcinosarcoma, recomendamos

la combinación de **carboplatino** y **paclitaxel**, cada 3 semanas, por 4 ciclos, o **cisplatino** e **ifosfamida**, por 3 ciclos, y para pacientes con sarcomas indiferenciados, recomendamos la combinación de **ifosfamida** y **epirubicina**, cada 3 semanas, por 4 ciclos (ver esquemas de QT en el siguiente ítem, *Enfermedad metastásica y recurrente*). Considerar RT pélvica adyuvante (con o sin braquiterapia) después del tratamiento quimioterapéutico de los estadios patológicos I y II. En el caso de enfermedad irresecable, se debe considerar RT pélvica con o sin QT.

Nota. No existen datos sólidos para la utilización de QT adyuvante en pacientes con sarcomas uterinos. La literatura es escasa y, excepto por los

raros estudios de fase III que son limitados en términos del número de pacientes, la justificativa para su uso es una extrapolación de la enfermedad metastásica. Así, los esquemas de tratamientos recomendados por nosotros son los esquemas más activos en la enfermedad metastásica en sus respectivos tipos histológicos. En términos de estudios de fase III, un estudio antiguo que incluyó 156 pacientes con leiomiosarcoma o carcinosarcoma en los estadios I y II no mostró beneficio en el brazo del tratamiento adyuvante con **doxorubicina** después de la cirugía, en comparación con la cirugía aislada [*J Clin Oncol* 3:1240, 1985]. Ese estudio, sin embargo, se caracterizó por un número pequeño de pacientes, población heterogénea y QT subóptima para los estándares actuales.

Recientemente, el *Gynecologic Oncology Group* (GOG) informó un estudio de fase III que incluyó 206 pacientes evaluables con carcinosarcoma en los estadios I a IV y enfermedad residual de hasta 1 cm (citorreducción óptima), el cual comparó RT del abdomen en la dosis de 3,000 cGy con *boost* pélvico hasta la dosis de 4,980 cGy *versus* QT con **cisplatino**, 20 mg/m² IV, del D1 al D4, asociada a la **ifosfamida**, 1,500 mg/m² IV, del D1 al D4 (con **mesna**), ambas administradas cada 3 semanas, por 3 ciclos. Con un seguimiento mediano de 5 años y 3 meses, se observó una tendencia a la reducción de la tasa de recurrencia del 21% (HR=0,789; IC de 95%: 0,53-1,176; *P* = 0,245, bicaudal) y de la mortalidad del 29% (HR=0,712, IC de 95%: 0,484-1,048; *P* = 0,085, bicaudal), a favor del brazo de la QT

adyuvante [*Gynecol Oncol* 107:177, 2007]. Una serie retrospectiva reciente que incluyó 146 pacientes con carcinosarcoma uterino mostró que la QT adyuvante presentó un aumento de la SG, fundamentando su utilización [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 5516, 2009]. En pacientes con leiomiosarcomas uterinos, el grupo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) recientemente informó los resultados de un estudio piloto en el que 25 pacientes en los estadios I a IV recibieron QT adyuvante con **gencitabina** y **docetaxel** por 4 ciclos. Los autores observaron, con un seguimiento mediano de 49 meses, una supervivencia libre de progresión favorable, al compararla con el control histórico [*Gynecol Oncol* 112:563, 2009]. La literatura sobre QT adyuvante en pacientes con sarcomas

indiferenciados es aún más escasa, mostrando, sin embargo, que la combinación de **ifosfamida** y antracíclicos puede mostrar beneficios en términos de supervivencia [*Gynecol Oncol* 108:306, 2008]. La función de la RT adyuvante fue evaluada en un estudio prospectivo aleatorizado conducido por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORT). En ese estudio, 224 pacientes con sarcomas uterinos de bajo y alto grado en los estadios patológicos I y II (103 leiomiosarcomas, 91 carcinosarcomas, 28 sarcomas estromales) fueron aleatorizadas para cirugía, seguida de RT postoperatoria (51 Gy) *versus* observación. A pesar de no existir diferencia de SG entre los brazos, la RT pélvica postoperatoria proporcionó una disminución en las tasas de recurrencia locorreginal (14

versus 24%, *P* = 0,004), siendo ese beneficio mayor en las pacientes con carcinosarcomas [*Eur J Cancer* 44:808, 2008]. La RT postoperatoria, según series retrospectivas, puede también aumentar el control pélvico en pacientes con sarcomas estromales y leiomiosarcomas [*Cancer* 66:35, 1990; *Gynecol Oncol* 36:60, 1991; *Gynecol Oncol* 89:460, 2003]. En contrapartida, la función de la RT en los estadios más avanzados es menos clara, tal vez por el hecho de que, infrecuentemente, las recurrencias son exclusivamente locales [*Gynecol Oncol* 94:191, 2004]. En pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable, se recomienda RT externa (con o sin braquiterapia) como tratamiento de elección. Debe ser individuailizada la elección con QT, así como la secuencia entre las dos modalidades.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA O RECURRENTE

Leiomiosarcoma

Recomendación. **Gencitabina**, 900 mg/m² IV, en el D1 y D8, y **docetaxel** , 75 a 100 mg/m² IV, en el D8, cada 3 semanas, asociados a **G-CSF**, 300 mcg SC, del D9 al D15. En el caso de RT previa, **gencitabina**, 675 mg/m² IV, en el D1 y D8, y **docetaxel**, 75mg/m² IV, el D8, cada 3 semanas, asociados a **G-CSF**, 300 mcg SC, del D9 al D15. Recomendamos, como tratamiento de segunda línea, **ifosfamida**, 1,800 mg/m² IV, del D1 al D5 (con mesna, 360 mg/m² IV, pre, 4 h y 8 h después de **ifosfamida**),

con **epirubicina**, 60 mg/m² IV, en los D1 y D2, cada 3 semanas (reducción de dosis entre el 25 y 50% en caso de RT previa). Recomendamos el uso de **G-CSF** con este esquema. Las opciones de tercera línea incluyen **topotecán**, **etopósido** y **temozolomida** con **talidomida** (ver dosis a continuación).

Nota. El MSKCC informó originalmente los resultados de la combinación de **docetaxel** con **gencitabina** en 34 pacientes con leiomiosarcoma metastásico, de los cuales 29 presentaban leiomiosarcoma uterino [*J Clin Oncol* 20:2824, 2002]. La respuesta global (RG) fue de 53% y la respuesta en 16 pacientes previamente tratadas con **doxorubicina**, con o sin **ifosfamida**, fue de 50%. En la

actualización de esa serie, ahora con 52 pacientes tratadas, de las cuales 42 presentaban leiomiosarcoma uterino, el 40% presentó RG [*J Clin Oncol* 22:*abstr* 9010, 2004]. Un estudio de fase II conducido por el COG, el cual incluyó 51 pacientes con leiomiosarcoma uterino tratadas con la combinación de **gencitabina** y **docetaxel**, como tratamiento de segunda línea, mostró una tasa de respuesta completa (RC) y global de 6 a 27% con una duración mediana de 5,4 meses, respectivamente [*Gynecol Oncol* 109:323, 2008]. Las tasas de respuesta con **gencitabina** [*Gynecol Oncol* 92:644, 2004] o taxanos [*Gynecol Oncol* 89:48, 2003], ambos aislados, muestran ser menores que la observada con la combinación de **ifosfamida** y **doxorubicina** [*Gynecol Oncol* 62:226, 1996]. **Doxorubicina liposomal**

peguilada en la dosis de 50 mg/m² IV, en el D1, cada 4 semanas, produjo tasas de RC y RG de 3 y 13%, respectivamente, en 31 pacientes con leiomiosarcoma avanzado sin tratamiento sistémico anterior. Las toxicidades de piel y gastrointestinales fueron elevadas, siendo recomendable el uso de ese agente en dosis de 35 a 40 mg/m² IV, en el D1, cada 4 semanas [*Gynecol Oncol* 96:749, 2005]. **Topotecán** en la dosis de 1,25 mg/m² IV, del D1 al D5, cada 3 semanas [*Am J Clin Oncol* 23:355, 2000], y **etopósido** en la dosis de 50 mg/m² (30 a 40 mg/m² en caso de RT previa) VO, del D1 al D21, cada 4 semanas [*Gynecol Oncol* 70:267, 1998], produjeron respuestas en aproximadamente el 10% de las pacientes de acuerdo con estudios de fase II. Un estudio retrospectivo, que incluyó 25 pacientes con diagnóstico de

leiomiosarcoma (expuestas a **doxorubicina**), mostró tasas de respuesta objetiva y RC de 32 y 8%, respectivamente, con **temozolomida**, 75 a 100 mg/m²/día VO, por 6 semanas, cada 9 semanas [*J Clin Oncol* 23:*abstr* 9030, 2005]. En nuestro servicio tratamos 6 pacientes con **temozolomida** en bajas dosis en combinación con **talidomida**, siendo observadas dos respuestas parciales (RPs) con duración de 8 y 11 meses (datos no publicados) en pacientes previamente tratadas con **ifosfamida** y antracíclico y **gencitabina** y **docetaxel**.

Carcinosarcoma

Recomendación. **Carboplatino**, AUC 6 IV, en el D1, y **paclitaxel**, 175

mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas, o **ifosfamida**, 1,6 g/m² IV, del D1 al D3 (con **mesna**, 320 mg/m² IV, pre, 4 h y 8 h después de **ifosfamida**), y **paclitaxel**, 135 mg/m² IV, en 3 horas, en el D1, cada 3 semanas. En pacientes tratadas con **carboplatino** y **paclitaxel** en la primera línea, recomendamos como tratamiento de segunda línea, **ifosfamida**, 1,500 mg/m² IV, del D1 al D5, cada 3 semanas (con **mesna**, 300 mg/m² IV pre, 4 h y 8 h después de **ifosfamida**).

Nota. A pesar que los datos con **carboplatino** y **paclitaxel** son menos sólidos que los de **ifosfamida** y **cisplatino**, ellos muestran una eficacia similar en ambos esquemas, ya que el tratamiento está dirigido primariamente

al componente epitelial del tumor. Por ejemplo, en una pequeña serie, la combinación de **carboplatino** y **paclitaxel** presentó cuatro RCs entre 5 pacientes tratadas [*Gynecol Oncol* 94:774, 2004], y en otra, entre 11 tratadas, se informaron tres RCs y cuatro RPs [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 5589, 2007]. Un estudio de fase III conducido por el GOG (con 179 pacientes elegibles en el estadio III o IV, enfermedad persistente o recurrente) comparó **ifosfamida** *versus* **ifosfamida** con **paclitaxel** y mostró un aumento de la tasa de respuesta (29 *versus* 45%), aumento del tiempo libre de progresión (3,6 *versus* 5,8 meses) y de la SG (8,4 *versus* 13,5 meses), que corresponde a una reducción relativa del riesgo de muerte de 31% (HR=0,69; IC de 95%: 0,49-0,97; *P* = 0,03) [*J Clin Oncol* 25:526, 2007]. Un estudio de fase III,

que incluyó 224 pacientes (194 evaluables) con enfermedad metastásica o recurrente, comparó **ifosfamida** con o sin **cisplatino**, administradas cada 3 semanas, por 8 ciclos, y mostró que el tratamiento con **ifosfamida** y **cisplatino** fue asociado al aumento de la tasa de respuesta (36 *versus* 54%; *P* = 0,03), mejor supervivencia libre de progresión (HR=0,73, *P* = 0,02) y una tendencia del aumento de la supervivencia global (HR=0,8; *P* = 0,071 [*Gynecol Oncol* 79:147, 2000]. Dos estudios de fase II evaluaron la función de la combinación de los tres medicamentos. Un estudio evaluó la combinación de **carboplatino** , AUC 5, **paclitaxel**, 175 mg/m², y **doxorubicina liposomal peguilada**, 25 mg/m² IV, cada 3 semanas, y, entre 29 pacientes tratadas, 62% obtuvieron respuesta objetiva (38% de RC) con una

supervivencia mediana libre de progresión de 8,2 meses [*Gynecol Oncol* 110:299, 2008]. El otro estudio incluyó 32 pacientes tratadas con **paclitaxel**, 175 mg/m², en el D1, **ifosfamida**, 2 g/m², en los D1 y D2, y **carboplatino**, AUC 5, en el D2, y soporte con **G-CSF** por 5 días, cada ciclo, y mostró RC en 28% y RP en 38% con tiempo mediano de progresión de 12,5 meses [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 5517, 2009].

Sarcoma estromal endometrial

Recomendación. Hormonoterapia. En las pacientes premenopáusicas, recomendamos **acetato de megestrol**, 160 mg VO/día. En las pacientes postmenopáusicas, puede

usarse **acetato de megestrol** o un inhibidor de la aromatasa. Considerar RT externa asociada al tratamiento hormonal en las pacientes con recurrencia pélvica aislada irresecable y, eventualmente, cirugía precediendo la estrategia multimodal si la recurrencia pélvica fuera resecable. Considerar citorreducción o metastasectomía seguida de hormonoterapia en casos seleccionados.

Nota. Los sarcomas estromales endometriales presentan, en casi su totalidad, receptores de progesterona y frecuentemente de estrógeno [*Br J Cancer* 82:1030, 2000]. Las series con tratamiento hormonal son caracterizadas por un número limitado de pacientes, sin embargo, mostraron

que la hormonoterapia es el tratamiento más eficaz para ese tipo de sarcoma uterino, con posibilidad de respuestas duraderas [*Obstet Gynecol* 64:173, 1984; *J Clin Oncol* 27:*abstr* e16576, 2009; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 144:80, 2009]. Aunque los progestágenos sean la clase de terapia hormonal más evaluado en la literatura, varios reportes de casos dan soporte al uso de un inhibidor de la aromatasa con resultados bastante comparables y con menor toxicidad [*Gynecol Oncol* 82:384, 2001; *Med Oncol* 20:87, 2003; *Gynecol Oncol* 95:769, 2004; *Rev Mal Respir* 24:69, 2007]. La resección de metástasis o la citorreducción muestran beneficios en casos seleccionados de sarcomas estromales de bajo grado, en particular en las pacientes con intervalo prolongado entre el diagnóstico del tumor primario y el surgimiento de la

recurrencia [*Gynecol Oncol* 75:495, 1999; *Gynecol Oncol* 36:60, 1990; *Gynecol Oncol* 36:113, 1990; *Cancer* 50:1888, 1982; *Gynecol Oncol* 35:275, 1989]. A pesar de no existir datos en la literatura, se puede considerar el tratamiento adyuvante con inhibidor de aromatasa o progestágenos en las pacientes sin evidencia de enfermedad después de la resección.

Consejo. En las pacientes con recurrencia, recomendamos la ooforectomía bilateral, en el caso que la cirugía inicial se haya resumido solamente a la histerectomía simple, debido a que la ablación hormonal puede mostrar respuestas objetivas [*Obstet Gynecol* 40:487, 1972]. En caso que la paciente no desee someterse a ooforectomía bilateral, recomendamos

el uso de análogo de LHRH [*Gynecol Oncol* 71:458, 1998].

Sarcomas indiferenciados y Sarcoma Estromal endometrial Refractario a las Hormonas

Recomendación. QT con **ifosfamida**, 1,800 mg/m² IV, del D1 al D5 (con mesna, 360 mg/m² IV pre, 4 h y 8 h después de **ifosfamida**) con **epirubicina**, 60 mg/m² IV, del D1 al D2, cada 3 semanas (reducción de dosis de 25% a 30% en el caso de RT previa). Recomendamos firmemente la utilización de **G-CSF** con ese esquema. En pacientes con importantes comorbilidades y/o limitado índice de desempeño, considerar monoquimioterapia con **doxorubicina**, 50 mg/m² IV, en el D1,

cada 3 semanas, o **ifosfamida**, 1,500 mg/m² IV del D1 al D5, cada 3 semanas. Recomendamos, como tratamiento de segunda línea, **gencitabina**, 900 mg/m² IV, en los D1 y D8, y **docetaxel**, 75 a 100 mg/m² IV, en el D8, cada 3 semanas, asociados al **G-CSF**, 300 mcg SC, del D9 al D15. En caso de RT previa, **gencitabina**, 675 mg/m² IV, en el D1 y D8, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, en el D8, cada 3 semanas, asociados al **G-CSF**, 300 mcg SC, del D9 al D15.

Nota. La literatura sobre QT en el sarcoma estromal endometrial es bastante escasa. Pequeñas series indican que la **doxorubicina** es un medicamento activo en el sacrcoma estromal endometrial [*Obstet Gynecol* 64:173, 1984; *Gynecol Oncol* 36:60,

1995; *Gynecol Oncol* 97:624, 2005]. Un estudio prospectivo con 21 pacientes diagnosticados con sarcomas estromales endometriales tratadas con **ifosfamida** informó tasas de RG y RC de 33 y 14%, respectivamente. Sin embargo, la duración de la respuesta fue de sólo 3,7 meses [*Obstet Gynecol* 87:747, 1996]. La actividad de la combinación de antracíclicos con **ifosfamida** en pacientes con sarcomas estromales se resume sólo a reportes de caso [*Gynecol Oncol* 75:495, 1999; *Gynecol Oncol* 64:265,1997]. Recomendamos poliquimioterapia en las pacientes en las cuales la mayor tasa de respuesta pueda traducirse en una paliación superior de los síntomas. La combinación de **docetaxel** y **gencitabina** no fue formalmente evaluada en las pacientes con sarcomas estromales, y la

recomendación para su uso después de fallar al tratamiento quimioterapéutico inicial se basa en la extrapolación de los datos con ese esquema en las pacientes con diagnóstico de leiomiosarcoma uterino [*J Clin Oncol* 20:2824, 2002]. Dos reportes de casos recientes mostraron respuesta objetiva al **imatinib** en una paciente con sarcoma estromal de alto grado y en una paciente con tumor de bajo grado, ambas con positividad inmunohistoquimica para el C-KIT [*Gynecol Oncol* 101:545, 2006; *Cancer Chemother Pharmacol* 63:555, 2009].

20 . Cuello Uterino

Actualizado el 06/09/09, después de ASCO 2009

Aknar Calabrich, Fernando C. Maluf y Elias Abdo Filho

C53

ESTADIFICACIÓN (FIGO)

0: Carcinoma *in situ* o neoplasia intraepitelial grado III. **IA**: carcinoma invasivo diagnosticado solamente por microscopía; la invasión del estroma cervical debe ser ≤ 5 mm y la extensión ≤ 7 mm; **IA1**: invasión del estroma ≤ 3 mm y extensión ≤ 7 mm; **IA2**: invasión del estroma > 3 mm y ≤ 5 mm y

extensión ≤ 7 mm; **IB**: lesión clínica confinada al cuello uterino o lesión microscópica mayor que la del estadio IA; **IB1**: lesión clínica ≤ 4 cm; **IB2**: lesión > 4 cm. **II**: el tumor invade más allá del útero, pero no a la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina; **IIA**: sin invasión de parametrios; **IIA1**: lesión clínica ≤ 4 cm; **IIA2**: lesión clínica > 4 cm; **IIB**: con invasión obvia de parametrios. **III**: el tumor se extiende hasta la pared pélvica y/o involucra el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionante; **IIIA**: comprometimiento del tercio inferior de la vagina, sin extensión para la pared pélvica; **IIIB**: extensión hasta la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcionante; **IV** : extensión para más allá de la pelvis verdadera o invasión (confirmada por biopsia) de la mucosa de la vejiga o

recto. Solamente el edema bullar vesical no permite que un caso sea clasificado en el estadio IV; **IVA**: invasión de órganos adyacentes; **IVB**: metástasis a distancia.

Nota. La estadificación FIGO fue modificada en mayo de 2009 [*Int J Gynaecol Obstet* 105:103, 2009].

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Examen pélvico (ginecológico y rectal) bajo anestesia, realizado por un ginecólogo especializado en oncología; rayos X del tórax, hemograma, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (DHL), urea y creatinina para todos los estadios. Recomendamos la evaluación con resonancia nuclear

magnética (RNM) o tomografía computarizada (TC) del abdomen y pelvis con contraste para evaluar los uréteres, ganglios linfáticos pélvicos y retroperitoneales, a partir del estadio IB, y cistoscopía y rectosigmoidoscopía a partir del estadio clínico II.

Nota. La estadificación del cáncer de cuello uterino recomendado por la FIGO fue tradicionalmente realizado con exámenes de bajo costo, considerándose las condiciones sociales de los locales de mayor incidencia. La detección de ganglios linfáticos paraaórticos con el uso de TC presenta sensibilidad de aproximadamente 35% y especificidad de aproximadamente 90% [*JAMA* 278:1096, 1997]; la sensibilidad para detectar los ganglios

linfáticos pélvicos es de aproximadamente 25% [*Gynecol Oncol* 30:209, 1988]. La RNM muestra más detalles que la TC en términos de definición de la estadificación, tamaño de lesión primaria y linfonodomegalia [*Br J Radiol* 71:819, 1998; *J Clin Oncol* 24:5687, 2006; *Radiology* 245:491, 2007; *Gynecol Oncol* 112:95, 2009]. Una revisión sistemática con 57 estudios comparó la RNM con la TC y determinó una mayor sensibilidad para detección de metástasis ganglionares (60 *versus* 43%), así como para la detección de invasión de parametrios, vejiga y recto con RNM, pero con una especificidad igual, del 92% [*Gynecol Oncol* 91:59, 2003]. La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) muestra ser un método diagnóstico y pronóstico prometedor en pacientes con cáncer de

cuello uterino, particularmente para metástasis ganglionares paraaórticas. Sin embargo, su impacto para la recomendación de rutina en la estadificación aún es incierto y merece más estudios [*J Clin Oncol* 17:41,1999; *Radiology* 218:776, 2001; *J Clin Oncol* 26:2558, 2008; *J Clin Oncol* 24:123, 2006; *J Clin Oncol* 19:3745, 2001].

Consejo. Las recomendaciones realizadas se refieren tanto a los carcinomas del cuello uterino del tipo epidermoide como a los no epidermoides, incluyendo, particularmente, los carcinomas adenoepidermoides y los adenocarcinomas, debido a que varios de los estudios retrospectivos y prospectivos que evaluaron la función de la cirugía, radioterapia (RT) y

quimioterapia (QT) abarcaron los tres subtipos histológicos. Aunque algunas series mostraron pronósticos similares entre los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas de cuello uterino [*Int J Gynecol Obstet* 9:18, 1999; *Cancer* 53:2649, 1984; *J Clin Oncol* 18:1606, 2000], otros estudios mostraron evolución más desfavorable en las pacientes con adenocarcinomas o carcinomas adenoescamosos [*Obstet Gynecol* 77:912, 1995; *Gynecol Oncol* 107:458, 2007; *J Clin Oncol* 27:*abstr* 5585; 2009].

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE RIESGO

Definición. Las pacientes sometidas a cirugía deben clasificarse como de riesgo bajo, intermedio o alto

dependiendo de los hallazgos anatomopatológicos. Esa clasificación es importante en la selección de terapia complementaria.

Riesgo bajo: pacientes que no presentan criterios de riesgo intermedio o alto.

Riesgo intermedio: pacientes que no poseen criterios de riesgo alto y presentan las siguientes características:

Invasión linfática o vascular	Invasión estromal	Tamaño del tumor
-	>1/3	≥ 4,0 cm
+	>2/3	Independiente
+	>1/3 e <2>	≥ 2,0 cm

+	<1>	≥ 5,0 cm

Riesgo alto: pacientes con comprometimiento de ganglios linfáticos pélvicos y/o de márgenes quirúrgicos y/o comprometimiento microscópico de parametrio.

TRATAMIENTO

Estadio clínico IA1

Recomendación. Histerectomía total, histerectomía radical o traquelectomía vía vaginal o conización, estos dos últimos en particular para las pacientes que desean preservar la fertilidad. Para pacientes sin condiciones quirúrgicas, se recomienda la braquiterapia aislada. Recomendamos realizar la

investigación del ganglio linfático centinela (LNS) en los casos con invasión vascular.

Nota. La histerectomía total es el tratamiento recomendado para pacientes que presentan tumor con invasión de hasta 3 mm, sin invasión linfática y vascular y sin disección ganglionar, debido a que el riesgo de metástasis ganglionares es < 1% [*Gynecol Oncol* 33:265, 1989; *Cancer* 70:2121, 1992]. Para los tumores con invasión superior a 3 mm o con invasión linfática y vascular, el tratamiento debe ser la histerectomía radical asociada a la técnica del LNS (ver nota a continuación) o linfadenectomía pélvica bilateral, debido a que el riesgo de metástasis ganglionares es de aproximadamente 5% [*Gynecol Oncol*

36:314, 1989]. La conización puede ser una opción para las pacientes que desean mantener la fertilidad, presentando tumores con invasión menor que 3 mm, sin invasión linfática y vascular, y márgenes libres [*Cancer* 67:1037, 1991; *Gynecol Oncol* 51:193, 1993]. Otra opción para ese grupo de pacientes con enfermedad precoz en los estadios IA1, IA2 y IB1 (tumores < 2 cm) y sin invasión vascular es la traquelectomía vía vaginal, la cual está asociada a una tasa de recurrencias del 5% y mortalidad del 3% [*Nat Clin Pract Oncol* 4:353, 2007]. Todas las pacientes que fueron sometidas a ese procedimiento deben realizar una RNM de pelvis para la programación quirúrgica [*Int J Gynecol Cancer* 17:629, 2007]. Los estudios que comparan la traquelectomía con la histerectomía radical no mostraron diferencia en

relación a las complicaciones quirúrgicas, riesgo de recurrencia o supervivencia global (SG) [*Gynecol Oncol* 106:132, 2007; *Gynecol Oncol* 110:168, 2008]. En dos series, 70 y 79% de las mujeres consiguieron embarazos [*Gynecol Oncol* 108:214, 2008; *Gynecol Oncol* 99:S152, 2005]. Una revisión de la literatura con 200 pacientes que se embarazaron después de la traquelectomía mostró 64% de nacidos vivos y una tasa de prematuridad del 25% [*Nat Clin Pract Oncol* 4:353, 2007]. La braquiterapia puede ser una opción para las pacientes sin condiciones quirúrgicas [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:375, 1991]. La curación en el estadio I es de aproximadamente 95%.

Estadios clínicos IA2 y IB1

Recomendación. Histerectomía total con investigación del LNS y, en el caso que la técnica no esté disponible, realizar linfadenectomía pélvica bilateral; o tratamiento definitivo con RT externa asociada a braquiterapia. Para las pacientes en los estadios IA2 y IB1 (tumores < 2 cm y sin invasión vascular) y que desean conservar la fertilidad, considerar traquelectomía con investigación de LNS o linfadenectomía pélvica.

Nota. La curación para las pacientes en esos estadios es de aproximadamente 85 a 90%, y los resultados obtenidos con cirugía o RT son similares. Un único estudio prospectivo y aleatorizado comparó cirugía *versus* RT [*Lancet* 350:535,

1997]. Para tumores con hasta 4 cm, el período libre de enfermedad en 5 años fue de 82 y 80%, respectivamente, y de 63 y 57%, respectivamente, para tumores superiores a 4 cm. Es digno de nota que, en el grupo tratado con cirugía, 54% de los tumores con hasta 4 cm y 84% de los tumores superiores a 4 cm fueron sometidas a RT adyuvante postoperatoria en función del comprometimiento del parametrio, márgenes quirúrgicos positivos, ganglios linfáticos pélvicos positivos o invasión estromal profunda [*Lancet* 350:535, 1997]. Los estudios recientes mostraron que la técnica del LNS en cáncer cervical muestra ser útil en las pacientes en los estadios precoces IA1 a IB1. En un estudio actual presentado en ASCO 2009 con 128 pacientes portadoras de carcinoma espinocelular (CEC) o adenocarcinoma de cuello

uterino en los estadios IA1 (con invasión vascular) a IB1 sometidas a la técnica del LNS, se observó una sensibilidad del 91,3% y un valor predictivo negativo del 98,1%. En el 38,1% de las pacientes, el LNS fue detectado en una región inesperada (fuera de la región íleo obturadora). La presencia de embolización vascular fue el factor que proporcionó mayor riesgo de comprometimiento ganglionar (HR=10,9, IC de 95%: 2,29-51,65, $P < 0,001$). La técnica ofreció información adicional en 44% de las pacientes al detectar drenaje linfática no usual o LN comprometido sólo por inmunohistoquimico [*J Clin Oncol* 27: *abstr* CRA5506, 2009]. Esos datos son confirmados por otro estudio con 127 pacientes en los estadios IA e IB1 que mostró una tasa de detección de 96,1% por paciente y 83,9% por hemipelvis.

Siete pacientes (5,5%) presentaron comprometimiento ganglionar y no existieron falsos negativos [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 11012, 2008]. Entretanto, la sensibilidad de la técnica del LNS fue de sólo 77,4% cuando fue utilizada en 590 pacientes portadoras de cáncer de cuello uterino de todos los estadios [*J Clin Oncol* 26:2943, 2008].

Consejo. En casos seleccionados de pacientes embarazadas que presentan tumores < 2 cm y ausencia de comprometimiento clínico ganglionar, y cuyo período de gestación ya se encuentre en el final del segundo trimestre o en el tercer trimestre, se puede atrasar el tratamiento definitivo. Esas pacientes deben ser seguidas rigurosamente y, después del parto, iniciar el tratamiento indicado. El

embarazo aparentemente no está asociado al pronóstico desfavorable [*Ann Oncol* 16:397, 2005].

Estadios clínicos IB2 y IIA

Recomendación. Histerectomía total con linfadenectomía pélvica bilateral y tratamiento adyuvante, dependiendo de los criterios de riesgo intermedio o alto (ver *Estadio patológico*); otra opción de tratamiento inicial y definitivo es la RT externa concomitante a la QT con **cisplatino**, 40 mg/m²/semana IV, durante 6 semanas (iniciando el primer día de la RT), y braquiterapia.

Nota. La cirugía aisladamente ofrece probabilidades de cura superiores al 70% con supervivencia libre de

progresión en 5 años de aproximadamente 80% [*Gynecol Oncol* 80:3, 2001]. Es importante destacar que la extensión del comprometimiento ganglionar pélvico se correlaciona con las tasas de supervivencia libre de enfermedad [*Int J Gynecol Cancer* 15:498, 2005]. Un estudio retrospectivo proveniente de la base de datos del *Surveillance, Epidemiology and End Results*, el cual incluyó 4,559 pacientes con carcinoma de cuello uterino sometidas a la cirugía, mostró que entre otros factores, el número de ganglios linfáticos resecados presentó asociación con la SG (P = 0,001), mostrando firmemente el beneficio de la disección ganglionar agresiva en pacientes sin enfermedad ganglionar clínica extensa y con enfermedad localizada de alto riesgo [*Am J Clin Oncol* 34:411, 2009]. Una alternativa al

tratamiento quirúrgico también considerada estándar es la estrategia que utiliza quimioradioterapia como tratamiento de primera línea [*N Engl J Med* 340:1137, 1999; *N Engl J Med* 340:1154, 1999]. Diversos estudios que evaluaron la función de la quimioradioterapia como tratamiento primario incluyeron pacientes en estadio I y II. Un gran metaanálisis con más de 3,000 pacientes mostró que la adición de QT a la RT proporcionó reducción en el riesgo de muerte del 30%; el mayor beneficio se encontró en los estudios que incluyeron a más pacientes en los estadios I y II [*Lancet* 358:781, 2001].

Estadios patológicos IA2 e IB de riesgo bajo

Recomendación. Observación.

Nota. La curación para las pacientes en este estadio es de aproximadamente 90% y no se justifica ningún tratamiento postoperatorio [*Cancer* 97:1904, 2003].

Estadio patológico IB de riesgo intermedio

Recomendación. Tratamiento adyuvante con RT externa ± braquiterapia. En casos seleccionados, como en las pacientes de alto riesgo, considerar tratamiento con radioquimioterapia.

Nota. Un estudio prospectivo que incluyó 277 pacientes con carcinoma de

cuello de útero en estadio IB, de riesgo intermedio (ver tabla anterior), sometidas a histerectomía total y linfadenectomía pélvica, evaluó la función de la RT externa adyuvante *versus* observación. Las tasas de recurrencia locorregional fueron significativamente menores en las pacientes sometidas a la RT adyuvante (15 *versus* 28%, HR=0,53, *P* = 0,008), con reducción del riesgo de recurrencia del 47% [*Gynecol Oncol* 73:177, 1999]. La actualización de ese estudio mostró una reducción del riesgo relativo de progresión o muerte del orden del 42% (HR=0,58, IC de 95%; 0,40-0,85, *P* = 0,009). El beneficio de la RT postoperatoria fue más evidente en los casos de adenocarcinoma y carcinoma adenoepidermoide, cuyo control locorregional fue del 56 *versus* 92% en las pacientes observadas e irradiadas,

respectivamente [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:169, 2006]. Se debe discutir individualmente la necesidad de braquiterapia para ese grupo de pacientes, principalmente en aquellas con tumores primarios voluminosos y con comprometimiento del parametrio [*Gynecol Oncol* 75:328, 1999]. No existen estudios aleatorizados prospectivos que comparen la RT aislada a la radioquimioterapia adyuvante en pacientes de riesgo intermedio, sin embargo, estudios retrospectivos muestran mayor beneficio del tratamiento adyuvante radio quimioterapéutico en relación al radioterapéutico aislado [*Eur J Cancer Care* 17:174, 2008; *Eur J Surg Oncol*, 35:192, 2009]. Diversos estudios que incluyó mujeres en diferentes estadios de cáncer cervical también mostraron beneficio del tratamiento combinado

con la magnitud de diversos beneficios [*Cochrane Database Syst Rev* :CD002225, 2005; *Gynecol Oncol* 96:721, 2005], aumentando el entusiasmo para el uso de radioquimioterapia adyuvante en pacientes con óptima condición clínica y con enfermedad de características desfavorables, como en los adenocarcinomas, carcinomas adenoepidermoide y tumores voluminosos. Un estudio con 369 pacientes portadoras de cáncer de cuello de útero IB voluminoso, ≥ 4 cm, las aleatorizó para RT aislada o quimioradioterapia con **cisplatino**, ambas seguidas de histerectomía. Después de un seguimiento de 101 meses, el tratamiento combinado mostró una reducción de riesgo de progresión y muerte de 39 y 37%, respectivamente [*N Engl J Med*

340:1154, 1999; *Am J Obstet Gynecol* 197:503, 2007]. Por lo tanto, en estas pacientes se debe considerar la inclusión de la QT con **cisplatino** a la RT.

Estadio patológico IB de alto riesgo y IIB

Recomendación. Tratamiento adyuvante con RT externa ± braquiterapia concomitantemente al **cisplatino**, 70 mg/m² IV, en el D1, y **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV, en infusión continua, en los D1 al D4, cada 3 semanas, por 4 ciclos (2 ciclos durante la RT y 2 ciclos después).

Nota. Un estudio prospectivo, que incluyó 268 pacientes con tumores que

reúnen características potencialmente más desfavorables [*Gynecol Oncol* 73:177, 1999], como el comprometimiento de ganglios linfáticos pélvicos, márgenes quirúrgicas o parametrio, mostró que la asociación de QT y RT en la adyuvancia aumentó la supervivencia libre de progresión (80 *versus* 63%, HR=2,01, *P* = 0,003) y la SG (81 *versus* 71%, HR=1,96, *P* = 0,007) en 4 años, al compararla a la RT aislada después de la cirugía radical [*J Clin Oncol* 18:1606, 2000]. En un análisis de subgrupo, las pacientes que más se beneficiaron del tratamiento multimodal en relación a la RT aislada fueron aquellas con tumores > 2 cm (beneficio absoluto de supervivencia en 5 años de 20%) En contrapartida, el beneficio absoluto de supervivencia en 5 años para aquellas con tumores ≤ 2 cm o solamente un

ganglio linfático pélvico comprometido fue solamente del 5 y 4%, respectivamente. Esos datos deben considerarse en pacientes de alto riesgo, por lo tanto, del subgrupo más favorable, y que muestren comorbilidades relevantes sujetas a potenciales complicaciones asociadas en el tratamiento quimioradioterapéutico y quimioterapéutico adyuvante [*Gynecol Oncol* 96:721, 2005]. La braquiterapia no fue utilizada en ese estudio. Recomendamos discutir individualmente la necesidad de braquiterapia para ese grupo de pacientes, principalmente para aquellas con tumores primarios de tamaño voluminoso, margen positivo y comprometimiento del parametrio [*Gynecol Oncol* 75:328, 1999].

Estadios clínicos IIB, III y IVA

Recomendación. RT externa (50,4 Gy) concomitante a QT con **cisplatino**, 40 mg/m²/semana, asociada a **gencitabina**, 125 mg/m² IV, durante 6 semanas (iniciando el primer día de la RT externa), seguida de braquiterapia (30-35 Gy) seguida de 2 ciclos adicionales adyuvantes de **cisplatino**, 50 mg/m² IV, en el D1, y **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 21 días.

Nota. La administración concomitante de QT con RT aumenta la supervivencia, cuando es comparada a la RT aislada, para todas las pacientes a partir del estadio IB2 [*N Engl J Med* 340:1137, 1999; *J Clin Oncol* 22:872, 2004; *J Clin Oncol* 20:966, 2002; *Lancet*

358:781, 2001]. Los esquemas quimioterapéuticos que contienen **cisplatino** son superiores a los esquemas con **hidroxiurea** [*J Clin Oncol* 17:1339, 1999; *N Engl J Med* 340:1144, 1999; *J Clin Oncol* 25:2804, 2007] o **5-FU** infusional [*J Clin Oncol* 23:8289, 2005]. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento estándar consistía en RT externa concomitante a QT con **cisplatino**, 40 mg/m²/semana, durante 6 semanas (iniciando en el primer día de la RT externa), asociada a braquiterapia. Entretanto, un importante estudio presentado en ASCO 2009 estableció un nuevo estándar. En ese estudio, 515 pacientes portadoras de carcinoma de cuello de útero en estadios IIB a IVA sin evidencia de comprometimiento de LN paraaórtico fueron aleatorizadas para **cisplatino** con **gencitabina** (brazo A) o para

cisplatino semanal durante la RT externa por 6 semanas seguida de braquiterapia (brazo B) [*J Clin Oncol* 27: *abstr* CRA5507, 2009]. El brazo A fue superior al brazo B en relación a la supervivencia libre de progresión en 3 años (74,4 *versus* 65% HR=0,68, IC de 95%: 0,49-95, *P* = 0,23), tiempo para la progresión (HR=0,68, IC de 95%: 0,49-95, *P* = 0,022). El impacto ocurrió principalmente en la reducción de la recurrencia a distancia, (8,1 *versus* 16,4%, HR=0,45, IC de 95%: 0,26-0,78, *P* = 0,005). Existió un importante aumento en la toxicidad y casi el 83% de las pacientes en el brazo con las dos drogas presentaron por lo menos un episodio de toxicidad de grado 3 o 4 en comparación al 42,3% de las pacientes tratadas con monoterapia (*P* < 0,001). Además de eso, en el brazo A existió una necesidad de discontinuidad del

tratamiento en 18 pacientes con ocurrencia de dos muertes relacionadas al tratamiento, ya que en el brazo B ocurrió la necesidad de discontinuidad en una paciente y ninguna muerte. Los beneficios alcanzados superan la toxicidad, la cual es manejable, y transforman a este tratamiento en nuestra elección actual. Un reciente metaanálisis ya había mostrado que la QT adyuvante post quimioradioterapia brindaba beneficios adicionales [*J Clin Oncol* 26:5802, 2008]. No existe esquema estándar para las pacientes que presentan contraindicación al **cisplatino**. Algunas evidencias muestran que el **carboplatino** es levemente inferior al **cisplatino**. En los casos en que exista una contraindicación a la administración de **cisplatino**, la conducta debe ser individualizada. Un estudio de fase II

con 60 pacientes que presentaron enfermedad localmente avanzada mostró tasas de respuesta completa y parcial de 80 y 8,3%, respectivamente, con el tratamiento con **capecitabina** en la dosis de 825 mg/m² VO, de lunes a viernes, durante la RT, seguida de 6 ciclos de **capecitabina**, 1,000 mg/m², por 14 días, cada 21 días [*Oncologist* 14:828, 2009]. Otra opción a considerar es la combinación de **carboplatino**, AUC 2, y **paclitaxel**, 40 mg/m², ambos semanales, el cual, en el estudio de fase II, mostró una tasa de respuesta completa del 91% [*Am J Obstet Gynecol* 197:205, 2007]. La QT neoadyuvante solamente debe utilizarse en el contexto de protocolos de investigación, ya que los resultados de los estudios prospectivos aleatorizados y las metaanálisis no mostraron un impacto favorable ni en la

supervivencia ni en el control locorregional del esquema secuencial [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:889, 1998]. El tipo de RT utilizada influencia la toxicidad. Por ejemplo, un pequeño estudio retrospectivo con 96 pacientes comparó el uso de la RT con intensidad modulada del haz (IMRT) al de RT convencional, mostrando una reducción significativa en la toxicidad gastrointestinal de grados 3 y 4 (4 *versus* 21%, $P < 0,01$), genitourinaria (2 *versus* 11%, $P < 0,01$) y dermatológica (0 *versus* 9%, $P < 0,01$) [*J Clin Oncol* 26: *abstr* 5562, 2008]. Un importante estudio retrospectivo, el cual incluyó 555 pacientes (de varios estudios de *Gynecologic Oncology Group* − GOG) tratadas con RT concomitante a los esquemas que contienen **cisplatino**, evaluó el valor pronóstico del comprometimiento ganglionar

paraaórtico en esas pacientes. Las que presentaron ganglios linfáticos paraaórticos patológicamente negativos determinados quirúrgicamente fueron comparadas con aquellas que presentaban ganglios linfáticos paraaórticos clínicamente negativos por exámenes de imágenes. El grupo evaluado radiológicamente presentó mejor condición clínica, edad más joven y tumor de menor tamaño. A pesar de que este grupo presentó características más favorables, las tasas de supervivencia libre de progresión en 4 años (36,2 *versus* 48,9%, P = 0,055) y SG (40 *versus* 54,3%, P = 0,038) en pacientes en el estadio III y IV fueron inferiores al compararlas a las estadificadas quirúrgicamente, probablemente porque los exámenes de imágenes utilizados no detectaron ganglios linfáticos positivos en algunas

pacientes [*Cancer* 112:1874, 2008]. El examen de PET-TC aún está siendo evaluado en ese contexto y no se lo considera estándar. En caso que la paciente presente un tumor voluminoso, pero sin adenopatía en los exámenes de rutina, se puede discutir la estadificación ganglionar quirúrgica que, además de definir mejor el pronóstico, puede influenciar en la decisión terapéutica, especialmente en la determinación del campo de la RT.

Consejo. Las pacientes con insuficiencia renal causada exclusivamente por hidronefrosis deben ser evaluadas por urólogos con la perspectiva de colocación de catéter doble J y posible normalización de la función renal para el tratamiento con **cisplatino**. Estudios con más de 3,400

pacientes mostraron que pacientes fumadoras, en particular las que consumen 20 o más cigarrillos/día, presentan mayor número de complicaciones actínicas, principalmente del tracto gastrointestinal y vesical, al ser tratadas con RT pélvica [*J Clin Oncol* 20:2651, 2002], además del aumento en el riesgo de muerte [*Gynecol Oncol* 103:853, 2006]. Por lo tanto, las pacientes deben ser firmemente alentadas a interrumpir el consumo de cigarrillos en el momento del diagnóstico.

Estadio IVB o recurrencia

Pacientes oligosintomáticas, con bajo índice de desempeño o con importante comorbilidad

asociada

Recomendación. QT paliativa con agentes únicos (**cisplatino**, 50 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas, en caso que no haya exposición previa, excepto si se utilizada como radiosensibilizante). Los siguientes agentes pueden considerarse para la paliación en ese mismo contexto: **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, semanalmente, **vinorelbina**, 25 a 30 mg/m² IV, semanalmente, **ifosfamida** , 1,2 g/m² (con **mesna**) IV, del D1 al D5, cada 3 semanas, **irinotecán**, 350 mg/m² IV, cada 3 semanas (o alternativamente 125 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas); **gencitabina**, 800 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas; y **pemetrexed**, 500 mg/m² IV, cada 3

semanas.

Nota. Aunque el uso de **cisplatino** como agente único muestre tasas de respuesta inferiores a las de los regímenes con múltiples medicamentos, la SG, de acuerdo con varios estudios, es similar a la obtenida en las combinaciones basadas en **cisplatino** como **cisplatino** e **ifosfamida**; **cisplatino**, **ifosfamida** y **bleomicina**; **cisplatino** y **mitolactol**; y **cisplatino** y **paclitaxel** [*J Clin Oncol* 15:165, 1997; *J Obstet Gynecol Res* 24:401, 1998; *J Clin Oncol* 22:3113, 2004]. Las dosis más altas de **cisplatino**, como 100 mg/m², cada 3 semanas, no muestran un beneficio adicional sobre la dosis de 50 mg/m², cada 3 semanas, en términos de paliación [*J Clin Oncol* 3:1079, 1985]. En

el caso que la paciente presente contraindicación al **cisplatino**, puede utilizarse el **carboplatino**, el cual se asocia a tasas de respuesta del 16% [*J Clin Oncol* 7:1462, 1989] u otros agentes que tengan excreción preferentemente no renal como es descrito a continuación. En pacientes previamente irradiadas, es necesaria la reducción de la dosis inicial de QT en aproximadamente 20 a 30%, con escalonamiento en el caso que exista una buena tolerancia. Los siguientes agentes tienen actividad en el carcinoma de células epidermoides de cuello uterino: **paclitaxel**, 170-250 mg/m² IV, cada 3 semanas, u 80 mg/m² IV, durante 1 hora, semanalmente (n=126, respuesta completa: 5%, respuesta global: 24%) [*J Clin Oncol* 14:792, 1996; *Clin Cancer Res* 2:1285, 1996], **vinorelbina**, 30 mg/m² IV,

semanalmente (n=33, respuesta completa: 3%, respuesta global: 18%) [*J Clin Oncol* 16:1094, 1998], **ifosfamida**, 1,2 g/m²/día IV, del D1 al D5, cada 4 semanas (en caso de función renal normal) (n=91, respuesta completa: 3%, respuesta global: 15%) [*Am J Obstet Gynecol* 168:805, 1993; *Gynecol Oncol* 49:48, 1993], **irinotecán**, 350 mg/m² IV, cada 3 semanas (n=55, respuesta completa: 2%, respuesta global: 16%) [*J Clin Oncol* 17:3136, 1999], **gencitabina**, 800 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15 IV, cada 4 semanas (n=27, respuesta completa: 0%, respuesta global: 8%) [*Gynecol Oncol* 76:204, 2000], **pemetrexed**, 500 mg/m2 IV, cada 3 semanas (n=43, respuesta completa: 0%, respuesta global: 13,9%) [*Ann Oncol* 2009 *Jul* 15 *Epub ahead of print*], **pemetrexed**, 900 mg/m² IV, cada 3 semanas (n=51,

respuesta completa: 2%, respuesta global: 21%) [*J Clin Oncol* 27:2686, 2009]. Es importante destacar que la mayor parte de los agentes como **paclitaxel**, **irinotecán**, **gencitabina** y **pemetrexed** presentan una mínima actividad en la enfermedad recurrente o persistente en el área previamente irradiada [*J Clin Oncol* 14:792, 1996; *J Clin Oncol* 16:1094, 1998; *J Clin Oncol* 16:405, 1998; *Gynecol Oncol* 76:204, 2000]. El **paclitaxel** presenta actividad en pacientes con cáncer de cuello uterino del tipo no epidermoide. Un estudio de fase II, el cual incluyó 42 pacientes en esa situación, tratadas con **paclitaxel**, 170 mg/m² (135 mg/m² para pacientes con tratamiento radioterapéutico), en infusión de 24 horas, mostró tasas de respuesta global de 31%, siendo 10% de respuestas completas dentro y fuera de los

portales de la RT [*J Clin Oncol* 19:1275, 2001]. La **ifosfamida** también presenta actividad en esa situación con respuesta global de15% [*Gynecol Oncol* 49:48, 1993].

Pacientes con buen índice de desempeño y/o síntomas intensos, y/o comprometimiento visceral, y/o recurrencia locorregional en el área previamente irradiada

Recomendación. QT paliativa con combinación de agentes. Recomendamos uno de los siguientes esquemas: **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, durante 3 horas, seguido de **cisplatino**, 50 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas; o **TIP** – **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, en infusión de 3 h, en

el D1, **cisplatino**, 50-75 mg/m² IV, en el D2, e **ifosfamida**, 5 g/m² IV, en infusión de 24 horas, en el D2 con **mesna**, 5 g/m² IV, durante 24 horas en el D2, y 3 g/m² IV, durante 24 horas, en el D3, cada 3 semanas. Las alternativas incluyen **vinorelbina**, 30 mg/m², en los D1 y D8, con **cisplatino**, 50 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas, o **gencitabina**, 1,000 mg/m², en los D1 y D8, con **cisplatino**, 50 mg/m², en el D1, cada 3 semanas; o **topotecán**, 0,75 mg/m², en los D1, D2 y D3, con **cisplatino**, 50 mg/m², en el D1. En pacientes que presentan contraindicación al **cisplatino**, recomendamos el **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1, y **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, en infusión de 3 horas, en el D1, cada 3 semanas.

Nota. Recientemente, el GOG 204 condujo un estudio de fase III aleatorizado que comparó 4 brazos de tratamiento: **paclitaxel**, 135 mg/m², en 24 h, en el D1, y **cisplatino**, 50 mg/m², en el D2; **vinorelbina**, 30 mg/m², en los D1 y D8, y **cisplatino**, 50 mg/m², en el D1; **gencitabina**, 1,000 mg/m², en los D1 y D8, y **cisplatino**, 50 mg/m², en el D1; y **topotecán**, 0,75 mg/m², en los D1, D2 y D3, y **cisplatino**, 50 mg/m², en el D1, todos repetidos cada 3 semanas. A pesar que el estudio fue cerrado precozmente debido a que fue imposible mostrar la diferencia estadística entre los brazos en relación a la SG, la combinación de **paclitaxel** con **cisplatino** fue el tratamiento que presentó una tendencia a mayor tiempo libre de progresión, tasa de respuesta y calidad de vida, además de un discreto beneficio mediano de supervivencia [J

Clin Oncol 26:LBA 5504, 2008]. Un estudio con 293 pacientes que comparó **cisplatino** aislado con **cisplatino** y **topotecán** determinó un aumento en la respuesta global (13 *versus* 27%, *P* = 0,004), supervivencia libre de progresión (2,9 *versus* 4,6 meses, HR=0,76, IC de 95%; 0,597-0,969, *P* = 0,014) y supervivencia mediana (6,5 *versus* 9,4 meses, HR=0,76, IC de 95%; 0,593-0,979, *P* = 0,017), aunque con un importante aumento en la toxicidad [*J Clin Oncol* 23:4626, 2005]. El esquema **TIP** mostró un alto grado de actividad en el tratamiento de la enfermedad recurrente, presentando tasas de respuesta global de 66%, de acuerdo con un estudio prospectivo italiano en 45 pacientes. Más sorprendente, fue el hecho que la tasa de respuestas en las áreas anteriormente irradiadas alcanzó el 52%, y que el 33% (15 pacientes)

obtuvieron respuesta completa. De esas 15 pacientes, 10 fueron sometidas a cirugía de rescate, y fueron observadas 7 respuestas patológicas completas (dos de ellas en áreas previamente irradiadas) [*Semin Oncol* 27:23, 2000]. Como la toxicidad hematológica es importante, recomendamos el uso de **G-CSF** para mejorar la tolerancia. La combinación de **carboplatino** y **paclitaxel** es una opción a ser considerada en pacientes con disfunción renal y también se mostró efectiva en dos estudios con tasa de respuestas completas de aproximadamente 20% y respuesta global entre 40-68% [*J Clin Oncol* 23:4626, 2005; *Gynecol Oncol* 113:200, 2009]. En el caso que la paciente presente neuropatía durante la QT, se puede sustituir **paclitaxel** por **docetaxel** sin influenciar,

aparentemente, la efectividad del esquema [*Gynecol Oncol* 96:805, 2005].

Recurrencia locorregional después del tratamiento con finalidad curativa

Recomendación. Exenteración pélvica para la recurrencia locorregional, en el caso que la paciente haya recibido RT definitiva anterior, o RT externa concomitante a la QT basada en **cisplatino**, en el caso que la recurrencia haya ocurrido en el área no irradiada (ver *Estadios clínicos IIB, III y IVA para los esquemas*). En los casos de contraindicación al **cisplatino**, se recomienda los esquemas que contienen **capecitabina** o

carboplatino y **paclitaxel** (ver *Estadios clínicos IIB, III y IVA para los esquemas*).

Nota. Casos seleccionados de pacientes con recurrencia locorregional pueden ser tratados con exenteración pélvica. El comprometimiento de la pared pélvica contraindica la exenteración; la triade incluyendo edema de miembro inferior, dolor ciático e hidronefrosis unilateral, casi invariablemente, muestra comprometimiento de la pared pélvica. Las recurrencias centrales presentan tasa de cura de aproximadamente 20 a 40% con la exenteración [*Obstet Gynecol* 73:1027, 1989]. Recientemente, un estudio retrospectivo que incluyó 130 pacientes con edad entre 30 y 50 años, con

enfermedad recurrente (la mayoría con cáncer de cuello uterino), ausencia de infiltración de la pared pélvica y ausencia de comprometimiento ganglionar, informó una tasa de supervivencia del 42% en 5 años con la exenteración pélvica [*J Surg Oncol* 95:476, 2007]. Para las pacientes con recurrencia después de la cirugía, la RT presenta tasa de control local prolongada entre 20 y 40% [*Gynecol Oncol* 70:241, 1998; *Clin Oncol* 19:763, 2007]. Un estudio retrospectivo, que incluyó 130 pacientes con recurrencia locorregional después de la cirugía, evaluó la función de la RT externa y/o braquiterapia sin QT. La supervivencia libre de progresión en 5 años de pacientes con recurrencia en manguito vaginal fue muy alentadora al compararla a la de pacientes con recurrencia ganglionar (55,4 *versus*

12,5%) [*Clin Oncol* 19:763, 2007]. Los estudios retrospectivos muestran que la adición de la QT administrada de forma concomitante a la RT está asociada al beneficio de supervivencia en relación a la RT aislada [*Am J Obstet Gynecol* 181:518, 1999].

Consejo. Un estudio prospectivo con 103 pacientes tratadas con radioquimioterapia definitiva evaluó la función del examen de PET-TC en detectar recurrencias. De las 25 pacientes con síntomas en la reevaluación, ese examen mostró recurrencias en 21 de ellas. Habían 78 pacientes asintomáticas, y el examen de PET-TC mostró enfermedad en 9 (8 con recurrencia local y 1 a distancia). Todas las recurrencias fueron tratadas y la supervivencia por causa específica

fue de 19% en 3 años para las recurrencias sintomáticas y de 59% para las asintomáticas (*P* = 0,09), mostrando el beneficio potencial del examen de PET-TC en detectar recurrencias asintomáticas pasibles de cura [*Gynecol Oncol* 112:104, 2009].

Recurrencia paraaórtica (área no irradiada) después del tratamiento con finalidad curativa

Recomendación. RT externa concomitante a la QT basada en **cisplatino** (ver *Estadios clínicos IIB, III y IVA* para los esquemas).

Nota. Un análisis retrospectivo, el cual incluyó 84 pacientes con

carcinoma de cuello uterino recurrente solamente en el área paraaórtica, tratadas con RT (34 pacientes recibieron QT adyuvante), informó una tasa de supervivencia del 31,3% en 5 años. En ese mismo estudio, las pacientes que recibieron dosis superiores a 5,000 cGy presentaron tendencia a un mayor beneficio de supervivencia en 3 años (58 *versus* 42,8%, *P* = 0,007) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1366, 2006]. La adición de QT basada en **cisplatino** a la RT para recurrencias paraaórticas mostró resultados alentadores, como fue sugerido por un pequeño estudio retrospectivo con 14 pacientes, en el cual se reportó una tasa de supervivencia del 51% en 5 años. En esa serie, el tratamiento aislado con QT o RT no fue asociado a ninguna sobreviviente en 5 años [*Int J Radiat*

Oncol Biol Phys 51:442, 2001].

21 . Enfermedad Trofoblástica Gestacional

Actualizado el 23/09/09, después de ASCO 2009

Rodrigo Guedes, Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C58

DESCRIPCIÓN

Las enfermedades trofoblásticas gestacionales (ETGs) comprenden un grupo heterogéneo de patologías raras que se originan de la proliferación atípica del epitelio trofoblástico placentario y se caracterizan por tener como marcador la subunidad de la

gonadotropina coriónica humana (beta-HCG). Pertenecen a los grupos de las ETGs las lesiones trofoblásticas benignas, la mola hidatiforme – 80% (completa, parcial e invasiva) y las neoplasias trofoblásticas gestacionales (NTG) – 20% (coriocarcinoma, neoplasia de sitio placentario y tumor trofoblástico epitelioide). Las molas hidatiformes son usualmente benignas, pero en algunas circunstancias pueden adquirir potencial maligno, como en las molas invasivas. Existen importantes diferencias entre las molas completas y las parciales que reflejan comportamientos biológicos distintos. Las molas completas son generalmente diploides (46XX o 46XY) y no hay tejido fetal presente por la fertilización de un óvulo vacío (ausencia de cromosoma materno). Las molas parciales son generalmente triploides (69XXX o

69XXY o 69XYY) y hay tejido fetal presente por la fertilización de un óvulo por dos espermatozoides. Ambas molas (completas y parciales) no son invasivas, lo que las diferencia de la mola invasiva, que se caracteriza por la presencia de la proliferación de los trofoblastos que penetran en la profundidad del miometrio. En los casos de mola invasiva, diferente de los coriocarcinomas, podemos observar regresión espontánea. Después de la evacuación, la enfermedad persistente ocurre en el 41% de las pacientes con molas completas y en hasta el 11% con molas parciales, siendo sospechosas por la persistencia de la elevación del beta-HCG después de la evacuación de la gestación molar. En esos casos, la enfermedad persistente se define como ETG (mola invasiva−75%, y coriocarcinoma o neoplasia de sitio

placentario−25%) Opuestamente, todos los casos de beta-HCG persistentemente elevados no relacionados al embarazo molar (embarazo a término y prematuro, ectópico, aborto) son causados por coriocarcinoma o tumor de sitio placentario.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Después de la evacuación de una mola hidatiforme, la beta-HCG debe repetirse semanalmente hasta que tres valores consecutivos sean negativos. Se debe sospechar de coriocarcinoma cuando existe un aumento de la beta-HCG, o meseta de la beta-HCG durante más de 3 semanas o persistencia elevada de la misma por más de 16 semanas.

En las pacientes con persistencia de enfermedad o diagnóstico de NTG, realizar estadificación, incluyendo exámenes de laboratorio (fracción beta-HCG, hemograma completo, función hepática y renal) y exámenes radiológicos (ecografía [ECO] pélvica e imágenes del tórax, preferentemente tomografía computarizada [TC] del tórax). Son recomendadas la TC o resonancia nuclear magnética (RNM) del cerebro, particularmente para pacientes con síntomas neurológicos, y en aquellas con diseminación de la enfermedad para la vagina y/o pulmón, y en todas las pacientes con diagnóstico de coriocarcinoma.

Nota. La ocurrencia de metástasis cerebral y hepática es rara en la

ausencia de comprometimiento pulmonar y vaginal (excepto en el coriocarcinoma). Luego, en pacientes asintomáticas y sin comprometimiento torácico o vaginal, no es imprescindible la realización de otros exámenes de imágenes [*Obstet Gynecol* 103:1365, 2004]. La TC del tórax muestra presencia de metástasis pulmonares en el 43% de las pacientes con resultado normal de los rayos X del tórax, representando, por lo tanto, un método de imagen superior y necesario en la estadificación [*J Reprod Med* 49:411, 2004].

ESTADIFICACIÓN DE ACUERDO CON LA FIGO E ÍNDICE PRONÓSTICO DE ACUERDO CON LA

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Estadio I: persistencia elevada de la beta-HCG y enfermedad confinada al útero.

Estadio II: enfermedad más allá del útero, pero limitad a la vagina y/o pelvis.

Estadio III: metástasis pulmonares con o sin comprometimiento uterino, vaginal o pélvico.

Estadio IV: otros sitios de enfermedad metastásica (cerebro, hígado, riñón, tracto gastrointestinal).

Tabla de Factores Pronósticos

de Acuerdo con la OMS

Factores Pronósticos	0	1	2	3
Edad (años)	< 40	≥ 40		
Antecedente gestacional	Mola	Aborto	A término	
Intervalo (meses)	< 4	≥ 4 y < 7	≥ 7 y < 13	≥ 13
Tumor mayor (incluyendo útero)	< 3 cm	3 - 4 cm	≥ 5cm	

Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Gastrointestinal	Cerebro, hígado
Número de sitios de metástasis		1 a 4	5 a 8	> 8
Falla de quimioterapia previa			Un agente	Dos o más agentes

Las pacientes con un puntaje ≥ 7 son consideradas de alto riesgo y candidatas a poliquimioterapia. En contrapartida, las pacientes con un puntaje < 7 son clasificadas como de bajo riesgo y candidatas a quimioterapia (QT) con agente único. La clasificación de acuerdo con la OMS es

mejor aplicada a las pacientes con enfermedad en los estadios II y III, ya que raramente las que presentan enfermedad en estadio I son clasificadas como de alto riesgo. Del mismo modo, raramente las pacientes con enfermedad en el estadio IV son consideradas de bajo riesgo [*J Reprod Med* 43:37, 1998].

TRATAMIENTO INICIAL

Mola hidatiforme

Recomendación. Dilatación y raspado (evacuación). Si la paciente ya completó la prole, también puede realizarse histerectomía.

Nota. Esas pacientes deben ser

manejadas por ginecólogos con experiencia en esta enfermedad [*Obstet Gynecol* 103:1365, 2004]. Aproximadamente 20% de las pacientes con mola completa presentan NTG después de la evacuación [*Am J Obstet Gynecol* 145:591, 1983], siendo que, en esa circunstancia, aproximadamente 15% son confinadas al útero y 4% son metastásicas. Por otro lado, solamente 2 al 4% de las pacientes con mola parcial presentan NTG generalmente no metastásica [*Lancet* 335:1074, 1990]. Los factores pronósticos para la NTG después de la evacuación de la mola completa incluyen los niveles de la beta-HCG > 100.000 mU/mL, signos clínicos y patológicos de elevada proliferación trofoblástica y edad materna superior a 35 años [*J Reprod Med* 41:591, 1996]. Los niveles de la beta-HCG deben ser monitoreados

rigurosamente después de la evacuación de la mola, con un tiempo mediano para alcanzar valores negativos después de 99 y 59 días de la dilatación y raspado de las molas completas y parciales, respectivamente [*Obstet Gynecol* 62:467, 1983]. Un estudio retrospectivo que incluyó 1,029 pacientes muestra que los niveles de la beta-HCG después de la evacuación de la mola hidatiforme completa representan un importante factor pronóstico para predecir la existencia de la enfermedad persistente. Las pacientes con niveles de beta-HCG < 50 mU/mL (independientemente de la semana), < 200 mU/mL (hasta la cuarta semana después del procedimiento) o < 100 mU/mL (hasta la sexta semana después del procedimiento), y > 2,000 mU/mL (hasta la cuarta semana después del procedimiento)

presentaron tasas de enfermedad persistente menor que 1, 1, 9, y 64%, respectivamente [*Obstet Gynecol* 106:548, 2005]. Otros criterios para sospechar de NTG son: meseta de la beta-HCG sérica (disminución menor que 10%, en por lo menos cuatro valores, en un período de por lo menos 3 semanas), aumento de la beta-HCG sérica (mayor que 10% en dos valores en un período de 2 semanas) y persistencia de niveles detectables de la beta-HCG en un período mayor que 6 meses de la evacuación de la mola. El uso de QT adyuvante en pacientes con mola hidatiforme consideradas de alto riesgo (niveles de beta-HCG > 100,000 o presencia de quistes tecaluteínicos > 6 cm o aumento uterino significativo) es controvertido. Un estudio que incluyó pacientes con diagnóstico de mola completa de alto riesgo aleatorizó 72

pacientes después de la evacuación en dos grupos: 39 pacientes fueron tratadas con un ciclo de QT adyuvante (**MTX**) y 32 pacientes fueron seguidas. Se observó reducción de la incidencia de neoplasia trofoblástica postmolar en el grupo de pacientes tratadas en relación a las pacientes no tratadas (14,3 *versus* 47,4%). En pacientes de bajo riesgo, no se observó diferencia entre los grupos (5,6 *versus* 7,7%) [*Obstet Gynecol* 67:690, 1986]. Esa estrategia puede considerarse en situaciones en las que el seguimiento de la paciente es perjudicado por limitaciones sociales.

Mola invasiva

Recomendación. Evacuación para pacientes que no completaron la prole

e histerectomía para las pacientes que ya lo hicieron.

Nota. La mola invasiva es un proceso localmente invasivo y muy raramente presenta metástasis.

Neoplasia de Sitio Placentario

Recomendación. Histerectomía si la enfermedad es localizada. No está indicada QT adyuvante si no existe metástasis. En los estadios II-IV, utilizar **EMA-EP – etopósido**, 100 mg/m² IV, en el D1; **metotrexato**, 100 mg/m² IV *bolus*, en el D1, seguido de 200 mg/m² IV, durante 12 h, y **actinomicina-D**, 0,5 mg (no por m²) IV *bolus*, en el D1; **ácido folínico**, 15 mg IM o IV o VO, cada 12 h, por 4 dosis, iniciando 24 h después del

inicio de la administración de **metotrexato**, **actinomicina-D**, 0,5 mg (no por m²) IV, en el D2; **etopósido**, 150 mg/m² IV, en el D8, **cisplatino**, 75 mg/m² IV, durante 12 h, en el D8, cada 2 semanas.

Nota. La neoplasia de sitio placentario es un tumor raro, originado de las células del citotrofoblasto. Generalmente se desarrolla después de meses o años de embarazos a término y acostumbra presentar una invasión vascular y linfática, pero la ocurrencia de metástasis no es frecuente. Raramente la neoplasia de sitio placentario ocurre después del aborto o mola. La histerectomía tiene una función crítica en el tratamiento de la neoplasia de sitio placentario, en particular en los estadios I y II, debido a

su mayor grado de quimiorresistencia [*J Reprod Med* 43:53, 1998; *Eur J Gynaecol Oncol* 16:290, 1995]. Debido a la ausencia de proliferación de sinciciotrofoblastos, esos tumores pueden no expresar la beta-HCG. Los síntomas más comunes se refieren a la enfermedad local e incluyen sangrado vaginal y aumento del tamaño uterino. Aproximadamente 30% de las pacientes se presentan con metástasis al diagnóstico [*J Reprod Med* 47:337, 2002]. A veces, el diagnóstico de neoplasia de sitio placentario es difícil, pero la administración de la subunidad libre de beta-HCG ayuda en la diferenciación entre esa patología y el coriocarcinoma o ETG benigna. De acuerdo a un estudio retrospectivo, el *cutt-off* > 35% de esa subunidad está presente en todas las pacientes (n=12) con neoplasia de sitio placentario y en

ninguna de las 82 y 69 pacientes con diagnóstico de coriocarcinoma o ETG benigna [*Gynecol Oncol* 102:160, 2006]. Según la mayor revisión de la literatura, no está indicado el uso de QT adyuvante para la NTG placentaria no metastásica de bajo riesgo. Sin embargo, en pacientes en los estadios II y III-IV, además del tratamiento quirúrgico, está formalmente indicada la QT, ofreciendo tasas de supervivencia global en 10 años de 52 y 49%, respectivamente [*Lancet* 374:48, 2009]. Sin embargo, se debe individualizar esa conducta en pacientes con factores de alto riesgo, que incluyen un período mayor de 2-4 años del último embarazo y el número de mitosis > 5/10 HPF [*Gynecol Oncol* 82:415, 2001; *Lancet* 374:48, 2009]. En los casos de falla terapéutica después de la cirugía, el pronóstico de esas

pacientes es malo, pues es un tumor relativamente quimiorresistente [*Clin Cancer Res* 2:897, 1996]. Un estudio utilizó dosis altas de **carboplatino** y **etopósido**, seguidas de transplante autólogo de células madre periféricas como rescate, sin éxito [*Gynecol Obstet Invest* 47:214, 1999]. Otro estudio utilizó la combinación quimioterapéutica **EMA-EP** para pacientes con NTG placentaria metastásica (n=8), con 50% de remisión y supervivencia en 12,5 años [*J Clin Oncol* 18:854, 2000]. Se observaron resultados similares en otros grupos [*J Reprod Med* 49:443, 2004].

Coriocarcinoma no metastásico (estadio I)

Recomendación. **Metotrexato**, 1 mg/kg IM, en los D1, D3, D5 y D7, **ácido folínico**, 0,1 mg/kg IM, en los D2, D4, D6 y D8, cada 2 semanas (continuar por 2 ciclos después de la normalización de la fracción beta-HCG), o **actinomicina-D**, 1,25 mg/m² IV, en el D1, cada 2 semanas. La **actinomicina-D** puede utilizarse como tratamiento de primera línea en casos de contraindicación al **metotrexato**. Realizar histerectomía si la prole está completa o si existe enfermedad residual.

Nota. La QT administrada antes de la histerectomía reduce la posibilidad de metástasis ocultas y evita la diseminación intraoperatoria. El **metotrexato** es el medicamento de elección para los coriocarcinomas no

metastásicos y de bajo riesgo, ya que las respuestas son altas (~ 90%) y duraderas en el estadio I [*Gynecol Oncol* 23:111, 1986]. La histerectomía puede tener la función de eliminar potenciales células resistentes a la QT, disminuir el número de ciclos y, eventualmente, disminuir el número de agentes utilizados.

Consejo. En pacientes en las cuales el diagnóstico diferencial del coriocarcinoma se confunde con ETG benigna, la administración del porcentaje hiperglicosilado de la beta-HCG, comúnmente elevada en el coriocarcinoma en relación a las ETGs benignas, ayuda en la diferenciación diagnóstica entre esas entidades. De acuerdo con un estudio retrospectivo que incluyó 30 pacientes con

coriocarcinoma y 69 pacientes con ETGs benignas a pesar de los niveles de la beta-HCG ser similares entre esos grupos de pacientes, la medición del porcentaje hiperglicosilado de la beta-HCG fue significativamente mayor en la pacientes con coriocarcinoma ($P < 0,000001$). Ese estudio informó sensibilidad del porcentaje hiperglicosilado de la beta-HCG del 100% para los casos de coriocarcinoma. Además de eso ese marcador muestra también ser útil en el seguimiento de las pacientes y en la detección de recurrencias [*Gynecol Oncol* 102:151, 2006]. El **metotrexato** está contraindicado en la vigencia de la disfunción hepática o renal grave y del derrame pleural o ascitis importantes. En esos casos, se debe utilizar la **actinomicina-D**. A pesar de la evidencia de igual eficacia y mayor

toxicidad en relación al **metotrexato** en algunos estudios [*Gynecol Oncol* 60:292, 1996]. Un metaanálisis reciente, el cual incluyó 392 pacientes provenientes de tres estudios, apunta hacia una ventaja, en términos de remisión completa, de **actinomicina-D** sobre **metotrexato**, sin asociarla a una mayor toxicidad [*Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007102, 2009]

Coriocarcinoma de bajo riesgo en estadios II y III

Recomendación. **Metotrexato** y **ácido folínico**, como fue descrito anteriormente, o **actinomicina-D**, 1,25 mg/m² IV, en el D1, cada 2 semanas, la cual puede ser usada como tratamiento de primera línea en casos de contraindicación al

metotrexato. En el caso de falla al **metotrexato** en pacientes con enfermedad de bajo riesgo y con niveles de la beta-HCG < 100 mU/mL, recomendamos **actinomicina-D**, 10 mcg/kg/día (máx. 0,5 mg/día) IV, por 5 días, cada 2 semanas (esquema más tóxico).

Nota. La respuesta al **metotrexato** y a la **actinomicina-D** permanece próxima del 85 al 90% [*J Reprod Med* 43:60, 1998; *Gynecol Oncol* 23:111, 1986]. El **metotrexato** es un medicamento de elección para el tratamiento de los coriocarcinomas metastásicos de bajo riesgo, ya que la tasa de respuestas en los estadios II y III de bajo riesgo está próxima del 70 al 80% [*Gynecol Obstet Invest* 46:5, 1998; *Cancer* 50:2024, 1982; *Gynecol Oncol*

23:111, 1986; *Cancer* 60:2173, 1987; *Br J Cancer* 89:2197, 2003; *J Clin Oncol* 24:52, 2006]. En pacientes resistentes al **metotrexato** y con enfermedad de bajo riesgo y marcador persistente bajo (beta-HCG ≤ 100 UI/L), la tasa de rescate con **actinomicina-D** está alrededor del 85% [*J Clin Oncol* 20:1838, 2002]. En una serie reciente, el esquema de **actinomicina-D**, 1,25 mg/m² IV, en el D1, cada 2 semanas, después del uso de **metotrexato**, logró la remisión completa en 6 de 10 pacientes con enfermedad progresiva [*Gynecol Oncol* 94:204, 2004]. Debido a las tasas de remisión relativamente bajas en ese escenario, el esquema de **actinomicina-D**, 10 mcg/kg/día (máx. 0,5 mg/día) IV, por 5 días, cada 2 semanas, es preferido en las pacientes previamente tratadas con metotrexato [*Gynecol Oncol* 85:36, 2002; *J Clin Oncol*

20:1838, 2002]. En pacientes de bajo riesgo la estrategia de iniciar el tratamiento con metotrexato y **ácido folínico** y, en caso de falla, seguir con **actinomicina-D**, parece bastante razonable, con base en un estudio retrospectivo que incluyó 92 pacientes portadoras de enfermedad de bajo riesgo, el cual reveló tasas de remisión completa con **metotrexato** en el 67% de ellas. De 22 pacientes, 10 fueron tratadas con **actinomicina-D** por resistencia o toxicidad al **metotrexato**. Todas fueron curadas y solamente una de ellas necesitó de poliquimioterapia de rescate [*Am J Obstet Gynecol* 174:1917, 1996].

Consejo. Los criterios de falla al tratamiento quimioterapéutico incluyen ausencia de disminución de la

beta-HCG por encima de un *log* en el período de 18 días; meseta o aumento de los niveles de beta-HCG, después de su normalización, en períodos mayores a 2 semanas, por medio de tres mediciones consecutivas semanales; y detección de nuevas metástasis [*Obstet Gynecol* 72:413, 1988; *J Clin Oncol* 20:1838, 2002]. Por otro lado, la remisión completa es definida a partir de tres valores consecutivos de beta-HCG < 5 mU/mL) por 14 a 21 días.

Coriocarcinoma de alto riesgo en los estadios II y III o todas las pacientes en estadio IV (excepto aquellas con comprometimiento del sistema nervioso central)

Recomendación. EMA-CO – etopósido, 100 mg/m² IV, en los D1 y D2, **metotrexato**, 100 mg/m² IV *bolus*, seguido de 200 mg/m² IV, durante 12 h, en el D1, **actinomicina-D**, 0,5 mg (no por m²) IV, en los D1 y D2; **ácido folínico**, 15 mg IV o VO, cada 12 h, por 4 dosis, iniciando 24 h después de la administración de **metotrexato**; **vincristina**, 1 mg/m² (máximo de 2 mg) IV, en el D8, y **ciclofosfamida**, 600 mg/m² IV, en el D8, cada 2 semanas. Continuar con la terapia por 3 ciclos después de la normalización de la beta-HCG.

Nota. EMA-CO es el tratamiento de elección para el coriocarcinoma metastásico de alto riesgo, con supervivencia del 86% en 5 años [*J Clin*

Oncol 15:2636, 1997]. Un estudio retrospectivo comparó **EMA-CO** (n=96) *versus* **MAC** (n=40) (**metotrexato**, **actinomicina-D** y **ciclofosfamida** o **clorambucilo**) y mostró tasas de remisión completa del 91 y 68%, respectivamente. Además de que el **EMA-CO** fue superior al **MAC**, este último fue asociado a siete muertes [*Int J Gynecol Obstet* 60:S85, 1998]. Datos similares fueron observados en otro estudio retrospectivo, el cual incluyó 45 pacientes de alto riesgo sin tratamiento previo y reportó una tasa de remisión completa del 77,8% con el régimen **EMA-CO** y una supervivencia del 93,3% [*Int J Gynecol Cancer* 18:357, 2008]. Un estudio retrospectivo, que incluyó 76 pacientes con metástasis pulmonares tratadas con QT, comparó la evolución de las pacientes con respuesta clínica completa evaluadas por rayos X o TC

del tórax (70%) en relación a aquellas que presentaron una alteración radiológica (30%). Solamente 2 pacientes presentaron recurrencias, una en cada grupo, mostrando que la presencia de imagen residual no representa un factor de riesgo para las recurrencias. De esta forma, esas pacientes deben ser apenas seguidas [*Br J Cancer* 94:51, 2006].

Consejo. Monitorear la presión arterial en la primera hora de tratamiento y usar antieméticos debido a la **actinomicina-D**. En pacientes con niveles de beta-HCG discretamente superior al límite de la normalidad después del tratamiento, pero sin elevación de la misma o presencia de enfermedad clínica, se recomienda solamente observar. En esos casos, la

causa principal de la discreta elevación de la beta-HCG es su producción por las células trofoblásticas normales y bien diferenciadas no invasivas [*J Reprod Med* 49:559, 2004]. En un estudio retrospectivo con 350 pacientes que recibieron QT, 17 pacientes presentaron niveles persistentemente elevados de beta-HCG (4-43 mU/mL) entre 3-32 semanas después del término del tratamiento, siendo manejadas solamente con observación, informándose apenas una recurrencia. Todas las otras pacientes entraron en remisión completa de la enfermedad sin ningún tipo de tratamiento adicional [*J Reprod Med* 54:288, 2009].

Coriocarcinoma en estadio IV con comprometimiento del sistema nervioso central

Recomendación. EMA-CO con dosis altas de **metotrexato** seguido de **etopósido**, 100 mg/m² IV, en los D1 y D2, **metotrexato**, 1,000 mg/m² IV, durante 24 h, en el D1; **actinomicina-D**, 0,5 mg (no por m²) IV *bolus*, en los D1 y D2; **ácido folínico**, 30 mg VO o IM, cada 12 h, por 3 días, iniciando 32 h después de la administración de **metotrexato**; **vincristina**,1 mg/m² (máximo de 2 mg) IV, en el D8, y **ciclofosfamida**, 600 mg/m² IV, en el D8, cada 2 semanas. Asociar al tratamiento sistémico **metotrexato** administrado por vía intratecal en la dosis de 12 mg, en el D8, seguido de **ácido folínico**, 15 mg VO, por 2 dosis, 24 a 36 h después de la administración del **metotrexato**. Continuar la terapia por 3 ciclos después de la normalización de la fracción

beta-HCG. En las pacientes con metástasis cerebrales con riesgo de sangrado o en aquellas con respuesta radiológica incompleta a la QT, o en aquellas con recurrencia en el sistema nervioso central, recomendamos radioterapia (RT) para el cráneo con dosis de por lo menos 22 Gy.

Nota. El beneficio del **EMA-CO** con altas dosis de **metotrexato** asociado al tratamiento con **metotrexato** intratecal fue mostrado en una serie que incluyó 25 pacientes con comprometimiento del sistema nervioso central, en la cual 13 de ellas alcanzaron remisión completa de la enfermedad sin necesidad de RT total para el cerebro [*J Clin Oncol* 7:900, 1989]. La RT total para el cerebro, de por lo menos 22 Gy en las pacientes

con metástasis(s) (si existe enfermedad extracraneana bien controlada), alcanza una respuesta y control local excelentes (91%) y duraderos (5 años) [*Gynecol Oncol* 72:265, 1999; *Obstet Gynecol* 69:627, 1987]. La indicación de craneotomía y la resección de metástasis es reservada solamente para las complicaciones con sangrado intratumoral o en lesiones quimio y radiorresistentes y justificadas sólo en pacientes con enfermedad sistémica controlada [*Gynecol Oncol* 59:226, 1995].

TERAPIAS DE RESGATE

Pacientes resistentes al metotrexato o a la actinomicina-D

Recomendación. **EMA-CO** (ver ítem *Coriocarcinoma de alto riesgo*). Considerar la histerectomía en pacientes con enfermedad confinada al útero y con prole completa.

Nota. Aunque la tasa de resistencia al **metotrexato** sea baja (~2%) en los casos de coriocarcinoma no metastásico y metastásico de bajo riesgo [*Am J Obstet Gynecol* 174:1917, 1996], 20% de las pacientes con coriocarcinoma de alto riesgo son resistentes al **metotrexato** [*Gynecol Oncol* 71:247, 1998]. En esos casos la tasa de respuesta a **EMA-CO** en los tumores no metastásicos o de bajo riesgo es de ~100%, con una supervivencia de ~ 90% en 15 años [*Int J Gynecol Cancer* 18:357, 2008; *J Clin Oncol* 15:2636, 1997; *Tumori* 73:309,

1987; *Gynecol Oncol* 23:111, 1986]. La histerectomía debe ser considerada en pacientes con enfermedad localizada, persistente y resistente a la QT, por estar asociada a la curación y eventual disminución de la cantidad de ciclos de QT a ser administrada. En tres series de la literatura, las remisiones prolongadas en pacientes con enfermedad recurrente y/o persistente fueron alcanzadas en 12 de 14, 10 de 14, y 9 de 12 casos [*J Reprod Med* 51:773, 2006; *Cancer* 66:978, 1990; *Gynecol Oncol* 287:190, 2002]. Es importante que la persistencia o recurrencia de la enfermedad comprometiendo el útero sea documentada por exámenes de imágenes (ECO y RNM) debido a la ausencia de beneficio de la histerectomía de rescate en pacientes sin evidencia radiológica de comprometimiento uterino [*Gynecol*

Oncol 57:340, 1995; *J Reprod Med* 43:14, 1998].

Pacientes resistentes a EMA-CO

Recomendación. **EMA-EP**, como fue descrito anteriormente (ver ítem *Neoplasia de Sitio Placentario*), continuar por 2 a 3 ciclos después de la normalización de la beta-HCG. Considerar **FA** (**5-FU**, 1,500 mg IV, durante 8 h, del D1 al D5, y **actinomicina-D**, 0,5 mg IV, del D1 al D5, cada 2 ó 3 semanas) en pacientes resistentes a **EMA-CO** y **MEA**. Considerar histerectomía en pacientes con enfermedad confinada al útero y con prole completa o cirugía de rescate en pacientes con enfermedad residual en sitio único metastásico.

Nota. Aproximadamente 25% de las pacientes de alto riesgo se convierten en refractarias a **EMA-CO**, necesitando de la terapia de rescate. Un estudio reciente mostró que las 34 pacientes refractarias a **EMA-CO** que recibieron el régimen **EMA-EP** obtuvieron una supervivencia de ~ 88% en 15 años [*J Clin Oncol* 18:854, 2000]. En algunas situaciones, como en la enfermedad residual pequeña o en refractariedad quimioterapéutica completa, puede considerarse la cirugía [*Int J Gynecol Cancer* 6:261, 1996]. Un pequeño estudio chino, con 10 pacientes con ETG de alto riesgo refractarias a esquemas clásicos (**MEA** o **EMA-CO**), mostró una supervivencia del 80%, en 10 años, después del rescate con **FA** [*Cancer* 95:1051, 2002]. Un estudio retrospectivo, que incluyó 11 pacientes con ETG refractaria, no mostró una

ventaja del transplante autólogo y QT en altas dosis como tratamiento de rescate [*Br J Cancer* 93:620, 2005]. Un estudio reciente que incluyó 16 pacientes con enfermedad de alto riesgo previamente tratadas con QT de primera línea mostró tasas de respuesta completa (RC) y parcial (RP) de 19 y 31%, respectivamente, con el esquema de **cisplatino**/**paclitaxel**, alternando con **etopósido**/**paclitaxel** [*Ann Oncol* 19:1578, 2008]. Un estudio retrospectivo que incluyó 10 pacientes con ETG evaluó la función de la cirugía (en particular la resección en cuña pulmonar o lobectomía) para la resección de la enfermedad residual después del tratamiento quimioterapéutico. Siete de esas pacientes permanecieron sin evidencia de enfermedad y no necesitaron de tratamiento adicional después de la

cirugía. Las pacientes que más se beneficiaron de la resección de metástasis pulmonares fueron aquellas con ausencia de enfermedad en otros sitios (incluyendo útero) y con niveles de beta-HCG < 1,000 mU/mL [*Cancer* 66:978, 1990; *Cancer* 46:2723, 1980; *J Thorac Cardiovasc Surg* 85:815, 1983]. Más allá de eso, 9 de ellas se sometieron a histerectomía por ETG placentaria no metastásica o enfermedad trofoblástica metastásica, y ninguna presentó evidencia de la enfermedad en el último seguimiento [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 5541, 2007].

SEGUIMIENTO

En pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme, se deben evaluar mensualmente los niveles de la fracción

beta-HCG, por un período de 6 meses, y realizar rayos X del tórax cada 4 ó 6 semanas, hasta que la fracción beta-HCG se normalice. En casos de coriocarcinoma, una vez iniciado el tratamiento, la fracción beta-HCG debe evaluarse semanalmente y sus niveles deben disminuir 1 *log* o más en 18 días. Una vez alcanzados los valores negativos (tres valores consecutivos), el seguimiento de la beta-HCG debe ser mensual en el primer año. Algunos grupos recomiendan un seguimiento mensual por tiempo más prolongado (2 a 3 años) para pacientes de alto riesgo, destacando que 85 a 95% de las recurrencias ocurren en los 18 primeros meses [*Cancer* 66:978, 1990; *Oncology*; 12:455, 1998]. Recomendamos el uso de anticonceptivos orales, por lo menos 1 año, para las pacientes que están recibiendo QT. Por otro lado, los

anticonceptivos intrauterinos no son recomendados por el riesgo de perforación. Se recomienda que el futuro embarazo ocurra en un período mínimo de 1 año después de la finalización del tratamiento.

22 . Vulva

Actualizado el 03/08/09, después de ASCO 2009

Aknar Calabrich y Fernando C. Maluf

C51

ESTADIFICACIÓN (FIGO)

0: Carcinoma *in situ* o neoplasia intraepitelial; **I**: tumor confinado a la vulva; **IA**: lesión ≤ 2 cm en tamaño, confinado a la vulva o perineo y con invasión estromal ≤ 1 mm, sin metástasis ganglionar; **IB**: lesión > 2 cm en tamaño o con invasión estromal > 1 mm confinado a la vulva o perineo, con ganglios linfáticos negativos; **II**:

tumor de cualquier tamaño con extensión para estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de la uretra, 1/3 inferior de la vagina, anus), con ganglios linfáticos negativos; **III**: tumor de cualquier tamaño con o sin extensión para estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de la uretra, 1/3 inferior de la vagina, ano), con ganglios linfáticos inguinofemorales positivos; **IIIA**: con una metástasis en el ganglio linfático (≥ 5mm) o 1-2 metástasis ganglionares (< 5 mm); **IIIB**: con 2 o más metástasis ganglionares (≥ 5 mm) o 3 o más metástasis ganglionares (< 5 mm); **IIIC**: ganglios linfáticos positivos con extensión extracapsular; **IV**: tumor que invade otras estructuras regionales (2/3 superior de la uretra, 2/3 superior de la vagina) o distantes; **IVA**: tumor que invade la uretra superior y/ mucosa

vaginal, la mucosa vesical, la mucosa rectal, fijo al hueso pélvico o con metástasis ganglionares inguinofemorales fijas o ulceradas; **IVB**: cualquier metástasis a distancia, incluyendo ganglios linfáticos pélvicos.

Nota. La estadificación es clínico-quirúrgica, y la evaluación ganglionar es realizada por medio del examen anatomopatológico. La estadificación FIGO fue modificada en mayo de 2009 [*Int J Gynaecol Obstet* 105:103, 2009].

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Examen pélvico (ginecológico y rectal) realizado por un ginecólogo especializado en oncología, resonancia nuclear

magnética (RNM) o tomografía computarizada (TC) del abdomen y pelvis, rayos X del tórax, hemograma, plaquetas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (DHL), urea y creatinina. Recomendamos emplear la técnica del ganglio linfático centinela (LNS) como parte de la estadificación preoperatoria en tumores < 4 cm.

Nota. Clásicamente, el tratamiento del cáncer de vulva incluye la disección inguinofemoral. La utilización de la técnica del LNS puede predecir el comprometimiento ganglionar, delinear el tratamiento adecuado y reducir la morbilidad del tratamiento, en la medida que puede indicar o no la necesidad de la disección inguinofemoral [*J Clin Oncol* 18:2811,

2000]. Un estudio prospectivo evaluó la función del LNS utilizando azul patente y tecnecio preoperatorio en 519 pacientes con carcinoma epidermoide de vulva, seguida de disección inguinofemoral completa. Los criterios de inclusión de ese estudio fueron: invasión mayor que 1 mm, midiendo entre 2-6 cm y sin evidencia de comprometimiento ganglionar. La sensibilidad fue del 89,9% y la tasa de falsos negativos, del 4,4%. La tasa de falsos negativos en pacientes con tumores < 4 cm y ≥ 4 cm fueron del 2,5 y 8,3%, respectivamente, debiendo considerarse esa forma de estadificación en pacientes con tumores < 4 cm [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 5505, 2009]. Corroborando estos hallazgos, un estudio prospectivo con 403 pacientes portadoras de cáncer epidermoide de vulva T1/2 (< 4 cm)

utilizó la técnica del LNS, evitando la disección inguinal en el caso que el LNS sea negativo. En las 259 pacientes con LNS negativo, las recurrencias locales fueron de apenas 2,3% después de un seguimiento mediano de 35 meses. Además de ser segura la investigación del LNS, es menos mórbida comparándola con la linfadenectomía inguinofemoral bilateral con menores tasas de dehiscencia quirúrgica inguinal (11,7 *versus* 34%, *P* < 0,0001), celulitis (4,5 *versus* 21,3%, *P* < 0,0001), erisipelas recurrentes (0,4 *versus* 16,2%, *P* < 0,0001) y linfedema (1,9 *versus* 25,2%, *P* < 0,0001) [*J Clin Oncol* 26:884, 2008].

TRATAMIENTO INICIAL

Estadio clínico IA

Recomendación. Resección local con márgenes quirúrgicos de 2 cm.

Nota. El riesgo potencial del comprometimiento ganglionar en tumores con invasión estromal ≤ 1 mm es mínimo. De acuerdo con dos de las mayores series retrospectivas, no existió comprometimiento ganglionar en ninguna de las 74 pacientes con tumores en ese estadio [*Obstet Gynecol* 63:155, 1984; *Gynecol Oncol* 76:24, 2000].

Estadio Clínico IB

Recomendación. Vulvectomía radical o conservadora con investigación del LNS y, en caso que esa técnica no esté disponible, o el tumor sea > 4 cm, recomendamos

linfadenectomía inguinofemoral bilateral. En caso de > 1 ganglio linfático positivo o solamente uno con extravasamiento extracapsular descubierto después de la linfadenectomía (microscópicamente positivo), recomendamos tratamiento adyuvante con radioterapia (RT) pélvica e inguinal. Recomendamos apenas observar en el caso que los ganglios linfáticos inguinales se encuentren libres de tumor o exista solamente un ganglio linfático positivo y sin comprometimiento extracapsular.

Nota. Debido a la morbilidad quirúrgica y psicosexual asociada a la vulvectomía radical y la disección ganglionar bilateral (30% de incidencia de dehiscencia y 10 a 15% de

linfedema de miembros inferiores), algunos grupos consideran cirugías más conservadoras para las pacientes seleccionadas (tumores unilaterales, T ≤ 2 e invasión ≤ 5 mm) [*Gynecol Oncol* 105:742, 2007; *Gynecol Oncol* 57:215, 1995; *Obstet Gynecol* 79:490, 1992]. Una de las mayores series retrospectivas, la cual incluyó 121 pacientes con enfermedad en los estadios I y II (de acuerdo con la estadificación antigua) o IA e IB (de acuerdo con la estadificación reciente), corroboró la seguridad de la cirugía conservadora. La tasa de supervivencia de los dos estadios fue de 97 y 95% en 5 años, respectivamente [*Obstet Gynecol* 113:895, 2009]. Esos datos muestra que, en casos seleccionados, la vulvectomía conservadora, la cual consiste en la resección del tumor primario, con margen de 2 cm, asociada

a la investigación del LNS, puede ser una opción sólida. Sin embargo, en el caso de no ser posible realizar la investigación del LNS, recomendamos, con intención de mejorar la estadificación y disminuir la morbilidad en relación a la linfadenectomía inguinofemoral clásica, la disección de los ganglios linfáticos inguinales superficiales ipsilaterales. Si éstos son microscópicamente negativos, se evitará una disección inguinofemoral clásica. La recurrencia en la región inguinal disecada en esa situación es de aproximadamente 3 a 5%, y la recurrencia contralateral es rara [*Gynecol Oncol* 57:215, 1995; *Obstet Gynecol* 74:490, 1992]. El comprometimiento ganglionar inguinal está relacionado a la disminución del control locorregional y la supervivencia, justificando el tratamiento

radioterapéutico adicional después de la linfadenectomía inguinal. Un análisis retrospectivo mostró que el comprometimiento de 4 o más ganglios linfáticos, la presencia de invasión extracapsular y el número de ganglios linfáticos reseccionados < 10 a 12 son los principales factores pronósticos negativos relacionados a la recurrencia local y supervivencia [*Gynecol Oncol* 103:1095, 2006; *Ann Surg Oncol* 14:2128, 2007]. Un estudio prospectivo conducido por el *Gynecologic Oncology Group* (GOG) con 114 pacientes presentando metástasis en los ganglios linfáticos inguinales, descubiertos después de la linfadenectomía inguinal bilateral, comparó RT inguinal y pélvica adyuvante *versus* disección pélvica unilateral a la cadena inguinal comprometida. Las pacientes que recibieron RT adyuvante presentaron

beneficio en las tasas de supervivencia en 2 años en comparación con el brazo quirúrgico (68 *versus* 54%, *P* = 0,03) [*Obstet Gynecol* 68:733, 1986]. Datos similares fueron informados por un estudio retrospectivo, el cual incluyó 208 pacientes con comprometimiento ganglionar de menor volumen y mostró un beneficio en término de supervivencia libre de progresión para las pacientes que recibieron RT adyuvante, en relación a aquellas que solamente fueron observadas después de la cirugía (77 *versus* 61,2%, *P* = 0,002), principalmente para las pacientes con ≤ 12 ganglios linfáticos reseccionados (76,6 *versus* 55,1%, *P* = 0,035) en relación a aquellas con disección ganglionar más extensa (77,3 *versus* 66,7%, *P* = 0,23) [*Gynecol Oncol* 103:1095, 2006]. Sin embargo, el beneficio de la RT adyuvante en el

estudio del GOG fue restricto a las pacientes con ganglios linfáticos clínicamente comprometidos o en pacientes con > 1 ganglio linfático comprometido por el tumor [*Obstet Gynecol* 68:733, 1986]. Un estudio retrospectivo evaluó la función de la RT postoperatoria en 75 pacientes con comprometimiento intracapsular de sólo un ganglio linfático, descubierto en la disección ganglionar inguinofemoral. La tasa de supervivencia por causa específica de las 31 pacientes irradiadas postcirugía, en comparación con las 44 pacientes apenas observadas, fue del 69 *versus* 68% en 5 años (HR=1,02, IC de 95%: 0,42-2,47, *P* = 0,96), mostrando que solamente la observación es segura para las pacientes con comprometimiento de un ganglio linfático sin extravasamiento extracapsular [*Gynecol Oncol* 114:343,

2009]. También es importante mencionar que la RT profiláctica para la región inguinopélvica no sustituye la disección ganglionar clásica en pacientes sin comprometimiento clínico ganglionar. Un estudio aleatorizado del GOG, el cual incluyó 58 pacientes con enfermedad N0/1, comparó RT inguinopélvica *versus* linfadenectomía inguinopélvica, como modalidad de tratamiento primario para los ganglios linfáticos. El brazo quirúrgico presentó mejores tasas de control locorregional y supervivencia libre de enfermedad y global [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:389, 1992].

Estadio clínico II

Recomendación. En pacientes con enfermedad localmente avanzada y

ganglios linfáticos normales en los exámenes clínicos y de imágenes, recomendamos RT dirigida al tumor primario concomitante a la quimioterapia (QT) (**cisplatino**, 50 mg/m² IV; durante 3 h, y **5-FU**, 1.000 mg/m²/día, infusión continua por 4 días, iniciando en los D1 y D22 de la RT). En el caso que exista respuesta clínica, continuar el tratamiento con vulvectomía radical 4 a 8 semanas después, seguida de linfadenectomía inguinofemoral bilateral, en tiempos quirúrgicos diferentes. En el caso que existan ganglios linfáticos positivos descubiertos después de la linfadenectomía (microscópicamente positivos), recomendamos el tratamiento adyuvante con RT pélvica e inguinal. Recomendamos solamente observar en el caso que los ganglios linfáticos inguinales estén libres de

tumor.

Nota. El estudio prospectivo del GOG que incluyó 73 pacientes con tumores de vulva en estadios T3 y T4 mostró que la combinación de RT y QT, incluyendo **5-FU** y **cisplatino**, fue asociada a una tasa de respuestas patológicas completas del 46%, y sólo el 3% de las pacientes presentaron tumores irresecables después del término del tratamiento combinado. En el seguimiento mediano de 50 meses, el 55% de las pacientes permanecieron vivas y sin evidencia de la enfermedad [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:79, 1998]. La mortalidad y la morbilidad, particularmente mucocutánea, vascular e infecciosa, son altas; por lo tanto, la selección de pacientes es imperativa para una evolución más favorable [

Cancer 77:1472, 1996; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:335, 1998; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1007, 2000; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1235, 2000]. Otro estudio que incluyó 18 pacientes evaluó la función de la RT hiperfraccionada administrada durante la primera y última semana y RT convencional en las semanas restantes, asociada a la QT, incluyendo **5-FU** y **cisplatino**, seguido de cirugía para el tumor primario y ganglios linfáticos. Ese estudio informó tasas de respuesta completa y parcial del 72 y 28%, respectivamente, y solamente tres recurrencias en el seguimiento de 25 meses [*Gynecol Oncol* 99:640, 2005]. Un estudio retrospectivo mostró que la asociación de **5-FU** al **cisplatino** parece estar relacionada a tasas mayores de respuestas al compararla al **cisplatino** aislado [*Gynecol Oncol*

100:53, 2006]. La RT con intensidad modulada (IMRT) asociada a **5-FU** y **cisplatino** mostró tasas de respuesta patológica completa y parcial de 64 y 36%, respectivamente, en 14 pacientes con enfermedad en estadios II-IVA, las cuales fueron derivados a cirugía [*Gynecol Oncol* 109:291, 2008]. El verdadero impacto de esta estrategia, en el tratamiento del cáncer de vulva, aún precisa ser mejor definido. En el caso que las morbilidades asociadas o el bajo índice de desempeño sean una contraindicación relativa a la quimioradioterapia, considerar la RT como modalidad única. Los estudios retrospectivos revelaron control locorregional en el 86 y 25% de las pacientes con tumores T3 y T4, respectivamente, tratadas con RT aislada. Entretanto, sólo las pacientes con enfermedad T3 alcanzaron una

supervivencia libre de enfermedad en 5 años [*Cancer* 71: 3707, 1993; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:335,1998]. En pacientes con ganglios linfáticos inguinales comprometidos por el tumor, recomendamos el tratamiento adyuvante con RT inguinal y pélvica [*Obstet Gynecol* 68:733,1986]. En las pacientes con contraindicación al **cisplatino**, una alternativa es el esquema con **mitomicina C** y **5-FU**, el cual mostró resultados similares como estrategia neoadyuvante, combinado a la RT, en el tratamiento de la enfermedad avanzada [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1235,2000; *Cancer* 77:1472, 1996].

Estadios clínicos III e IVA

Recomendación. En pacientes con

ganglios linfáticos clínicamente comprometidos en los exámenes clínicos o de imágenes, recomendamos RT externa dirigida al tumor primario, a los ganglios linfáticos inguinofemorales y pélvicos bajos, concomitante a la QT con **cisplatino** y **5-FU** (como fue descrito anteriormente). En el caso que exista respuesta clínica, continuar con la vulvectomía radical, seguida de linfadenectomía inguinofemoral bilateral, en tiempos quirúrgicos diferentes.

Nota. Un estudio prospectivo que incluyó 46 pacientes con carcinoma de vulva y enfermedad ganglionar avanzada (>N2) evaluó la función de la RT concomitante a la QT con **cisplatino** y **5-FU**. Un total de 42 pacientes

recibieron el tratamiento planificado, y, de éstas, sólo 2 fueron consideradas irresecables. De esas pacientes, el 40% presentaron respuesta patológica completa ganglionar y 32% permanecieron vivas en el seguimiento mediano de 78 meses. En el período de 6 a 73 meses, después del término del tratamiento radioquimioterapéutico el 13% de las pacientes murieron, sin evidencia de enfermedad [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1007,2000]. Fueron reportados datos similares con la combinación de **mitomicina C** y **5-FU**. Un estudio prospectivo, el cual incluyó 24 pacientes con enfermedad localmente avanzada, evaluó la actividad del esquema concomitante de RT y QT con **mitomicina C**, 15 mg/m² IV *bolus*, y **5-FU**, 750 mg/m²/día IVIC, durante 5 días, iniciando en los D1 y D42 de la RT. La tasa de respuestas

objetivas fue del 91%, aunque asociadas a alta morbilidad y mortalidad postoperatoria (65 y 14%, respectivamente). Apenas el 32% de las pacientes presentaron recurrencias, después de un seguimiento mediano de 34 meses [*Cancer* 77:1472, 1996; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1235, 2000]. En el caso de existir contraindicación a la quimioradioterapia, considerar RT aislada. Las series retrospectivas revelaron tasas de control locorregional de hasta 40% para las pacientes con ganglios linfáticos inguinales unilaterales o bilaterales comprometidos, quienes fueron tratadas con RT aislada; aproximadamente el 30% de las pacientes con tumores en estadio N1 alcanzaron una supervivencia libre de enfermedad en 5 años. A pesar del control locorregional en la enfermedad

N2, ninguna paciente alcanzó la marca de 5 años libre de enfermedad.

Estadio clínico IVB

Recomendación. QT paliativa. Recomendamos como esquema quimioterapéutico **cisplatino** y **5-FU** (como fue descrito anteriormente). Otra opción incluye la utilización de **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, en los D8 y D15, cada 4 semanas.

Nota. No existe tratamiento quimioterapéutico estándar para los carcinomas avanzados de vulva, en virtud de la escasa cantidad de pacientes evaluadas, generalmente, de forma retrospectiva. El esquema de **cisplatino** y **5-FU**, a pesar de no haber sido estudiado formalmente de forma

prospectiva, contempla agentes muy conocidos y presenta una vasta literatura en tumores similares, como el del cuello uterino. El esquema de **bleomicina/CCNU/metotrexato** mostró una tasa de respuestas en aproximadamente el 50% y supervivencia del 30% en 1 año [*Gynecol Oncol* 81:348, 2001]. Sin embargo, ese esquema fue asociado a un alto índice de toxicidad hematológica y en algunos casos de toxicidad pulmonar grave por la **bleomicina**, y no recomendamos su uso. El uso de **paclitaxel** como monoterapia, 175 mg/m², cada 3 semanas, mostró una modesta actividad con una tasa de respuestas del 13,8% en 31 de las pacientes portadoras de CEC de vulva avanzado [*Ann Oncol* 20:1511, 2009].

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

Recurrencia local en área no irradiada

Recomendación. QT concomitante a la RT o RT aislada.

Nota. Es preferible la estrategia de radioquimioterapia, basada en series retrospectivas, en pacientes con buen índice de desempeño y en la ausencia de comorbilidades. Un estudio retrospectivo, el cual incluyó 7 pacientes con enfermedad recurrente, evaluó la actividad del esquema concomitante de QT con **mitomicina C**, 15 mg/m² IV *bolus*, en el D1, y **5-FU**, 750 mg/m²/día IVIC, durante 5 días,

iniciando en los D1 y D42 de la RT. Cuatro pacientes permanecieron libres de enfermedad, después de un seguimiento mediano de 38 meses, siendo que solamente una de las tres muertes fue debida a la progresión de la enfermedad [*Cancer* 77:1472, 1996]. En las pacientes con índice de desempeño limitado o comorbilidades que impongan un alto riesgo al tratamiento, se puede considerar la RT aislada. De acuerdo a un estudio retrospectivo, el cual incluyó 17 pacientes, ese tratamiento fue asociado a una supervivencia libre de enfermedad del 11% en 5 años [*Cancer* 71:3707, 1993].

Recurrencia local en el área irradiada

Recomendación. Exenteración pélvica.

Nota. A pesar de disponer de series pequeñas, se estima que aproximadamente el 20 al 40% de las pacientes con recurrencias locales no pasibles de RT definitiva adicional puedan beneficiarse de la exenteración pélvica [*Cancer* 70:2835, 1992; *Gynecol Oncol* 58:202, 1995]. La selección de las pacientes es muy importante, incluyendo una exhaustiva evaluación del riesgo quirúrgico y de la extensión de la enfermedad.

Cáncer Geniturinario

23 . Tumores de Células Germinales del Testículo

Actualizado el 13/09/09, después de ASCO 2009

Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C62

HISTOLOGÍA (OMS, 1994)

Seminoma. Típico (clásico), anaplásico y espermatocítico.

Tumores no seminomatosos. Carcinoma embrionario, coriocarcinoma, tumor del seno endodérmico, tumor germinal mixto

(contiene más de un tipo histológico - equivalente al teratocarcinoma), teratoma maduro, teratoma inmaduro con diferenciación maligna (sarcoma, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide etc.).

Neoplasia Germinal Intratubular (NIT).

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA (IGCCCG*, 1997)

Riesgo bajo

Seminoma. Cualquier gonadotrofina coriónica humana (hCG) o deshidrogenasa láctica (DHL); metástasis visceral no pulmonar ausente; cualquier sitio primario.

No seminoma. Alfafetoproteína (AFP) < 1.000 ng/mL; hCG < 5,000 mU/mL; DHL < 1,5 veces el límite superior; metástasis visceral no pulmonar ausente; sitio primario gonadal o retroperitoneal.

Riesgo intermedio

Seminoma. Cualquier hCG o DHL; metástasis visceral no pulmonar presente; cualquier sitio primario.

No seminoma. AFP de 1,000 a 10,000 ng/mL; hCG 5,000 a 50,000 mU/mL; DHL 1.5 a 10 veces el límite superior; metástasis visceral no pulmonar ausente; sitio primario gonadal o retroperitoneal.

Riesgo alto

Seminoma. No existe seminoma de riesgo alto.

No seminoma. AFP > 10,000 ng/mL; hCG > 50,000 mU/mL; DHL > 10 veces el límite superior; y/o metástasis visceral no pulmonar (hueso, hígado, cerebro, etc.) presente; y/o sitio primario en el mediastino.

* *International Germ Cell Cancer Collaborative Group Consensus* [*J Clin Oncol* 15:594, 1997].

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. La estadificación estándar incluye rayos X del tórax o

preferentemente tomografía computarizada (TC) del tórax, además de TC del abdomen y pelvis y marcadores tumorales (fracción beta-HCG, AFP y DHL).

Nota. Basados en grandes series de la literatura que muestran que la TC es superior a los rayos X del tórax, recomendamos que la TC del tórax sea realizada en el diagnóstico inicial y en la recurrencia [*Clin Radiol* 54:207, 1999]. Recomendamos TC o resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro y gammagrafía ósea sólo cuando son clínicamente indicadas. La RNM de cerebro es recomendable en las recurrencias de los coriocarcinomas, principalmente pulmonares, y en la búsqueda del sitio oculto de la enfermedad (pacientes con marcadores

elevados, pero sin sitio aparente de metástasis). El uso de tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) no es rutina en la estadificación inicial [*J Clin Oncol* 23: *abstr* 4504, 2005; *J Clin Oncol* 25:3090, 2007] aunque pueda ocasionalmente ser útil cuando los hallazgos tomográficos son dudosos [*Ann Oncol* 19:1619, 2008].

TRATAMIENTO DEL TUMOR NO SEMINOMATOSO

Estadio clínico I

Definición. Exámenes de imágenes normales y marcadores tumorales normales después de la orquiectomía.

Recomendación. Existen tres alternativas a considerar: linfadenectomía retroperitoneal, quimioterapia (QT) y observación vigilante. Esas conductas dependerán básicamente de dos criterios anatomopatológicos: invasión vascular y cantidad de carcinoma embrionario presente en el tumor primario.

Nota. El grupo de la Universidad de Indiana realizó un estudio retrospectivo sobre la incidencia de ganglios linfáticos afectados en función de la presencia o no de invasión vascular y de la cantidad de carcinoma embrionario [*J Clin Oncol* 18:358, 2000]. En ese estudio se definió el predominio del carcinoma embrionario cuando ese tipo histológico muestra una cantidad

mayor que los otros tipos histológicos aisladamente [*J Clin Oncol* 18:358, 2000]. En función de esos dos criterios, se pueden definir las siguientes conductas:

Ausencia de invasión vascular y no predominio de carcinoma embrionario

Recomendación. Observación vigilante (debido a la probabilidad de ganglios linfáticos positivos de solamente 16%).

Nota. La base de datos de Indiana mostró que el riesgo de metástasis ganglionares en este grupo de pacientes fue del 16%. Por lo tanto, recomendamos apenas seguimiento

para esos pacientes [*J Clin Oncol* 18:358, 2000].

Seguimiento. Recomendamos una visita médica cada 2 meses con examen físico, rayos X del tórax y marcadores en los 2 primeros años, y cada 3 meses en el tercer año. En el cuarto y quinto año, el seguimiento puede ser semestral. Recomendamos también TC abdominal cada 4 meses en los 2 primeros años y cada 6 meses del tercer al quinto año. El seguimiento es variable de acuerdo con la institución.

Presencia de uno o dos factores de riesgo (invasión vascular o predominio de carcinoma embrionario)

Recomendación. **BEP** por 1 ciclo. Ver *Esquema de QT*, al final de este capítulo. La observación vigilante también representa una opción sólida en pacientes altamente confiables.

Nota. La probabilidad de ganglios linfáticos positivos en pacientes con un factor de riesgo es del 30%, elevándose para 62% cuando ambos están presentes [*N Engl J Med* 337:242, 1997]. La recomendación de 1 ciclo de **BEP** adyuvante se basa en un estudio aleatorizado, el cual incluyó 382 pacientes (41% con presencia de invasión vascular), que comparó linfadenectomía profiláctica (tipo *nerve-sparing*) *versus* **BEP** adyuvante por solamente 1 ciclo. En un seguimiento mediano de 4,7 años, la supervivencia libre de recurrencia fue

superior en el brazo de **BEP** (99,4 *versus* 91,8%; *P* = 0,001). Cabe recordar, sin embargo, que la toxicidad tardía de **BEP** (cardiovascular, metabólica y cognitiva), aunque sea solamente por 1 ciclo, aún no es muy conocida [*J Clin Oncol* 26:2966, 2008]. Como el estudio incluyó pacientes con variables de riesgos de recurrencia, existe la preocupación sobre si sólo 1 ciclo de **BEP** es suficiente para aquellos pacientes con los dos factores de riesgo. Basados en eso, recomendamos 2 ciclos de **BEP** para pacientes con invasión vascular y predominio de carcinoma embrionario.

Seguimento. Igual al descrito anteriormente.

Consejo. Recordar que, en hasta 40%

de los pacientes, ocurre sub-estadificación por métodos de imágenes. Si los marcadores iniciales son elevados, aunque estén disminuyendo adecuadamente después de la orquiectomía, se debe aguardar hasta que se normalicen (vida media de la beta-HCG: 18 a 24 horas; vida media de AFP: 5 días), debido a que aún pueden alcanzar la meseta, manteniéndose superior a lo normal. En esos casos, o cuando los marcadores comienzan a elevarse por encima de los valores de la normalidad, clasificamos a esos pacientes con enfermedad en estadio IS, es decir, estadio I metastásico, y recomendamos tratamiento quimioterapéutico. Esos pacientes deberán ser tratados como en el grupo de bajo riesgo con 3 ciclos de **BEP** o 4 ciclos de **EP**. La disección ganglionar no debe ser efectuada en

este escenario, debido a que en la gran mayoría de las veces la enfermedad no está restricta a los ganglios linfáticos retroperitoneales [*J Urol* 152:111, 1994].

Estadio patológico I (marcadores tumorales normales)

Definición. Pacientes en estadio clínico I, en los cuales la linfadenectomía muestra ausencia de metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales.

Recomendación. Solamente seguimiento.

Nota. En esos casos, la

linfadenectomía es considerada curativa y no se procede a ningún tratamiento adyuvante, sólo al seguimiento por un período de 5 años, a similitud del grupo de pacientes en las dos situaciones previas, pero sin la realización periódica de la TC abdominal.

Estadio clínico II

Definición. Presencia de imágenes sugestivas de linfadenopatía (LN > 1 cm) retroperitoneal en la TC abdominal.

Con ganglio linfático retroperitoneal único ≤ 2 cm (marcadores tumorales normales)

Recomendación. Linfadenectomía retroperitoneal.

Nota. En los casos en que el tumor primario presente un alto componente de teratoma maduro, los marcadores sean normales luego de la orquiectomía, y existan ganglios linfáticos aislados entre 1 a 2 cm, la linfadenectomía retroperitoneal se debe considerar como primera opción.

Consejo. Los pacientes con dolor lumbar, atribuido al comprometimiento ganglionar, en general, presentan comprometimiento del músculo psoas. En este caso, debido a la dificultad potencial en la calidad y radicalidad quirúrgicas, se recomienda QT en vez de linfadenectomía.

Ganglios linfáticos retroperitoneales > 2 cm o marcadores elevados y riesgo bajo según IGCCCG (85% de los casos)

Recomendación. QT primaria (**BEP** x 3 o **EP** x 4).

Nota. Una serie del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) mostró que la elevación de los marcadores, inclusive con enfermedad retroperitoneal de volumen bajo, es un factor predictivo de recurrencia sistémica (4 recurrencias entre 5 con marcadores altos *versus* 7 entre 45 con marcadores normales) [*J Clin Oncol* 19:2020, 2001]. Aunque **EP** x 4 es utilizado como primera opción en algunas instituciones en pacientes de

riesgo bajo, la mayor parte de los centros aún recomiendan **BEP** x 3. Esa recomendación se basa en un estudio francés de fase III, el cual comparó **BEP** x 3 con **EP** x 4. En ese estudio, 257 pacientes fueron evaluados para el análisis. Con un seguimiento mediano de 53 meses, no se observó diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de eventos o supervivencia global (SG). Sin embargo, tanto la supervivencia libre de eventos como la SG fueron numéricamente favorables al **BEP** x 3: la supervivencia libre de eventos en 4 años fue de 91 *versus* 86% (P = 0,135) y la incidencia de muerte fue de 5 *versus* 12 (P = 0,096) [*Ann Oncol* 18:917, 2007]. Si existiera sospecha de enfermedad residual después de la QT, en general con ganglios linfáticos mayores de 1 cm, se procede a la linfadenectomía

retroperitoneal bilateral, debido al riesgo de enfermedad de ganglios linfáticos en las cadenas contralaterales [*J Clin Oncol* 25:4365, 2007]. El examen de PET-TC no se mostró útil como herramienta para predecir la histología de masa residual después de la QT, incluyendo fibrosis, teratoma y enfermedad residual [*J Clin Oncol* 26:5930, 2008]. En pacientes sometidos a la disección ganglionar y en los cuales se identifican células malignas viables en el espécimen resecado, es tradicionalmente indicado el tratamiento adicional con 2 ciclos de QT. En cuanto al riesgo de recurrencia después de la cirugía, un importante estudio retrospectivo internacional con 238 pacientes determinó 3 factores de riesgo para la recurrencia después de la QT seguida de disección ganglionar: resección incompleta > 10% de células

malignas viables en la muestra, y riesgo intermedio o alto de acuerdo a IGCCCG en la evaluación inicial [*J Clin Oncol* 19:2647, 2001]. Esos parámetros fueron recientemente validados por otra serie internacional con 61 pacientes [*Ann Oncol* 19:259, 2008]. En ambas series, la presencia de dos o tres de esos factores adversos aumentó el riesgo de recurrencia (del orden del 60%), y recomendamos en esos casos QT postoperatoria, pudiendo ser el mismo esquema utilizado anteriormente, excluyendo la **bleomicina** u otro esquema basado en **cisplatino**, como **TIP**. En nuestro servicio, en los pacientes con dos o tres factores de riesgo recomendamos (inclusive en la ausencia de datos) el uso del esquema **TIP** por 2 a 4 ciclos en lugar de **EP**. En el grupo con sólo un factor de riesgo (76% de los pacientes

permanecieron libre de progresión en 5 años) pueden discutirse dos opciones: 2 ciclos adicionales de **EP** o **TIP** u observación monitoreada. En el grupo sin ningún factor de riesgo, aproximadamente 90% de los pacientes permanecieron libres de progresión en 5 años, independientemente de recibir o no la QT después de la resección; en estos casos, recomendamos solamente la observación vigilante [*J Clin Oncol* 19:2647, 2001]. Del mismo modo, en aquellos pacientes con respuesta patológica completa de la enfermedad después de QT (incluyendo fibrosis y/o teratoma maduro), recomendamos sólo observación vigilante.

Consejo. De acuerdo con el Consenso Europeo de 2004, los pacientes con ganglios linfáticos entre 1 y 2 cm y sin

elevación de marcadores, constituyen un dilema diagnóstico y terapéutico en la medida en que pueden representar sólo alteraciones inflamatorias postorquiectomía. En esos casos, se recomienda repetir la TC después de 6 semanas. Si existe crecimiento de los ganglios linfáticos, el paciente deberá ser tratado; si existe regresión, probablemente no se trata de metástasis de ganglios linfáticos, y el paciente debe ser solamente seguido [*Ann Oncol* 15:1377, 2004].

Estadio patológico II

Definición. Pacientes en estadio clínico I ó II en los cuales la linfadenectomía muestra presencia de metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales.

Recomendación. QT adyuvante con **BEP** × 2 u observación vigilante.

Nota. El riesgo de recurrencia depende del número de ganglios linfáticos positivos y del tamaño del mayor ganglio linfático. En pacientes con ganglios linfáticos < 2 cm y ≤ 5 ganglios linfáticos positivos y sin invasión extracapsular, el riesgo de recurrencia es menor de 35%. Esos pacientes pueden considerarse para observación. Paciente con cualquiera de uno de los dos factores de riesgo tiene alta probabilidad de presentar recurrencias, y, por lo tanto, recomendamos QT adyuvante por 2 ciclos [*N Engl J Med* 337:242, 1997].

Seguimiento. Igual al descrito anteriormente. Se puede prescindir de

la TC abdominal de rutina en los pacientes sometidos a la linfadenectomía retroperitoneal.

Estadio clínico III

Definición. Presencia de metástasis en ganglios linfáticos no regionales (mediastino, supraclavicular) o viscerales (pulmón, hueso, hígado y cerebro).

Recomendación. El tratamiento depende de la clasificación pronóstica del IGCCCG. **Pacientes con riesgo bajo: BEP** x 3 (primera opción) o **EP** x 4 (segunda opción). **Pacientes con riesgo intermedio o alto: BEP** x 4. En pacientes que no toleran ninguna reducción de capacidad pulmonar (por ejemplo, atletas), o que

presenten tumor germinal no seminomatoso primario de mediastino, recomendamos 4 ciclos de **VIP** (con uso de **G-CSF** profiláctico) (ver *Esquemas de QT*, al final del capítulo). Como en los casos anteriores, después del término de la QT, si existe imagen radiológica residual, se recomienda cirugía. En caso que la patología revele enfermedad residual en actividad, recomendamos 2 a 4 ciclos adicionales de **EP** (sin **bleomicina**) o **TIP** (recomendamos ese esquema, a pesar de la falta de datos), excepto en aquellos pacientes inicialmente clasificados como de riesgo bajo, con < 10% de células viables en la masa residual y que tuvieron resección completa de su tumor o en aquellos que presentan solamente uno de esos factores de riesgo adverso. En esos

casos, recomendamos sólo observación después de la cirugía.

Nota. En los pacientes con riesgo intermedio o alto, el tratamiento incluye necesariamente 4 ciclos de **BEP**. A pesar de mayor mielotoxicidad, el esquema **VIP** x 4 (**etopósido**, **ifosfamida** y **cisplatino**) presenta la misma eficacia que **BEP** x 4 como primera línea en los pacientes con enfermedad del grupo de mal pronóstico. Entretanto, éste está desprovisto de toxicidad pulmonar y representa una opción sólida en pacientes que no pueden tener ninguna reducción de capacidad pulmonar o en aquellos candidatos a complejas cirugías después de la QT, en particular toracotomías [*J Clin Oncol* 16:1287, 1998; *Cancer* 97:1869, 2003]. Debido a

la mayor incidencia de mielosupresión con **VIP** al compararla con **BEP**, recomendamos el uso de soporte con **G-CSF**. El uso de QT en dosis altas en el tercer y cuarto ciclo de tratamiento de la enfermedad de riesgo intermedio y alto no mostró superioridad al compararla a 4 ciclos de **BEP** (tratamiento estándar) [*J Clin Oncol* 25:247, 2007]. El uso de **carboplatino**, en vez de **cisplatino**, está contraindicado en los casos de tumor germinal no semimatoso, ya que compromete la supervivencia de los pacientes. Eso vale tanto para **BEP** [*J Clin Oncol* 15:1844, 1977] como para **EP** [*J Clin Oncol* 11:598, 1993] (ver *esquemas alternativos para pacientes con disfunción renal*). Cuando existe enfermedad residual en el abdomen y en el tórax, el grupo del MSKCC recomienda que la resección deba

ocurrir primero en el abdomen, y después en el tórax. Si existe necrosis/fibrosis en la evaluación anatomopatológica del abdomen, la concordancia histológica de la lesión torácica varía entre 73 y 90% y, en esos casos, se puede considerar observación monitoreada [*J Urol* 158:474, 1997; *J Thorac Cardiovasc Surg* 137:448, 2009]. En relación al grado de concordancia intraaórtica, un estudio francés con 71 pacientes con enfermedad concomitante en el abdomen y tórax mostró, en pacientes con nódulos pulmonares bilaterales, concordancia entre los dos pulmones del 95%. Por lo tanto, cuando se explora sólo un lado y se encuentran nódulos neocróticos, recomendamos solamente observación del hemitorax contralareal. De la misma forma, cuando se encuentra un teratoma maduro y/o tumor viable de

un lado u otro lado deberá ser necesariamente operado [*J Thorac Cardiovasc Surg* 137:448, 2009]. El grado de agresividad quirúrgica de la resección de otras masas residuales, cuando la patología revela teratoma en el primer espécimen operado (ganglios linfáticos o lesiones pulmonares), debe mantenerse siguiendo los principios similares a los aplicados a la resección de tumor viable. Un estudio con 210 pacientes mostró que, después de la QT, ocurre teratoma en los productos de disección de la masa residual en hasta el 40% de los pacientes [*J Clin Oncol* 25:1033, 2007]. En esa serie, la tasa de recurrencias fue del 20% en 10 años, siendo que el tamaño de la masa residual fue el aspecto más predictivo de recurrencia. Cabe destacar también que el 33% de esos pacientes que tuvieron recurrencia presentaron

nuevamente teratoma (17% con teratoma asociado a una transformación maligna) y 50% presentaron elementos de tumor germinal en actividad [*J Clin Oncol* 25:1033, 2007]. En los tumores primarios de mediastino, en los cuales se planifica la resección de masa residual después de la QT, recomendamos el uso de esquemas que no contengan **bleomicina**, por ejemplo, **VIP**. Esa posición de nuestro grupo se basa en la mayor serie de la literatura que incluyó 158 pacientes con tumores germinales no seminomatosos primarios de mediastino que se sometieron a la resección de masa residual después de la QT. La tasa de mortalidad postoperatoria fue del 6%, siendo que de los 10 pacientes fallecidos, 9 murieron por insuficiencia respiratoria. La tasa de complicaciones

postoperatoria fue del 18%, un tercio debido a insuficiencia respiratoria. Entretanto, ninguno de los 17 pacientes recientemente incluidos en esa serie y que no recibieron **bleomicina** presentó complicaciones pulmonares [*Ann Thorac Surg* 85:371, 2008]. La elevación de los marcadores durante o después de la QT significa enfermedad resistente. Esa es una situación grave y demanda la utilización de QT de rescate. Si existe respuesta favorable con QT de rescate después de 2 ciclos, esos pacientes pueden continuar con 2 ciclos adicionales de rescate o considerarse candidatos a QT en dosis altas y rescate de células madre periféricas, con probabilidad entre 25 y 52% de supervivencia a largo plazo [*J Clin Oncol* 19:81, 2001; *Bone Marrow Transplant* 21:569, 1998]. Por lo tanto, como regla general en los tumores

primarios de testículo y retroperitoneo, la resección de la masa residual debe realizarse sólo si los marcadores estuvieran normales. Una importante excepción a esa recomendación se aplica a los tumores germinales primarios de mediastino. En esos casos, recomendamos resección del tumor inclusive con marcadores elevados, ya que aproximadamente 20% de los pacientes pueden ser curados con ese procedimiento [*J Clin Oncol* 19:682, 2001; *Ann Thorac Surg* 85:371, 2008].

Consejo. Debemos siempre preocuparnos con los pacientes que recibieron **bleomicina** y que posteriormente deben realizar una cirugía de resección de la masa residual. La recomendación es mantener, en cuanto sea posible, la

FiO2 en 21% y que no se proceda a maniobras de hiperhidratación innecesarias, para disminuir el riesgo de toxicidad pulmonar por **bleomicina** [*Semin Oncol* 6:121, 1979]. Se deben proteger a los pacientes contra el síndrome de lisis tumoral cuando la carga tumoral es muy grande, principalmente cuando el tumor presente predominio de carcinoma embrionario o coriocarcinoma. Recomendamos hidratación agresiva y uso de **alopurinol**, 300 mg vía oral (VO)/día, iniciando 2 a 3 días previos a la QT y continuando durante las 2 ó 3 primeras semanas de tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento, debemos informar al paciente los riesgos de infertilidad y aconsejar la conservación de semen (de ser posible, dos muestras) [*Semin Oncol* 25:224, 1998; *Int J Cancer* 83:864, 1999]. Los

pacientes que sobreviven al cáncer germinal muestran tener un aumento moderado del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria en edad más joven. Los oncólogos deben estar concientes de esa situación y recomendar que tales pacientes reciban orientación firme respecto a los hábitos de vida para la protección cardiovascular [*J Clin Oncol* 24:467, 2006].

Seguimiento. Similar al del estadio II.

Tratamiento de la recurrencia tumoral

Tumor primario de testículo que entró en remisión con el esquema de BEP

Recomendación. 4 ciclos de **TIP**. Alternativamente, en caso que el paciente presente una respuesta incompleta de los marcadores con **TIP** , recomendamos QT en altas dosis con **carboplatino** y **etopósido** con transplantes de células madre (ver *Esquemas de QT*, al final del capítulo).

Nota. Aunque el esquema **TIP** [*J Clin Oncol* 18:2413, 2000] no fue comparado directamente al **VeIP** [*J Clin Oncol* 16:2500, 1998] en el rescate, los resultados del MSKCC son alentadores en ese grupo de pacientes seleccionados, y recomendamos el esquema **TIP** como primera línea de rescate [*J Clin Oncol* 23:6549, 2005; *Br J Cancer* 93:178, 2005]. Para los pacientes que presentan una excelente respuesta después de los 2 primeros

ciclos de **TIP**, proponemos 2 ciclos adicionales de la misma QT. En caso contrario, continuamos con 2 ciclos de QT en altas dosis con **carboplatino** y **etopósido** y transplante de células madre después de los 2 primeros ciclos de la QT de rescate. La QT en altas dosis en la enfermedad recurrente, a pesar de no estar aún totalmente definida, está indicada a los pacientes que presentaron recurrencia después de **TIP** x 4 o que se mostraron parcialmente resistentes durante el rescate [*J Clin Oncol* 18:3346, 2000]. Para el transplante, es necesario que los pacientes tengan un catéter de aféresis colocado, para que las células madre puedan recolectarse luego del segundo ciclo.

Consejo. Planee la colocación de

catéter de aféresis al inicio del rescate para la recolección de células madre.

Tumor refractario o respuesta incompleta al esquema de BEP o más de un régimen de quimioterapia de segunda línea (excluyendo al tumor germinal primario del mediastino)

Recomendación. No existe un abordaje estándar. Recomendamos un rescate inicial con esquema **TIP** por 2 ciclos (en caso de no haber utilizado previamente taxanos) o **VeIP** por 2 ciclos (en caso de uso previo de taxanos), seguido de QT en altas dosis basada en **carboplatino** y **etopósido** por 2 ciclos.

Nota. Esta es una situación rara y muy grave, en la cual el uso de QT de rescate basada en **cisplatino**, en dosis convencionales, presenta un índice de supervivencia libre de enfermedad < 10% [*Cancer* 67:1305, 1991; *J Clin Oncol* 12:1390, 1994]. Las series modernas que utilizan QT en altas dosis con rescate de células madre periféricas reportan una supervivencia libre de enfermedad en 2 años que varía entre 25 y 32% [*J Clin Oncol* 19:81, 2001; *J Clin Oncol* 21:4100, 2003]. La utilización de múltiples ciclos de QT en altas dosis en vez de 1 ciclo muestra tener mejores resultados [*J Clin Oncol* 25:2778, 2007]. El uso de esta estrategia en pacientes que tuvieron recurrencia después del tumor primario de mediastino es desalentadora y sin potencial curativo [*J Clin Oncol* 21:4100, 2003]. En pacientes con enfermedad

absolutamente refractaria al **cisplatino** , el esquema **TIP** indujo una respuesta en el 22% de los casos. Además, a pesar de ese grupo tener pronóstico particularmente malo, el tratamiento con QT en altas dosis condujo a la cura de una pequeña porción de esos pacientes [*J Clin Oncol* 19:81, 2001]. La Universidad de Indiana reportó 50% de supervivencia libre de enfermedad en 40 pacientes con tumores considerados refractarios al **cisplatino**, tratados con 2 ciclos de QT en dosis altas, conteniendo **carboplatino** y **etopósido** [*N Engl J Med* 357:340, 2007]. Como en el tratamiento de la enfermedad inicial, se debe proceder a la resección de masas residuales después de la QT, principalmente en los casos en que existió remisión de los marcadores. No existió beneficio al administrar QT adicional en el caso de

células tumorales viables remanentes en el espécimen operado, después de QT de rescate. En general, no se indica resección quirúrgica cuando existe elevación de marcadores. Sin embargo, existen relatos de curación en hasta 20% de los pacientes operados en esa situación. En caso de falla de la QT, los pacientes con masa residual solitaria y sólo AFP elevada muestran ser los mejores candidatos para ese tipo de abordaje [*J Clin Oncol* 11:324, 1993; *Urology* 43:74, 1994]. En ese sentido, es particular interés la experiencia de la Universidad de Indiana, relativa al valor de la resección de metástasis intratorácicas como tratamiento de rescate en pacientes con enfermedad refractaria a la QT. Entre 134 pacientes (de los cuales el 54% presentaron marcadores elevados por causa quirúrgica), 55 (41%) estaban vivos y

bien con un seguimiento mediano de 49 meses después de la resección quirúrgica [*J Thorac Cardiovasc Surg* 130:408, 2005]. Los factores predictivos de peor supervivencia fueron la edad avanzada, comprometimiento pulmonar (*versus* mediastinal), beta-HCG ≥ 1,000 ng/mL y > 4 metástasis. Los pacientes con enfermedad refractaria primaria no parecen ser buenos candidatos a la cirugía después de la falla de la QT de rescate [*Cancer* 70:2354, 1992].

Situaciones Especiales

Crecimiento de masa tumoral con reducción de marcadores

Si los marcadores disminuyeron, pero existe señales de crecimiento tumoral, se trata probablemente de un teratoma

maduro presente en las masas residuales. Se debe proceder a la resección después del término de la QT [*Eur J Cancer* 36:1389, 2000].

Aparecimiento de nódulos pulmonares en la vigencia de remisión de la enfermedad

En esos casos, se debe considerar la posibilidad de toxicidad pulmonar por la **bleomicina**. Habitualmente, esos nódulos son subpleurales y aparecen al final de la QT en la vigencia de los marcadores normales [*Radiology* 156:155, 1985]. Cuando aparecen esos nódulos en un contexto de remisión completa, se recomienda solamente observación. Se debe siempre analizar caso a caso para que no sean ignoradas las posibles infecciones oportunistas [*J*

Clin Oncol 10:1375, 1992].

Persistencia de beta-HCG o AFP discretamente elevadas después del tratamiento

Pequeña elevación de la beta-HCG. En esos casos, siempre se debe sospechar de estado hipogonádico. Los pacientes deberán recibir una inyección de **testosterona**, 50 mg IM, y realizar la medida de la usu después de un período de 1 a 2 semanas. De existir normalización del marcador, eso indica una reacción cruzada con la hormona luteinizante, que se elevó debido a la reducción de los niveles de testosterona. En caso contrario, la persistencia de los niveles elevados de beta-HCG deberá necesariamente representar

enfermedad residual refractaria [*J Urol* 122:126, 1979; *Cancer* 60:2489, 1987]. Una excepción importante son los pacientes con beta-HCG pretratamiento mayores de 50,000 mU/mL, que pueden llevar más tiempo para la normalización del marcador y sólo deben tratarse con QT de rescate en el caso de elevación evidente del marcador o presencia de enfermedad clínica [*J Clin Oncol* 16:1294, 1998].

Pequeña elevación de AFP. La pequeña elevación de AFP (en general < 150 ng/mL) después de la QT también puede ocurrir como consecuencia de la lesión de hígado por los medicamentos oncológicos, alcohol, *cannabis sativa* y anestésicos, y no implica necesariamente cáncer persistente [*Cancer* 72:2491, 1993].

Recomendamos en estos casos seguimiento cercano, iniciando con QT de rescate, en caso que exista elevación evidente del marcador o presencia de enfermedad clínica.

Recurrencia después de 2 años luego de la quimioterapia en los tumores no seminomatosos

En general, cuando la enfermedad recurre, eso ocurre en los 2 primeros años. Sólo 2 a 3% de las recurrencias ocurren después de 2 años y se trata de una enfermedad con mayor resistencia a la QT [*J Clin Oncol* 13:1170, 1995]. Recomendamos en esos casos el uso de QT de “rescate” tipo **TIP**. En pacientes con respuesta clínica, recomendamos 2 ciclos adicionales de **TIP**. Esa recomendación se basa en la

experiencia del MSKCC, que mostró respuestas completas duraderas en 7 de 14 pacientes (casi todos previamente tratados con un esquema basado en **cisplatino**) que presentaron recurrencia tardía y tratados con esquema **TIP** [*J Clin Oncol* 23:6999, 2005]. Es importante destacar que, aunque no exista reducción de los marcadores, los pacientes que presentan enfermedad potencialmente resecable deben ser siempre sometidos a resección quirúrgica, debido a que esa es la modalidad de tratamiento más importante en esos casos [*J Clin Oncol* 13:1170, 1995].

Violación testicular

La orquiectomía inguinal representa la conducta estándar en el diagnóstico y

en control del tumor primario del testículo. Los pacientes sometidos a una violación vía escrotal presentan un riesgo mayor de recurrencia local (2,9% en un metaanálisis con 206 casos *versus* 0,4% para orquiectomía inguinal alta). Entretanto, tales pacientes no muestran beneficiarse del tratamiento quirúrgico más agresivo, como la hemiescrotectomía o radioterapia (RT) adyuvante, y deben solamente ser acompañados [*J Urol* 153:981, 1995].

Transformación maligna en el tumor residual después de la quimioterapia

Esa es una situación rara y con pocos reportes en la literatura. Un registro retrospectivo con un total de 12 pacientes del MSKCC (una de las

mayores series de la literatura) recomienda el uso de regímenes de QT adyuvante (con esquema específico para el tipo histológico), cuando la masa residual está representada predominantemente por sólo un tipo histológico. Debemos mencionar que, en esta casuística, las mejores supervivencias ocurrieron cuando el tipo histológico fue el rabdomiosarcoma indiferenciado o tumor neuroendocrino primitivo (PNET). Cualquier otro tipo histológico epitelial, sarcomatoso o mielopoyético, presentaron una peor respuesta a la QT adyuvante, además de una peor supervivencia [*J Clin Oncol* 21:4285, 2003].

Metástasis cerebral

El manejo de pacientes con

metástasis cerebral depende del tipo de presentación clínica, que puede ser dividida en 3 grupos: pacientes con metástasis cerebrales al diagnóstico (grupo A), pacientes que presentan recurrencia en el cerebro sin evidencia de recurrencia sistémica (grupo B), y pacientes que presentan recurrencia tanto en el cerebro como sistémica (grupo C). Los pacientes de los grupos A y B tienen el mejor pronóstico, con una probabilidad de cura del orden de 30 a 70%. Los pacientes del grup C tienen el pero pronóstico, con una tasa de cura, en general, menor de 25% [*Expert Rev Anticancer Ther* 7:1567, 2007]. En los pacientes del grupo A, recomendamos como modalidad inicial QT solamente. Si el paciente alcanza respuesta completa (RC) en el cerebro, recomendamos seguimiento de cerca con RNM de cerebro cada 4 a 6

semanas. En el caso que exista enfermedad residual con pocas lesiones, considerar radiocirugía o, en caso de múltiples lesiones, RT para el cerebro total. El uso de QT aislada puede curar a los pacientes con metástasis cerebrales inclusive sin el uso de RT para el cerebro total. Por ejemplo, en una serie reciente, 4 de 10 pacientes fueron curados con QT aislada [*J Neurooncol* 90:335, 2008]. Intentamos evitar RT para el cerebro total en esos pacientes por causa de los efectos deletéreos tardíos [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1361, 2008]. Para los pacientes del grupo B y con pocas metástasis, recomendamos cirugía o radiocirugía, sin embargo, en caso de múltiples metástasis, recomendamos RT para el cerebro total. Para pacientes del grupo C, recomendamos iniciar con QT, reservando, cuando la enfermedad

del sistema nervioso central residual es representada por pocas lesiones, el uso de radiocirugía o cirugía, y, en caso de múltiples lesiones, la RT para el cerebro total.

SEMINOMA

Estadio clínico I

Definición. Exámenes de imágenes y marcadores tumorales normales después de la orquiectomía.

Recomendación. **Carboplatino**, AUC 7 (según la depuración de creatinina de 12 ó 24 horas), por 1 a 2 ciclos, cada 3 semanas, o RT paraaórtica, 20 Gy, u observación vigilante. Para aquellos individuos con

T < 4 cm y sin invasión de *rete testis*, recomendamos, si el paciente es adherente, la observación vigilante. Para pacientes con tumores > 4 cm o con invasión de *rete testis* o ambos, recomendamos QT adyuvante con **carboplatino** como primera opción o alternativamente RT paraaórtica 20 Gy.

Nota. En relación al riesgo de recurrencia, un estudio prospectivo reciente mostró, en un análisis multivariante, que el tumor > 4 cm e invasión de *rete testis* son factores de riesgo para recurrencia. En ese estudio, los individuos con ningún o sólo uno de esos factores presentaron riesgo de recurrencia de 12 a 15%. Los pacientes con los dos factores presentes presentaron 30% de recurrencia [*J Clin*

Oncol 20:4448, 2002]. La recomendación del uso de 1 ciclo de **carboplatino** en la adyuvancia se basa en un estudio europeo de fase III con 1,477 pacientes con seminoma en estadio clínico I, los cuales fueron aleatorizados para un tratamiento adyuvante con RT o **carboplatino**, AUC de 7, como agente único y por sólo 1 ciclo [*Lancet* 366:293, 2005]. En una actualización reciente, posterior al seguimiento mediano de 6,5 años, la supervivencia libre de enfermedad en 5 años fue de 96 *versus* 94,7%, respectivamente. Sin embargo, el brazo de la RT presentó un aumento de la incidencia de tumores secundarios (1,7 *versus* 0,3% *P* = 0,03). El soporte adicional para el uso de **carboplatino** en la adyuvancia proviene de un estudio prospectivo con 314 pacientes que evaluó la función del **carboplatino**

, AUC 7, por 2 ciclos, en pacientes con uno o dos factores de riesgo (68,2%). En ese estudio, los pacientes sin ningún factor de riesgo fueron solamente observados. La tasa de supervivencia libre de recurrencia en 5 años en pacientes sin factores de riesgo (y solamente observados) y aquellos con uno o dos factores de riesgo (tratados con **carboplatino**) fue del 93,4 y 96,2%, respectivamente [*J Clin Oncol* 23:8717, 2005]. Estos resultados alentadores para la población de riesgo alto para recurrencias colocan 2 ciclos de **carboplatino** como una opción a ser fuertemente considerada. Actualmente cuando la opción es por RT profiláctica, se recomienda tratar solamente la región paraaórtica en dosis de 20 Gy en 10 fracciones, excepto en tumores T4 y violación escrotal, cuando se hace necesario el

tratamiento de las cadenas pélvicas ipsilaterales [*J Clin Oncol* 17:1146, 1999; *J Clin Oncol* 23:1200, 2005]. La opción de observación vigilante en pacientes en estadio clínico I está amparada por la experiencia de los últimos 20 años del *Princess Margareth Hospital* de Toronto, la cual no mostró diferencia entre tratar o sólo observar a los pacientes en el estadio clínico I, evitándose, con éxito, cualquier tratamiento (RT o QT) en el 85% de los casos [*J Clin Oncol* 23:*abstr* 4520, 2005].

Seguimiento. Para los pacientes en los que se optó por la observación vigilante o QT, se deben adicionar estudios con TC abdominal y pélvica cada 4 meses, por 3 años, cada 6 meses, en el cuarto y quinto año, y

anualmente a partir del sexto año. No está indicada la TC abdominal para los pacientes que recibieron RT adyuvante.

Consejo. Los pacientes con diagnóstico histopatológico de seminoma, pero con elevación de AFP, deben ser tratados como tumor germinal no seminomatoso. El seminoma espermatocítico casi nunca produce metástasis y, por lo tanto, no necesita RT o QT adyuvante, solamente seguimiento.

Estadio clínico II

Definición. Presencia de imágenes sugestivas de linfadenopatía (LN > 1 cm) retroperitoneal en la TC abdominal.

Metástasis de ganglios linfáticos ≤ 5 cm en su diámetro transversal máximo (IIA y IIB)

Recomendación. RT tipo *dog-leg*. Los pacientes con "riñón en herradura" u otra contraindicación a la RT deben ser tratados con QT (**BEP** x 3 o **EP** x 4).

Nota. Solamente está indicada RT tipo *dog-leg* (región paraaórtica y pélvica) [*J Clin Oncol* 16:290, 1998; *J Clin Oncol* 21:1101, 2003]. Otra opción a considerar el **BEP** x 3 o **EP** x 4. Esa recomendación se basa en un estudio prospectivo observacional que incluyó 72 pacientes con seminoma en estadio II (IIA, n=18 y IIB, n=54) tratados con **BEP** x 3 o **EP** x 4 que mostró RC de 83% y tasas de supervivencia libre de

progresión y SG en 5 años de 90 y 95%, respectivamente [*J Clin Oncol* 26:5416, 2008].

Seguimiento. Igual al descrito para el estadio I. En caso de masa residual, recomendamos PET-TC periódicamente (cada 3 meses) hasta tener mayor seguridad sobre si este hallazgo representa fibrosis o tumor viable.

Metástasis ganglionares > 5 cm en su diámetro transversal máximo (IIC)

Recomendación. QT con **BEP** x 3 o **EP** x 4.

Nota. El tratamiento con RT en pacientes con metástasis ganglionares

> 5 cm muestra recurrencia en hasta 50% de los casos. Por lo tanto, en esos casos se recomienda QT. Cuando existe masa residual, la conducta es controvertida, debido a que ese tipo de cirugías trae grandes riesgos de complicaciones si es realizada por cirujanos inexpertos. De acuerdo con la experiencia del MSKCC, cuando la enfermedad residual es mayor de 3 cm, debe explorarse y resecarse quirúrgicamente, y cuando es menor a 3 cm, observarse vigilantemente [*J Clin Oncol* 14:454, 1996]. Una revisión reciente de la literatura mostró que la probabilidad de enfermedad residual en pacientes con tumores mayores que 3 cm es de apenas 17% [*J Urol* 168:1975, 2002]. Generalmente, el grupo de Indiana recomienda solamente seguimiento con tomografías seriadas en esos pacientes [*J Clin Oncol* 7:1497,

1989]. La función del examen de PET-TC fue evaluada recientemente. Dos series muestran que el examen positivo en lesión residual pos QT es altamente predictivo de la enfermedad maligna remanente [*J Clin Oncol* 22:1034, 2004; *Eur J Radiol* 54:284, 2005]. Entretanto, dos otras series mostraron una elevada tasa de falso positivo [*J Clin Oncol* 24:e54, 2006; *J Urol* 179:936, 2008]. En conjunto, esas series indican que el examen de PET-TC muestra un valor predictivo negativo de casi 100%, esto es, la ausencia de captación indica ausencia de tumor. Entretanto, la tasa de falso positivo es inaceptablemente alta, indicando que no se deben tratar pacientes con base solamente en el hallazgo del examen de PET-TC. En esos casos, recomendamos el seguimiento de cerca con examen de PET-TC o tomografía (si

la PET-TC no esta disponible) o biopsia guiada por exámenes de imágenes. En los pacientes en que el seguimiento indica enfermedad activa, la conducta podrá ser radioterapéutica o alternativamente quirúrgica. En los casos en que no exista indicación de RT o cirugía, se debe considerar QT de rescate, siendo nuestra recomendación el esquema **TIP** x 4 ciclos.

Seguimiento. Igual al descrito para los estadios IIA y IIB. En caso de masa residual recomendamos PET-TC periódicamente (cada 2 a 3 meses) hasta tener mayor seguridad sobre si este hallazgo representa fibrosis o tumor viable.

Estadio clínico III

Definición. Presencia de metástasis en ganglios linfáticos no regionales (mediastino, supraclavicular) o viscerales (pulmón, hueso, hígado y cerebro).

Recomendación. En función de la clasificación pronóstica del IGCCCG. **Pacientes con riesgo bajo: BEP** x 3 o **EP** x 4. **Pacientes con riesgo intermedio: BEP** x 4 o **VIP** (en pacientes que no pueden sufrir ninguna forma de toxicidad pulmonar inducida por la **bleomicina**).

Nota. En relación a la conducta post tratamiento primario, se consideran los mismos comentarios realizados en los ítems referidos al estadio IIC.

Seguimiento. El mismo indicado

para el estadio clínico II con exámenes adicionales de acuerdo con el sitio de la enfermedad.

TRATAMIENTO PALIATIVO

Podrán existir situaciones que necesiten de abordaje quimioterapéutico con fin paliativo en pacientes sin posibilidad de cura. Existen algunos esquemas de QT con **cisplatino** e **irinotecán**, **gencitabina** y **paclitaxel**, y **oxaliplatino** y **gencitabina** que presentan respuesta en 10 a 50% de los casos, que puedan ser intentados. Otras opciones incluyen **etopósido** oral, que, en relatos de casos, es asociado a remisiones completas, y **talidomida**, que también se mostró activa como agente único. Aunque la paliación sea la regla,

algunos de esos esquemas pueden curar a una pequeña proporción de pacientes tratados. La elección de esos esquemas variará de un caso a otro. Al final del capítulo, presentamos una lista de esos esquemas.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

Regímenes de primera o segunda línea

BEP o **PEB**: **cisplatino**, 20 mg/m², en 1,000 mL SF, con 200 mL de **manitol**, 20% IV, durante 2 horas; **etopósido**, 100 mg/m², en 500 mL SF IV, ambos del D1 al D5, y **bleomicina**, 30 unidades IVP, en los D2, D9 y D16; repetir ese esquema cada 3 semanas. Hidratar

agresivamente con por lo menos 1,5 L de SF antes y después del **cisplatino**. Usar **G-CSF** en caso de RT previa.

EP: **BEP** sin **bleomicina**.

TIP: **paclitaxel**, 250 mg/m², en 1,000 mL de SF IV, en infusión continua, por 24 horas, en el D1, **ifosfamida**, 1,200 mg/m² IV, durante 1 hora, del D2 al D6, **cisplatino**, 20 mg/m² IV, durante 1 hora, del D2 al D6, **mesna**, 400 mg/m² IV, 30 min. antes, 4 y 8 horas después de **ifosfamida**, y **G-CSF** en la dosis de 5 mcg/kg/dia SC hasta que los granulocitos excedan 10,000/mm³. Repetir cada 3 semanas.

VIP: **cisplatino**, 20 mg/m² IV, durante 1 hora, del D1 al D5, **ifosfamida**, 1,200 mg/m² IV, del D1 al D5 (**mesna**, 400

mg/m² IV, 30 min. antes, 4 y 8 horas después **ifosfamida**), **etopósido**, 75 mg/m² IV, del D1 al D5, y **G-CSF** en la dosis de 5 mcg/kg/dia SC hasta que los granulocitos excedan 10,000/mm³. Repetir cada 3 semanas.

VeIP: **cisplatino**, 20 mg/m² IV, durante 1 hora, del D1 al D5, **ifosfamida**, 1.200 mg/m² IV, del D1 al D5 (**mesna**, 400 mg/m² IV, 30 min. antes, 4 y 8 horas después **ifosfamida**), y **vinblastina**, 0,11 mg/kg IVP, en los D1 y D2. Repetir cada 3 semanas.

Regímenes primariamente paliativos

Irinotecán, 100 a 150 mg/m² IV, en los D1 y D15 (ó 200 a 300 mg/m² IV,

cada 4 semanas), + **cisplatino**, 20 mg/m²/día IV, del D1 al D5, cada 4 semanas. Un estudio de fase II con 18 pacientes con enfermedad refractaria (en general a por lo menos dos regímenes) mostró 50% de respuesta y 53% de supervivencia en 5 años [*Cancer* 95:1879, 2002].

Gencitabina, 1,000 mg/m² IV, en los D1 y D8, + **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en el D1 (después **gencitabina**, infundida en 2 horas), cada 21días. Un estudio de fase II con 35 pacientes (de los cuales 63% eran refractarios al **cisplatino** y 89% fueron previamente tratados con regímenes de QT en dosis altas y rescate de células madre) utilizando **gencitabina** y **oxaliplatino** mostró una tasa de respuestas del 46%, con tres respuestas completas

(duración de 16+, 12+ y 4+ meses) [*J Clin Oncol* 22:108, 2004].

Gencitabina, 800 mg/m² IV, + **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, ambos en los D1 y D8, + **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, D1, cada 3 semanas (esquema **GOP**). Un estudio de fase II en 41 pacientes refractarios a un esquema basado en **cisplatino** o con recurrencia después de la QT en dosis altas y rescate de células madre mostró RC en el 5%, parcial con marcador negativo en el 34% y parcial con marcador positivo en el 12% (respuesta global – RG del 51%). Quince por ciento de los pacientes permanece en RC con **GOP** con o sin cirugía adicional [*Ann Oncol* 19:448, 2008].

Paclitaxel, 110 mg/m² IV, durante 1

hora, + **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, durante 30 minutos, ambos en los D1, D8 e D15, cada 28 días. Un estudio de fase II con 28 pacientes que fallaron al tratamiento de la QT anterior (dos o más regímenes en 75% y hasta transplante autólogo en 36% de los casos) mostró RG de 21,4%; 2 pacientes tuvieron RC mantenida 15 y 25 meses después del tratamiento [*J Clin Oncol* 20:1859, 2002; *J Clin Oncol* 25:513, 2007].

Etopósido oral, 50 mg/m² VO/día, por 21 días, cada 4 semanas. En una serie de 21 pacientes, hubo 3 respuestas objetivas en pacientes tratados con múltiples líneas de QT (incluyendo QT en dosis altas) [*Semin Oncol* 17 (1 *Suppl* 2):36, 1990].

Talidomida, 200 a 600 mg/día. Un estudio de fase II con 15 pacientes refractarios a la QT (87% después de QT con altas dosis) mostró reducción de los marcadores en el 33% [*Eur J Cancer* 42:1775, 2006]. Otro estudio más reciente con 32 pacientes tratados, quienes tuvieron recurrencia después de la QT en dosis altas, mostró respuesta objetiva en el 31% de los casos. De éstos, 12.5% permanecieron sin evidencia de la enfermedad a largo plazo [*J Clin Oncol* 25:513, 2007].

NEOPLASIA GERMINAL INTRATUBULAR (NIT)

Consideraciones Generales

La NIT es definida como una lesión

germinal premaligna que tiene 70% de probabilidad de transformarse en tumor invasivo después de un período estimado de 7 años [*Ann Oncol* 16:863, 2005]. Se calcula que el 5% de los pacientes con tumor germinal invasivo poseen NIT en el testículo contralateral. El Consenso Europeo [*Eur Uroll* 53:478, 2008] recomienda que, en los casos de riesgo alto (volumen del testículo contralateral < 12 mL y edad < 30 años), se debe discutir con el paciente la realización de una biopsia en el momento de la orquiectomía, ya que en esas condiciones el riesgo puede llegar a 34% o más [*Br Med J* 293:1398, 1986; *J Clin Oncol* 14:3126, 1996; *J Urol* 160:1353, 1998]. Actualmente se considera como estándar la extracción de dos fragmentos para biopsia y la derivación del material en una solución de *Bouin o Stieve*, y no en una solución

de formalina [*Cancer* 72:1308, 1993].

Tratamiento

Recomendación. En pacientes con NIT en el testículo contralateral o en el testículo después de la enucleación del tumor testicular, recomendamos RT con 20 Gy (2 Gy, 5 veces por semana) u observación. Si el paciente desea preservar la fertilidad y está interesado en el tratamiento activo con RT, se puede postergar el tratamiento. En pacientes con NIT como diagnóstico incidental, recomendamos orquiectomía como tratamiento definitivo. La RT puede afectar al testículo contralateral, no afectado por el tumor.

Nota. Dosis de RT menores de 20 Gy

pueden ser insuficientes para erradicar la NIT [*Br J Cancer* 88:828, 2003]. Los niveles séricos de testosterona deben ser monitoreados después de la RT, ya que la RT puede afectar la función de las células de Leydig. En los casos de observación, no existen directrices claras sobre la frecuencia de los exámenes de ecografía testicular. Recomendamos que esos sean realizados anualmente. En la discusión sobre la conducta, se debe tener en cuenta el estado de la función gonadal de los pacientes, debido a que algunos podrán estar en situación de hipogonadismo incipiente y la RT podrá terminar con la reserva testicular. Dichos pacientes necesitarán reposición hormonal [*J Clin Oncol* 20:1537, 2002].

24 . Vejiga

Actualizado el 10/10/09, después de ASCO 2009

Fernanda Capareli Azevedo, Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C67

ESTADIFICACIÓN

Ta: carcinoma papilar no invasivo; **Tis** : carcinoma *in situ* (CIS); **T1**: invasión de la lámina propia; **T2**: invasión de la capa muscular superficial (2a) o profunda (2b); **T3**: invasión microscópica (3a) o macroscópica (3b) de la grasa perivesical; **T4**: invasión de la próstata, útero, vagina (4a) o pared

pélvica o abdominal (4b). **N1**: 1 ganglio linfático ≤ 2 cm; **N2**: 1 ganglio linfático > 2 cm y ≤ 5 cm o ganglios linfáticos múltiples ≤ 5 cm; **N3**: 1 o más ganglios linfáticos > 5 cm. **M1**: metástasis a distancia.

Clasificación (TNM)

0a: TaN0M0; **0is**: TisN0M0; **I**: T1N0M0; **II**: T2N0M0; **III**: T3a-4aN0M0; **IV**: T4bN0M0 o qqTN1-3M0 o qqTqqNM1.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Cistoscopía bajo anestesia general con resección transuretral (RTU) del tumor y evaluación de la movilidad de la

vejiga, radiografía o tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis (o resonancia magnética si existe disfunción renal) y exámenes de laboratorio para evaluar las funciones hepática y renal. La gammagrafía ósea está indicada en los casos de elevación de la fosfatasa alcalina o síntomas. Considerar tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) en los pacientes con enfermedad que invade, por lo menos, el músculo.

Nota. El valor del examen de la PET-TC es aún controversial. Algunos estudios con pequeño número de pacientes sugieren que ese examen puede alterar el manejo en aproximadamente el 15% de los pacientes con enfermedad que invade

el músculo [*Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:1412, 2005] o con sospecha de recurrencia [*Int J Clin Oncol* 13:42, 2008]. En un estudio que incluyó 51 pacientes con tumores superficiales recurrentes de riesgo alto o con invasión muscular, no se obtuvo diferencia en la evaluación de la invasión ganglionar cuando se utilizó TC o PET-TC [*Eur Urol*, en prensa, 18 de *Mayo*, 2009]. En contrapartida, un estudio prospectivo con 43 pacientes que utilizó la PET-TC en la evaluación de la enfermedad con invasión muscular mostró un valor predictivo positivo del 78%, valor predictivo negativo del 91%, sensibilidad del 70% y especificidad del 94%, pudiendo ser útil en la toma de decisión antes de la cistectomía radical [*J Clin Oncol* 27:4314, 2009]. En esa serie, se identificó metástasis en el 17% de los

pacientes cuyos exámenes convencionales de estadificación fueron negativos para la enfermedad [*J Clin Oncol* 27:4314, 2009]. A la luz de esos datos, en nuestra institución recomendamos el uso de la PET-TC en pacientes con enfermedad que invade el músculo. La intención de este abordaje es verificar el estado de los ganglios linfáticos locorregionales y posibles metástasis a distancia. A fin de aumentar la precisión de ese método, en particular en los ganglios linfáticos locorregionales, recomendamos el uso de hidratación y **furosemida** endovenosa [*J Nucl Med* 48:764, 2007].

TRATAMIENTO

Estadios clínicos 0 y I

Recomendación. RTU endoscópica, seguida de instilación intravesical del **bacilo de Calmette-Guérin** (**BCG**), si existe presencia de por lo menos uno de los criterios de riesgo de recurrencia/progresión: múltiples recurrencias en un período inferior a 1 año, tumores multicéntricos, cualquier lesión > 3 cm, tumores estadio I, presencia de carcinoma *in situ*, tumores de grado alto, o localización desfavorable para la resección. Todos los pacientes considerados de riesgo alto y por lo tanto, candidatos a **BCG** intravesical, deben someterse a una nueva RTU de las áreas sospechosas antes de proceder al tratamiento intravesical con **BCG**.

Nota. Los pacientes en los estadios 0 y I son generalmente tratados por

urólogos. La realización de nueva RTU para los pacientes con tumor de riesgo alto es importante para la detección de una eventual lesión, lo que ocurre, según una de las mayores series, en el 57% de los pacientes. Esa estrategia posee el potencial de reducir la carga tumoral antes del **BCG** [*J Urol* 174:2134, 2005]. Un metaanálisis que incluyó 6 estudios aleatorizados con 585 pacientes con cáncer de vejiga Ta riesgo medio/alto o T1 evidenció menor tasa de recurrencia tumoral cuando se asoció el **BCG** intravesical después de RTU, al compararla con la RTU aislada (HR=0,30, IC de 95%: 0,21-0,43, *P* = 0,02) [*Cochrane Database Syst Rev*: CD001986, 2000]. Otro metaanálisis que incluyó 25 estudios evidenció que el **BCG** intravesical fue superior a la **mitomicina C** instravesical en la reducción de la recurrencia de

enfermedad, aunque sin impacto en la supervivencia global (SG) [*Cochrane Database Syst Rev* CD003231,2003]. Un estudio aleatorizado desalienta el uso de radioterapia (RT) en la enfermedad T1G3 [*J Urol* 179:1639, 2007].

Estadios clínicos II a IV (T2-4 y/o N+ y M0)

Definición. Pacientes cuya estadificación clínica, realizada por medio de la RTU del tumor, examen físico y exámenes de imágenes, muestra estadificación II a IV.

Recomendación. En pacientes con tumores T2-4 y/o N+, considerar QT neoadjuvante con esquema **M-VAC** -

metotrexato, 30 mg/m² IV, en los D1, D15 y D22; **vinblastina**, 3 mg/m² IV, en los D2, D15 y D22; **doxorubicina**, 30 mg/m² IV, en el D2; y **cisplatino**, 70 mg/m² IV, en el D2, repetido cada 4 semanas, en 3 ciclos, o **CG - cisplatino**, 70 mg/m² IV, durante 2 h en el D1, y **gencitabina**, 1,000 mg/m² IV, durante 30 minutos, en los D1 y D8, repetido cada 3 semanas, por 4 ciclos. Recomendamos el régimen **CG** debido a la menor toxicidad. Después de la QT recomendamos cistectomía radical y disección ganglionar extendida.

Nota. Un estudio aleatorizado (SWOG 8710/INT 0080), el cual incluyó 307 pacientes portadores de carcinoma de células transicionales de vejiga T2-4a, comparó **M-VAC** neoadyuvante por 3

ciclos, seguido de cistectomía radical *versus* cistectomía radical aislada. Ese estudio mostró un mayor número de pacientes sin evidencia de enfermedad en la pieza quirúrgica (38 *versus* 15%, *P* < 0,001) y un aumento de la SG en el brazo que recibió **M-VAC** neoadyuvante (77 *versus* 46 meses; HR=1,33; IC de 95%: 1-1,76; *P* = 0,06 bicaudado) [*N Engl J Med* 349:859, 2003]. El mayor estudio aleatorizado de QT neoadyuvante, seguida de cirugía o RT o ambos, utilizando el régimen **CMV** (**cisplatino**, **metotrexato**, **vinblastina**), fue conducido por el *Medical Research Council* (MRC)/*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), el cual incluyó 976 pacientes, también mostró un aumento de la SG, pero sin significancia estadística (HR=0,85; IC de 95%: 0,71-1,02; *P* = 0,0075) [*Lancet*

354:533, 1999:actualizado en *Proc ASCO* 21:*abstr* 710, 2002]. Dos estudios conducidos por el *Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group* también mostraron resultados favorables. El Nordi 1 incluyó 325 pacientes con T1 de alto grado, T2 a T4a, Nx y evaluó 2 ciclos de QT neoadyuvante con **cisplatino** y **doxorubicina** seguida de RT para la vejiga seguida de cirugía *versus* tratamiento sin QT neoadyuvante. Existió una tendencia en 5 años a favor del brazo con QT neoadyuvante que fue estadísticamente significativa en los pacientes con enfermedad T3 y T4 [*J Urol* 155:1903, 1996]. El Nordic 2 evaluó la función de la QT neoadyuvante con **cisplatino** y **metotrexato** en 317 pacientes con T2 a T4a, Nx. Con un seguimiento mediano de 5,3 años, la diferencia en la SG fue de 53 *versus* 46% en 5 años, a favor del

brazo de la QT, sin ser estadísticamente significativa [*Scand J Urol Nephrol* 36:419, 2002]. Dos grande metaanálisis que incorporaron esos estudios mostraron un aumento estadísticamente significativo de la SG con QT neoadyuvante basada en **cisplatino** (HR=0,86, IC de 95%: 0,77-0,95, *P* = 0,03 y HR=0,87, IC de 95%: 0,78-0,96, *P* = 0,006) y aumento absoluto de SG de 5 y 6,5%, respectivamente [*Eur Urol* 48:202, 2005; *J Urol* 171:561, 2004]. Una situación que puede ocurrir en pacientes que reciben QT neoadyuvante y que alcancen respuesta clínica (RC) es el rechazo a la cistecomía. En ese contexto, la tasa de recurrencias es de aproximadamente 50%, siendo la mayoría con invasión de capa muscular, a pesar de que la RC fue evaluado por la RTU agresiva [*J Clin*

Oncol 16:1298, 1998]. Por lo tanto, la cistectomía permanece indicada, aún cuando ocurre RC. La calidad de la linfadectomía, así como la experiencia del urólogo y del centro de referencia en cuestión, cumplen una función importante en la evolución de los pacientes. La indicación de disección de ganglionar extendida se basa en estudios retrospectivos. Por ejemplo, en una serie con 658 pacientes, la tasa de supervivencia libre de recurrencia en 5 años para pacientes con pT2pN=-2 y pT3pN0-2 sometidos a linfadenectomía limitada en comparación a la extendida fue de 63 *versus* 71% y 19 *versus* 49% (*P* < 0,0001), respectivamente [*J Urol* 179:873, 2008]. En el estudio SWOG 8710/INT 0080, el cual estableció la función de la QT neoadyuvante con **M-VAC**, se observó un aumento absoluto de la SG del 17% en 5 años (si

N0) y 25% (si N+) cuando ≥ 10 ganglios linfáticos pélvicos fueron resecados (*P* < 0,001) [*J Clin Oncol* 22:2781, 2004]. Además de eso, un estudio retrospectivo con 336 pacientes sometidos a la linfadenectomía extendida mostró que el 24% de los pacientes presentaban ganglios linfáticos positivos fuera del campo habitual de disección [*J Urol* 178:1218, 2007].

Estadio patológico II (T2N0M0) sin invasión linfovascular y márgenes quirúrgicos libres

Definición. Pacientes quienes, después de la cistectomía radical o parcial, fueron clasificados en el estadios II sin invasión linfovascular (T2a o T2bN0M0) y con márgenes

quirúrgicas libres.

Recomendación. No existe indicación de tratamiento adyuvante con QT.

Nota. La justificación para no utilizar QT adyuvante en esos pacientes se basa en el pronóstico más favorable de ellos en relación a los que presentan enfermedad extravesical y/o invasión linfovascular [*J Clin Oncol* 22:2781, 2004]. A pesar de eso, 15 a 30% de los pacientes sometidos a cistectomía parcial con intención curativa presentan una recurrencia de la enfermedad. Considerar cistectomía parcial en casos seleccionados (tumor aislado, preferentemente en la parte superior de la vejiga, ausencia de CIS y vejiga con buena capacidad funcional). Se debe,

obligatoriamente, mantener un seguimiento prolongado con cistoscopía y exámenes de imágenes periódicos cuando esa estrategia fue seleccionada [*Urology* 72:613, 2008]. La presencia de CIS representa una contraindicación para la preservación de la vejiga [*J Urol* 172:826, 2004].

Estadios patológicos II (con invasión linfovascular y/o margen quirúrgica comprometida) a IV (≥ T3a y/o N+)

Definición. Pacientes quienes después de la cistectomía radical o parcial fueron clasificados en los estadios II con invasión linfovascular y/o margen positiva o estadios III ó IV

(T3a-T4 y/o N+ y M0), independientemente del estado de la invasión vascular o de la margen quirúrgica.

Recomendación. Considerar QT adyuvante con **CG** o **M-VAC** por 4 ciclos. Como en la neoadyuvancia, recomendamos la **CG**, debido a su menor toxicidad.

Nota. Los resultados de los estudios aleatorizados, todos pequeños y de bajo poder estadístico, son controvertidos: dos basados en **cisplatino** y **doxorubicina** o **epirubicina** mostraron un impacto favorable en la SG con el uso de QT adyuvante [*J Urol* 145:459, 1991; *Urology* 48:868, 1996]; tres que utilizaron RT y/o esquemas subóptimos y/o un número pequeño de

pacientes no mostraron beneficio en la SG [*Br J Urol* 55:386, 1983; *J Urol* 152:81, 1994; *J Urol* 155:495, 1996; *J Clin Oncol* 26:*abstr* 5023, 2008]. Un metaanálisis que incluyó 491 pacientes, provenientes de 6 estudios aleatorizados en los cuales fueron comparados, después de la cistectomía radical, observación *versus* QT basada en **cisplatino**, mostró una reducción del riesgo de muerte del 25% a favor del tratamiento adyuvante (HR=0,75, IC de 95%: 0,60-0,96, *P* = 0,019) [*Cochrane Database Syst Rev* :CD006018, 2006]. Considerar el tratamiento adyuvante para los pacientes de riesgo alto para recurrencias, incluyendo la enfermedad extravesical, tumores T2N0 con invasión linfovascular [*J Urol* 174:103, 2005; *J Clin Oncol* 23:6533, 2005] y márgenes positivas después de la

cistectomía radical [*J Urol* 178:2249, 2007]. Las mismas indicaciones de QT adyuvante son válidas para los pacientes con enfermedad músculo invasiva del tracto urinario superior [*J Clin Oncol* 27:612, 2009]. Debido a la ausencia de estudios aleatorizados que evaluaron los esquemas basados en **carboplatino** o esquemas sin **cisplatino**, no se recomienda, de forma rutinaria, la terapia neoadyuvante o adyuvante para los pacientes que puedan presentar intolerancia al **cisplatino**, siendo la depuración de creatinina < 60 mL el principal factor de contraindicación. No obstante, se recomienda discutir individualmente la terapia adyuvante con la combinación de **carboplatino**/**paclitaxel**/**gencitabina** (ver *Estadio IV*). No se recomienda el tratamiento adyuvante de rutina para carcinomas

epidermoides puros de vejiga que no presenta patrón transicional. Lo mismo vale para los adenocarcinomas primarios de vejiga o uraco. En pacientes con tumores de pequeñas células, recomendamos QT con **ifosfamida** y **doxorubicina**, alternando con **cisplatino** y **etopósido** , por 4 ciclos, seguida de cistectomía radical. Esta recomendación se basa en un estudio de fase II del *M.D Anderson Cancer Center* (MDACC), el cual incluyó 18 pacientes con enfermedad invasiva de músculo, tratados con un esquema conteniendo esos cuatro agentes, seguido de cistectomía radical, y que reveló una tasa de SG del 48% en 5 años [*J Clin Oncol* 27:2592, 2009].

Pacientes que rechazan o están clínicamente imposibilitados

para la cirugía radical

Recomendación. Se debe proceder inicialmente a la RTU agresiva, objetivando la máxima resección tumoral. Cuatro semanas después, se inicia RT en dosis total de 40 Gy durante 4 semanas (1,8 a 2,0 Gy al día) con **cisplatino**, 70 mg/m² IV, durante 2 h, en los D1 y D22, concomitantemente a la RT. Si la respuesta es completa, el paciente inicia la fase de consolidación con la tercera dosis de **cisplatino**, 70 mg/m² IV, con dosis adicional de RT de 20 Gy (1,8 a 2,0 Gy al día). En el caso que exista enfermedad residual al final de cualquiera de las etapas del tratamiento, diagnosticada a través de biopsias profundas aleatorias bajo anestesia, se indica cistectomía

radical de rescate. Considerar RT aislada como segunda opción apenas en pacientes que no son candidatos a QT concomitante.

Nota. Las mayores experiencias con protocolos de preservación de vejiga provienen de la Universidad de Erlangen, del *Massachusets General Hospital* y de la Universidad de Paris; y todos recomiendan RTU máxima seguida de radioquimioterapia con posterior reevaluación de la respuesta clínica por cistoscopía. Los resultados inicialmente reportados por los investigadores del *Massachusets General Hospital* [*N Engl J Med* 329:1377, 1993; *J Clin Oncol* 15:1022, 1997] fueron confirmados por un estudio multicéntrico canadiense [*J Clin Oncol* 14:2901, 1996], el cual reportó

40% de pacientes vivos, en 5 años, con preservación de la vejiga. Los pacientes que tienen la vejiga preservada presentan tasas de tumores superficiales del 20 al 30% [*J Urol* 162:445, 1999], lo que muestra la real necesidad de un monitoreo frecuente con cistoscopías de por vida. Las complicaciones potenciales del tratamiento combinado a largo plazo, a pesar de ser raras, incluyen incontinencia urinaria, urgencia miccional, poliuria, síntomas gastrointestinales y disfunción eréctil. A pesar de eso, la calidad de vida y las funciones vesical y sexual, a largo plazo, son significativamente mejores en los pacientes sometidos a radioquimioterapia al compararlas a los pacientes sometidos a cistectomía radical [*J Clin Oncol* 20:3061, 2002; *Radiother Oncol* 62:215, 2002; *J Urol*

170:1772, 2003]. Aproximadamente el 80% de los pacientes presentan función vesical adecuada, inclusive cuando son evaluados con pruebas urodinámicas. La necesidad de cistectomía radical debido a complicaciones del tratamiento combinado es rara (cerca de 2%) [*J Clin Oncol* 20:3061, 2002]. En relación a la toxicidad tardía recurrente del tratamiento combinado, un análisis del RTOG con los pacientes de 4 estudios de radioquimioterapia mostró una tasa de toxicidad pélvica tardía de grado 3 del orden del 7% (5,7% de síntomas genitourinarios y 1,9% gastrointestinales), sin ninguna toxicidad tardía grave (grado 4) y sin muertes relacionadas al tratamiento [*J Clin Oncol* 27:4055, 2009]. La integración de QT con **CMV** (**cisplatino**, **metotrexato** y **vinblastina**) neoadyuvante a la radioquimioterapia

no es recomendada, ya que no mostró beneficios en un estudio aleatorizado [*J Clin Oncol* 16:3576, 1998]. Respecto a la RT aislada, se debe considerar solamente para pacientes que no reúnen condiciones quirúrgicas o rechacen ser sometidos a cistectomía radical y/o RT en combinación con QT. De acuerdo con series europeas, la supervivencia y el control local en 5 años fueron del 23 al 40% y del 35 al 45%, respectivamente [*Br J Urol* 62:343, 1988; *Br J Urol* 62:558, 1988; *J Urol* 142:1448, 1989]. La RT preoperatoria no se recomienda debido a los resultados negativos de un estudio aleatorizado [*J Urol* 157:805, 1997], además de ser asociada a una alta incidencia (~30%) de obstrucción intestinal o formación de fístulas. Considerar cistectomía radical de rescate, en el caso que exista

progresión de la enfermedad durante la RT o recurrencia después del tratamiento, lo que puede ocurrir en hasta el 50% de los casos.

Consejo. Los candidatos ideales para los protocolos de preservación de vejiga con radioquimioterapia son aquellos que presentan pequeño volumen de enfermedad, estadio T2, sometidos a RTU completa pretratamiento, ausencia de CIS o hidronefrosis. La asociación de otros agentes quimioterapéuticos al **cisplatino** y RT aún se encuentra en fase de evaluación no debiendo ser utilizada como rutina. Un estudio de fase II evaluó la eficacia y seguridad de la asociación de **gencitabina** a la RT en pacientes en estadios II y III y encontró 17 respuestas completas en 20 pacientes después de 3 meses de la

finalización del tratamiento, sin toxicidades grado III importantes [*Proc ASCO* 22:*abstr* 4714, 2004]. Otras opciones para los pacientes adultos mayores no candidatos a la cistectomía o QT basada en platino son: la asociación de **capecitabina** concomitante a la RT, la cual mostró 77% de tasa de respuesta completa sin ninguna toxicidad de grados 4 ó 5 en pacientes con edad mediana de 80 años [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1332, 2005], y la asociación de **carboplatino** y **paclitaxel** a la RT pélvica con tasas absolutas de control pélvico del 57% en 2 años y supervivencia específica del 43% en 2 años [*Int J Cancer* 90:281, 2000].

Seguimiento

Cistoscopia cada 3 meses, en el caso que el tratamiento incluya resección transuretral, cistectomía parcial, RT o radioquimioterapia. TC del abdomen y pelvis, rayos X del tórax, exámenes de laboratorio para evaluar las funciones hepática y renal y citología urinaria cada 3 meses, en los primeros 18 meses. Las mismas pruebas se deben repetir cada 6 meses, en los 18 meses siguientes y anualmente, hasta el quinto año. La pielografía se debe realizar anualmente debido al riesgo alto de tumores primarios del tracto urinario alto en esos pacientes (riesgo relativo de 51,3) [*J Clin Oncol* 19:94, 2001].

Estadio IV

Pacientes con función renal

adecuada (CrCl > 60 mL/min.)

Recomendación. **CG** (ver *Estadios clínicos II a IV*), como primera opción, o **M-VAC** (ver *Estadios clínicos II a IV*) como segunda opción. En los pacientes con metástasis óseas, recomendamos **ácido zoledrónico**, 4 mg IV, en 15 minutos, cada 4 semanas.

Nota. Un estudio aleatorizado de la EORTC, incluyendo 405 pacientes con tumores avanzados del tracto urotelial, mostró que el **CG** tiene similar eficacia al **M-VAC** en términos de SG (mediana de 13,8 *versus* 14,8,meses, HR=1,04; IC de 95%: 0,82-1,32; *P* = 0,75) y SG en años (13,8 *versus* 15,3%, *P* = 0,53), aliado a menor toxicidad (alopecia, neutropenia febril y mucositis) [*J Clin*

Oncol 18:3068, 2000; *J Clin Oncol* 23:4602, 2005. Cuando se analizaron los pacientes en función de los factores de riesgo, las tasas de supervivencia fueron del 6,8 y 20,9% en 5 años para el grupo con y sin metástasis viscerales, respectivamente [*J Clin Oncol* 23:4602, 2005]. Un estudio del EORTC 30987, que incluyó 627 pacientes, evaluó el valor de adicionar **paclitaxel** al esquema de **cisplatino**/**gencitabina** (**PCG**). A pesar que la tasa de respuesta global (RG) fue superior en el brazo de **PCG** en relación al brazo de **CG** (57,1 *versus* 46,4%, *P* = 0,02), no hubo beneficio estadísticamente significativo del tratamiento con **PCG** en relación a la SG (HR=0,86, IC de 95%:0,72-1,103, *P* = 0,12) [*J Clin Oncol* 25:*abstr* BA5030, 2007]. Aunque no recomendamos el esquema **PCG** como nuevo estándar,

consideramos su utilización en casos seleccionados, en los que la mayor tasa de respuesta pueda traducirse en mejora de la calidad en la resección quirúrgica, como por ejemplo, en los pacientes con enfermedad en estadio T4, o con tumor fijo en la pelvis. Un estudio prospectivo con 40 pacientes portadores de metástasis óseas que fueron aleatorizados para recibir o no **ácido zoledrónico** observó una reducción significativa en el riesgo de desarrollar un evento óseo en el 58% (HR=0,413, *P* = 0,008) [*J Clin Oncol* 26: *abstr* 5033, 2008].

Consejo. Recomendamos el uso de **CG** en los carcinomas epidermoides del tracto urotelial en estadio IV. Esa recomendación se basa en un estudio de fase II, el cual incluyó 33 pacientes,

y mostró que ese esquema está asociado a tasas de respuestas completas y parciales del 24 y 30%, respectivamente [*Eur J Cancer* 36 (2S):34, 2000]. Otro esquema con actividad en histologías no transicionales incluye **cisplatino**, 70 mg/m² IV, en el D1, **paclitaxel**, 200 mg/m² IV, durante 3 h, en el D1 e **ifosfamida**, 1,500 mg/m² IV, en el D1 al D3, cada 3 semanas, con **mesna**, 300 mg/m² IV 30 minutos previos, 4 y 8 h después de **ifosfamida**, con soporte hematopoyético. En un estudio de fase II con esa combinación, fueron informadas tasas de respuestas del 36% en 11 pacientes con adenocarcinoma de vejiga, uretra o uraco, y del 25% en 8 pacientes con carcinoma epidermoide de vejiga [*Urology* 69:255, 2007].

Pacientes con función renal comprometida (CrCl < 60 mL/min.) o contraindicación al cisplatino

Recomendación. **Carboplatino**, AUC 5 IV, durante 30 minutos, en el D1, y **gencitabina**, 1.000 mg/m² IV, durante 30 minutos, en los D1 y D8, repetidos cada 3 semanas; o **carboplatino**, AUC 5 IV, durante 30 minutos, en el D1, **paclitaxel**, 200 mg/m² IV, durante 3 h, en el D1, y **gencitabina**, 800 mg/m² IV, en los D1 y D8, repetidos cada 3 semanas.

Nota. En un estudio de fase II, la combinación de **carboplatino** y **gencitabina** produjo una RG en el 54% de los pacientes [*Oncology* 59:24, 2000]. El régimen de **carboplatino**/

gencitabina/paclitaxel produjo una RG del 63% de los pacientes tratados, con una supervivencia mediana de 14,7 meses y una tasa de supervivencia del 59% en 1 año [*J Clin Oncol* 19:2527, 2001].

Quimioterapia de rescate

Recomendación. Las siguientes opciones pueden ser consideradas individualmente, dependiendo del tratamiento previo recibido: **gencitabina**, 1,200 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas (en el caso de **M-VAC** como régimen previo); **paclitaxel**, 200 mg/m² IV, en el D1, cada 3 ó 4 semanas; o **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, semanalmente (en el caso de **CG** como régimen previo); **pemetrexede**

, 500 mg/m² IV, durante 10 minutos, cada 3 semanas (en el caso de **CG** o de un esquema basado en **paclitaxel** como régimen previo); **ifosfamida**, 1,500 mg/m² IV, del D1 al D5, cada 3 semanas, con **mesna**, 300 mg/m² IV, 30 minutos antes, 4 a 8 h después de la **ifosfamida**, del D1 al D5 (en pacientes expuestos a un agente platinado, **gencitabina**, **paclitaxel** y **premetexed**.

Nota. En un estudio aleatorizado con 370 pacientes se mostró que la **vinflunina**, un nuevo alcaloide de la vinca de tercera generación, fue el primer agente en la segunda línea que presentó un beneficio en la SG, en comparación al soporte clínico exclusivo (6,9 *versus* 4,3 meses), con una reducción del riesgo de muerte en 23%,

en un análisis multivariante de la población por intención de tratamiento (HR=0,77; IC de 95%:0,61-0,98; *P* = 0,036) [*J Clin Oncol* 27:4454, 2009]. Entretanto, el medicamento aún no está disponible. En ese contexto, no existen estudios de fase II con otros agentes quimioterapéuticos. Se evita repetir la administración del mismo agente quimioterapéutico o del agente quimioterapéutico de clase similar (por ejemplo, **paclitaxel** y **docetaxel**), a menos que ocurra recurrencia tardía (después de 6 a 12 meses), en relación al último esquema ofrecido. Los siguientes agentes mostraron actividad en el tratamiento de rescate de los pacientes expuestos a tratamiento previo, en particular conteniendo: **gencitabina** 1,200 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas (n=31, RG=22%) [*Eur J Cancer* 34:1208, 1998];

paclitaxel, 200 mg/m² IV en el D1, cada 3 ó 4 semanas (n=14, RG=7%) [*Br J Cancer* 75:606, 1997] [**paclitaxel**, 80 mg/m² IV, semanal (n=31, RG=10%) [*J Clin Oncol* 20:937, 2002]; **pemetrexed**, 500 mg/m² IV, cada 3 semanas, con premedicación, por lo menos 1 semana antes, con **vitamina B12**, 1,000 µg IM, cada 9 semanas, y **ácido fólico**, 0,4 a 1 mg/día VO, continuamente (n=47, RG=28%) [*J Clin Oncol* 24:3451, 2006]; e **ifosfamida**, 1,500 mg/m² IV, del D1 al D5, con **mesna**, cada 3 semanas (n=20, RG=20%) [*J Clin Oncol* 15:589, 1997].

Cirugía de rescate

Considerar a la cirugía en pacientes con recurrencia en sitio aislado y, cuando fuera posible, la resección

completa. La experiencia del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* informó una supervivencia de aproximadamente 33% en 5 años, cuando se procedió a la QT basada en el **cisplatino** con **M-VAC** , antes de la resección de la enfermedad residual [*J Clin Oncol* 17:2546, 1999]. Una experiencia bastante parecida fue reportada posteriormente por el grupo urológico de la MDACC, con 33% de supervivencia en 5 años después de la metastasectomía asociada a la QT, en un grupo de 31 pacientes [*J Urol* 171:145, 2004]. La cirugía no debe ser considerada en pacientes con recurrencias en más de un sitio (por ejemplo, ganglios linfáticos pélvicos y pulmón). Tal vez, la única excepción sea cuando los pacientes presentan enfermedad en los ganglios linfáticos pélvicos y retroperitoneales [*J Clin*

Oncol 17:2546, 1999].

25 . Riñón

Actualizado el 15/08/09, después de ASCO 2009

Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C64

ESTADIFICACIÓN (AJCC 2002)

T1a: tumor ≤ 4 cm y confinado al riñón; **T1b**: tumor > 4 y ≤ 7 cm, confinado al riñón; **T2**: tumor > 7 cm y confinado al riñón; **T3a**: el tumor invade la suprarenal o la grasa perirrenal o la grasa del seno renal, pero no sobrepasa la fascia de Gerota; **T3b**: el tumor se extiende dentro de la

vena renal o vena cava inferior por debajo el diafragma; **T3c**: el tumor se extiende dentro de la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava; **T4**: el tumor sobrepasa la fascia de Gerota. **NX**: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados; **N0**: ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales; **N1**: metástasis en un único ganglio linfático regional; **N2**: metástasis en más de un ganglio linfático regional. **M0**: ausencia de metástasis a distancia; **M1**: metástasis a distancia.

Clasificación (TNM)

Estadio I, T1N0M0, supervivencia del 90% en 5 años*.

Estadio II, T2N0M0, supervivencia del 75% en 5 años.

Estadio III, T1-2N1M0; T3a-cN0-1M0, supervivencia del 65% en 5 años.

Estadio IV, T4N0-1M0; qqTN2M0, qqTqqNM1, supervivencia del 20% en 5 años.

*[*J Urol* 163:1090, 2000]

COMO ESTADIFICAR

Estadio I, II y III

Recomendación. Realizar tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis. Realizar gammagrafía ósea en casos de dolor

óseo o elevación de la fosfatasa alcalina. En caso exista sospecha de comprometimiento de la vena cava por el tumor, evaluar con resonancia nuclear magnética (RNM) con gadolinio.

Nota. En la mayoría de los pacientes, los exámenes de imágenes no mostraron la presencia de metástasis. Por ejemplo, en una serie, el mapeo óseo mostró metástasis en menos del 5% de los pacientes con T1 hasta T3aN0 [*J Urol* 166:2126, 2001]. En pacientes con sospecha de comprometimiento de vena cava, la RNM es superior a la TC y en esos casos debe ser solicitada [*J Magn Reson Imaging* 3:597, 1993].

Estadio IV

Recomendación. TC del tórax, abdomen y pelvis, gammagrafía ósea y RNM cerebral. Considerar tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) en pacientes con sitios dudosos de metástasis o en lesión de sitio único candidata a metastasectomía.

Nota. Aunque la positividad de la RNM cerebral sea baja en pacientes asintomáticos, la misma es obligatoria en pacientes que serán tratados con inmunoterapia (**interleucina 2** – **IL-2**, **interferón alfa** – **IFN** o vacunas), debido a que la necesaria utilización de tratamiento con cortisona bloquearía los efectos terapéuticos de ese tratamiento. Del mismo modo, debido al riesgo potencial de sangrado de las metástasis cerebrales en pacientes

tratados con **sunitinib** o **sorafenib**, se recomienda realizar RNM cerebral. El examen de PET-TC tiene una sensibilidad que varía entre 60 y 70%, pero tiene alta especificidad y puede ser útil en lesiones dudosas o en pacientes candidatos a la resección de metástasis en sitio único [*J Clin Oncol* 21:3995, 2003; *J Urol* 171:1806, 2004].

TRATAMIENTO

Estadio I, II y III

Recomendación. El tratamiento de elección es la nefrectomía radical para los estadios II a III y estadio I cuando la cirugía conservadora no sea técnicamente posible. En tumores < 7 cm, se puede considerar la cirugía

conservadora de nefrón. En tumores ≤ 4 también puede considerarse el tratamiento con radiofrecuencia o crioablación. No existe indicación de ningún tratamiento adyuvante después de la cirugía.

Nota. Ningún estudio aleatorizado de fase III con inmunoterapia adyuvante mostró beneficio en la supervivencia global (SG) en relación a la observación [*J Clin Oncol* 21:1214, 2003; *J Clin Oncol* 21:3133, 2003]. En tumores de estadio T1, puede considerarse, si es factible, la cirugía conservadora de nefrón, ya que se asocia a tasas superiores de SG, por menor mortalidad cardiovascular y renal, y tasas similares de supervivencia por causa específica en comparación con la nefrectomía radical [*J Urol* 181:55, 2009; *J Urol* 177:70, 2007]. Del mismo modo, la

radiofrecuencia o crioablación mostraron excelentes resultados en tumores ≤ 4 y representa otra opción a ser considerada [*J Urol* 180:499, 2008; *J Urol* 179:2136, 2008].

Estadio IV

Pacientes con metástasis aparentemente en sitio único

Recomendación. Resecar las metástasis a distancia, principalmente cuando son solitarias o sólo pulmonares. Se debe realizar nefrectomía, inclusive cuando la enfermedad se presente en el *Estadio IV*. No existe indicación de tratamiento adyuvante.

Nota. Dos estudios aleatorizados mostraron que la nefrectomía aumenta la supervivencia, aún cuando la enfermedad se presente en el estadio IV [*N Engl J Med* 345:1655, 2001; *Lancet* 358:966, 2001]. La resección de metástasis a distancia muestra tener un impacto favorable en el tratamiento de cáncer de riñón metastásico y puede ser ocasionalmente curativa [*Semin Oncol* 10:413, 1983; *J Clin Oncol* 16:2261, 1998]. Fueron observados resultados similares en pacientes con recurrencia en la lecho quirúrgico, en la glándula adrenal, o en ganglios linfáticos retroperitoneales ipsilaterales después de la nefrectomía radical [*J Urol Oncol* 181:2004, 2009].

Pacientes relativamente jóvenes con carcinoma del tipo células

claras, de pronóstico favorable o intermedio (criterios del MSKCC), sin comorbilidades y sin metástasis cerebral

Recomendación. Considerar como primera opción **IL-2** en dosis altas para los pacientes que tienen acceso a ese tipo de tratamiento y que presentan, en particular, histología de células claras con características alveolares y/o fuerte expresión de la anhidrasa carbónica por inmunohistoquímica. El esquema de **IL-2** en dosis altas consiste en 600,000 U/kg (régimen extramural) o 720,000 U/kg [*National Cancer Institute* (NCI)], original, diluida en 100 mL de solución glicosada 5%, adicionada de 10 mL de **albúmina** 20% (importante) IV, durante 15

minutos, de 8/8 h, hasta un máximo de 14 dosis seguidas; 9 a 14 días después, administrar un nuevo ciclo con las mismas dosis (1 ciclo con dos partes). Reevaluar la respuesta después de 6 a 8 semanas. Si existe respuesta, repetir dos veces más el mismo tratamiento.

Nota. La experiencia de un estudio de fase II del NCI, el cual incluyó 227 pacientes tratados con **IL-2** IV en dosis altas, mostró respuesta completa (RC) del 9,3%, respuesta parcial (RP) del 9,7% y respuesta global (RG) del 19%. Es importante destacar que, de los pacientes que presentaron respuesta objetiva, 50% la mantuvieron. Además, de los 21 pacientes que alcanzaron RC, 17 (81%) la mantuvieron [*Ann Surg* 228:307, 1998]. La mayoría de los

pacientes que responde, lo hacen después del primer ciclo de **IL-2** [*J Clin Oncol* 18:1954, 2000]; por lo tanto, solamente deben recibir más de 1 ciclo de **IL-2** IV en dosis altas aquellos que presentaron, por lo menos, RP. Dos estudios aleatorizados mostraron mayores tasas de duración de respuesta de la **IL-2** IV, en dosis altas en relación a **IL-2** IV o **IL-2** SC en dosis bajas, ambos SC [*J Clin Oncol* 23:133, 2005]. Un análisis retrospectivo mostró que los tumores del tipo no células claras o células claras con presencia de la variante papilífera, o sin características histológicas alveolares, o con más del 50% de característica histológica granular, responden discretamente a la **IL-2** en dosis altas (1 en 33 pacientes). Por otro lado, pacientes con más de 50% de estándar alveolar y ausencia de componentes

papilíferos y granulares presentaron 39% de respuesta [*J Immunother* 28:488, 2005]. Aunque esos datos provienen de una evaluación retrospectiva, éstos pueden servir de parámetro en la indicación de un tratamiento tóxico y de alta complejidad, como es el caso de **IL-2** en dosis altas. Otro parámetro que se mostró útil como predictor de la respuesta a **IL-2** en dosis altas fue la expresión de la anhidrasa carbónica IX. En un análisis retrospectivo, el cual incluyó 66 pacientes, de los cuales 41 (62%) presentaron hiperexpresión de la enzima (definida como > 85% de marcación por inmunohistoquímica, utilizando el anticuerpo MN-75), se observó que 21 de 27 (78%) respondedores a la **IL-2** presentaron alta expresión de la enzima en comparación con 20 de 39 (51%) no

respondedores (*P* = 0,04) [*Clin Cancer Res* 11:3714, 2005]. La experiencia de la UCLA, aunque con un número menor de pacientes, también muestra que pacientes con alta expresión de la anhidrasa carbónica IX presentan mayor probabilidad de respuesta con **IL-2** en dosis altas [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 5112, 2007].

Consejo. Datos recientes muestran que la toxicidad de **IL-2** en dosis altas, en pacientes previamente tratados con **sunitinib** o **sorafenib**, es mayor que en pacientes sin tratamiento previo con antiangiogénicos. En un análisis retrospectivo con 16 pacientes previamente tratados con antiangiogénicos y que fueron subsecuentemente tratados con **IL-2** en dosis altas, fue reportado un caso de

cada uno de los siguientes problemas: insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, fibrilación atrial con hipotensión e isquemia intestinal, angina, muerte súbita por paro cardíaco y penfigoide bulloso. Además, ningún paciente presentó respuesta. Así, si la **IL-2** en dosis altas es considerada como terapia, recomendamos que se utilice como primera línea, previo a los antiangiogénicos [*J Immunother* 32:181, 2009]. Los regímenes que contienen **IL-2** no deben ser utilizados en pacientes adultos mayores y con problemas cardiopulmonares o que necesiten esteroides, tales como aquellos con metástasis en el sistema nervioso central (SNC).

Pacientes con carcinoma del tipo células claras de pronóstico

bueno o intermedio (criterios del MSKCC), no candidatos a IL-2 en dosis altas

Recomendación. **Sunitinib**, 50 mg vía oral (VO)/día (no es necesario ayuno), por 4 semanas, cada 6 semanas.

Nota. La recomendación del uso de **sunitinib** en la primera línea se basa en un estudio de fase III, el cual comparó su eficacia *versus* **IFN** como tratamiento de primera línea en 750 pacientes con criterios favorables o intermedios del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) [*N Engl J Med* 356:115, 2007]. En la última actualización se reportó una tasa de RG del 47 *versus* 12% en favor del **sunitinib** y un aumento significativo en

el tiempo libre de progresión (11 *versus* 5,1 meses; HR=0,539, IC de 95%:0,451-0,643, *P* <0,001) y en la SG (26,4 *versus* 21,8 meses, HR=0,82, IC de 95%: 0,67-1,00, *P* = 0,051) [*J Clin Oncol* 27:3584, 2009]. La función del **bevacizumab** en el cáncer de riñón metastásico fue evaluado en dos estudios aleatorizados, los cuales incluyeron 649 y 732 pacientes con carcinoma renal metastásico de células claras y compararon **IFN** más **bevacizumab** *versus* **IFN** aislado. En ambos estudios la tasa de supervivencia libre de progresión fue superior en el brazo **IFN**-**bevacizumab**, en relación al brazo **IFN** aislado (en el estudio europeo - 10,2 *versus* 5,4 meses, HR=0,63, IC de 95%:0,52-0,75, *P* = 0,0001; y en el estudio americano – 8,4 *versus* 4,9 meses, HR=0,71, IC de 95%:0,60-0,80, *P* <0,0001). Sin

embargo, no existió aumento de la SG en ninguno de los estudios [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 5020, 2009; *J Clin Oncol* 27: *abstr* 5019, 2009]. La explicación más plausible a ese hallazgo es el creciente número de pacientes que reciben, después de la progresión al tratamiento inicial, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o inhibidores de la *mammalian target of rapamycin* (mTOR), diluyendo así el potencial de ventaja de la SG de un inhibidor del VEGF sobre **IFN** aislado. Basados en los datos de respuesta y supervivencia libre de progresión, consideramos que la combinación de **bevacizumab** e **IFN** representa otra opción que puede ser utilizada en primera línea. En contrapartida, los datos con **sorafenib** en primera línea, usando dosis convencionales, no fueron positivos. Un estudio aleatorizado de

fase II que comparó **sorafenib**, 400 mg VO, 12/12 h, continuamente *versus* **IFN**, no mostró ventajas en términos de supervivencia libre de progresión del brazo de **sorafenib** sobre **IFN** [*J Clin Oncol* 27:1280, 2009]. En relación a la eficacia y seguridad de los inhibidores del VEGF, un estudio de acceso expandido, el cual incluyó 298 pacientes con metástasis cerebrales y sin tratamiento previo, reportó sólo un episodio de sangrado en el SNC después del tratamiento con **sunitinib**. En ese estudio, las tasas de respuestas y enfermedad estable en el SNC fueron del 11 y 51%, respectivamente [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 5094, 2008 ; *Lancet Oncol* 10:757,2009]. Un estudio retrospectivo muestra que el uso de **sunitinib** o **sorafenib** en pacientes con metástasis cerebrales es más seguro si el cerebro es irradiado

previamente [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 5047, 2007]. Entre los efectos colaterales más comunes con **sorafenib** y **sunitinib** están la fatiga, diarrea, descamación de piel, síndrome de mano-pie, mucositis, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca congestiva [*Lancet* 370:2011, 2007; *Lancet Oncol* 9:117, 2008]. En relación a los efectos cardiovasculares, recientemente, un estudio observacional que incluyó 74 pacientes tratados con **sunitinib** o **sorafenib**, reportó tasas de eventos cardíacos incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial y arritmia sintomática, con 18 y 9,4% de los pacientes que necesitaron cuidados más intensivos, respectivamente. Todos los pacientes presentaron recuperación de los efectos colaterales [*J Clin Oncol* 26:5204, 2008]. Esos datos refuerzan la

necesidad de un monitoreo riguroso de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con inhibidores de VEGF, así como la selección rigurosa de los candidatos a ese tratamiento. Al contrario del **sorafenib**, el **sunitinib** produce una coloración amarillenta en la piel, la cual se asemeja clínicamente a ictericia y es causada por la impregnación cutánea del medicamento.

Consejo. Tanto el **sorafenib** como el **sunitinib** son metabolizados por la enzima del citocromo P450, CYP3A4. Medicamentos inductores de la enzima CYP3A4 como **rifampicina**, *St John´s wort* (hierba de San Juan, usada como antidepresivo), **fenitoína**, **carbamazepina**, **fenobarbital** y **dexametasona**, disminuyen el AUC del

sunitinib, esperándose los mismos efectos con **sorafenib** (aunque aún no existen estudios). Medicamentos inhibidores de la enzima CYP3A4, como **ketoconazol**, aumentaron el AUC del **sunitinib** en aproximadamente 50%, pero sorprendentemente no afectaron el AUC del **sorafenib** (información contenida en el prospecto). Se debe monitorear la TSH en todos los pacientes tratados con **sunitinib**, debido a que se observó hipotiroidismo en más del 50% de los pacientes tratados y puede contribuir para la fatiga [*Ann Intern Med* 145:660, 2006]. Los inhibidores del VEGF, aparentemente, pueden ser administrados en pacientes con disfunción renal, sin embargo, el monitoreo debe ser riguroso, debido a la mayor probabilidad de toxicidad. Estudios retrospectivos con **sunitinib** o

sorafenib revelan la mayor necesidad de reducción de dosis o interrupción del tratamiento en pacientes con disfunción renal [*GU ASCO abstr* 364, 2008; *Clin Genitourin Cancer* 7:E10, 2009] y mayor atención a la hipertensión arterial [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 5108, 2009]. Asimismo, parece posible utilizar **sunitinib** en pacientes con insuficiencia renal severa o hemodiálisis [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 5109, 2009]. Del mismo modo, **bevacizumab** e **IFN** pueden administrase en esa población de pacientes sin mayor incidencia de toxicidad [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 5025, 2008].

Pacientes con carcinoma del tipo de células claras de pronóstico desfavorable (criterios del MSKCC), no candidatos a IL-2 en

dosis altas

Recomendación. **Tensirolimus**, 25 mg IV, semanal. Alternativa: **sunitinib**, 50 mg VO/día (no es necesario ayuno), por 4 semanas, cada 6 semanas.

Nota. La recomendación del uso de **tensirolimus**, un inhibidor de la cinasa de la mTOR, se basa en un estudio aleatorizado, el cual incluyó 626 pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico, sin tratamiento sistémico previo y con características pronósticas desfavorables (en su mayoría), de acuerdo con los criterios del MSKCC. Los pacientes fueron aleatorizados para **IFN** (3 MU 3 veces/semana hasta 18 meses 3 veces/semana) *versus*

tensirolimus (25 mg IV semanal) *versus* ambos (6 MU 3 veces/semana y 15 mg IV semanal). La SG fue superior en el brazo del **tensirolimus** aislado en comparación al **IFN** (10,9 *versus* 7,3 meses, HR=0,73, IC de 95%: 0,58-0,92; P = 0,008). Por otro lado, el brazo de la combinación (con dosis reducidas de **tensirolimus**) no fue superior al brazo de **IFN** (8,4 *versus* 7,3 meses, HR=0,96, IC de 95%: 0,76-1,2; *P* = 0,7). El tratamiento con **tensirolimus**, administrado aisladamente, fue bien tolerado, siendo muy importante el monitoreo de la glicemia y de la hemoglobina, debido a la posibilidad de hiperglicemia y anemia de grados 3 ó 4 (10 y 21% respectivamente) [*N Engl J Med* 356:2271, 2007]. El análisis de la calidad de vida de ese estudio aleatorizado mostró también el beneficio del **tensirolimus** aislado, en

comparación al **IFN** (*P* = 0,0004) [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 5049, 2007]. Los pacientes con pronóstico desfavorable del MSKCC fueron poco representados en los estudios con **sunitinib** y **bevacizumab**.

Pacientes con carcinoma de células claras que fallan a la inmunoterapia

Recomendación. **Sorafenib**, 400 mg VO (en ayuno), 2 veces/día, continuamente, o **sunitinib**, 50 mg VO/día (no es necesario ayuno), por 4 semanas, cada 6 semanas.

Nota. El uso de **sorafenib** después de la falla a la inmunoterapia se basa en un estudio aleatorizado de fase III

con 903 pacientes, el cual comparó placebo *versus* **sorafenib** en la segunda línea y mostró un aumento en el tiempo libre de progresión (2,8 *versus* 5,5 meses, HR=0,44, IC de 95%: 0,35-0,55, *P* < 0,01) [*N Engl J Med* 356:125, 2007]. El uso de **sunitinib** en esa situación se fundamenta en dos estudios de fase II, los cuales incluyeron 105 pacientes, observándose una RG del 33%, supervivencia mediana libre de progresión de 8,8 meses y SG mediana de 23,9 meses [*J Urol* 178:1883, 2007].

Pacientes con carcinoma de células claras que fallan a las terapias objetivo específico

Recomendación. **Everolimus**, 10 mg VO/día, en pacientes que fallaron

al **sunitinib** y/o **sorafenib**. En pacientes que fallaron al **bevacizumab**, recomendamos el uso de **sunitinib**.

Nota. El uso de **everolimus** después de la falla al **sunitinib** y/o **sorafenib** se basa en un estudio aleatorizado de fase III con 410 pacientes, el cual comparó placebo *versus* **everolimus** y mostró un aumento altamente significativo en el tiempo libre de progresión (1,9 *versus* 5,0 meses, HR=0,30, IC de 95%: 0,22-0,40, $P < 0,0001$) conduciendo a la interrupción del estudio [*Lancet* 372:449, 2008]. En términos de efectos colaterales más comunes, la tasa en el brazo de **everolimus** *versus* placebo fue, respectivamente, estomatitis 40 *versus* 8%, *rash* 25 *versus* 4% y fatiga 20

versus 16%. Cabe destacar que la neumonitis de cualquier grado fue observada en 8% de los casos y fue severa en 2,9% [*Lancet* 372:449, 2008]. La eficacia del cambio de una terapia objetivo con un inhibidor de la tirosina cinasa del VEGF por otro inhibidor de la tirosina cinasa fue evaluada sólo en estudios de fase II. Por ejemplo, un estudio de fase II que evaluó la función de **sunitinib** en las dosis clásicas en 22 pacientes que progresaron con **sorafenib** reportó una tasa de respuestas objetivas del 18% [*Oncology* 76:350, 2009]. En contrapartida, un estudio de fase II no mostró ninguna respuesta objetiva del tratamiento con **sorafenib** en 34 pacientes (27 evaluables) refractarios al **bevacizumab** (n=11) o **sunitinib** (n=16) [GU ASCO *abstr* 346, 2008]. Un estudio retrospectivo evaluó y comparó

la actividad de **sunitinib** después de la falla al **sorafenib** y viceversa. La tasa de respuestas de **sunitinib** después de la falla al **sorafenib** fue de 21 *versus* 5% de **sorafenib** después de la falla al **sunitinib**. Del mismo modo, el tiempo hasta la progresión fue de 78 y 37 semanas, respectivamente [*Cancer* 115:61, 2009]. El **sunitinib** fue el único agente evaluado en pacientes anteriormente tratados con el anticuerpo monoclonal anti-VEGF. En un estudio de fase II, el cual incluyó 61 pacientes refractarios al **bevacizumab**, las tasas de respuestas objetivas y de enfermedad estable con **sunitinib**, en dosis convencionales, fueron del 23 y 59%, respectivamente [*J Clin Oncol* 26:3743, 2008].

Pacientes con otras histologías

que no del tipo células claras

Es imperativa la revisión de lámina en pacientes con cáncer de riñón, principalmente para descartar el carcinoma de los ductos colectores (también llamado de carcinoma de ductos de Bellini), el cual se comportan básicamente como un carcinoma de células transicionales. Otro aspecto de fundamental importancia es la correcta caracterización histológica en relación a los otros tipos de carcinomas de células renales, así como su cuantificación. Como ejemplo, la quimioterapia es asociada a la mayor actividad en pacientes cuyo componente sarcomatoide es predominante [*Cancer* 101:1545, 2004] y, opuestamente, los inhibidores del VEGF son más activos en los carcinomas sarcomatoides, cuyo

componente sarcomatoide es minoritario [*J Clin Oncol* 27:235, 2009].

Carcinoma papilífero

Recomendación. Tensirolimus, 25 mg IV, semanal; **sunitinib**, 50 mg VO/día, por 4 semanas, cada 6 semanas, o **erlotinib**, 150 mg VO/día, continuamente.

Nota. El carcinoma papilífero es uno de los tipos de tumores de no células claras más resistente a los tratamientos sistémicos. En el estudio referencial de **tensirolimus**, un análisis de subgrupo que incluyó 13% de los pacientes con histologías indeterminadas y 6% de no células claras mostró beneficio en términos de supervivencia libre de progresión y SG (reducción del riesgo

de progresión y muerte del 38 y 49%, respectivamente). Además, 68% de los pacientes alcanzó algún grado de reducción tumoral [*Med Oncol* 26:202, 2009]. **Sunitinib** y **sorafenib** fueron evaluados con tumores papilíferos (41 pacientes). La tasa de respuesta obtenida con uno de los agentes anti-VEGF en pacientes con tumores papilíferos fue del 4,8% [*J Clin Oncol* 26:127, 2008]. Un estudio de fase II del *Southwest Oncology Group* (SWOG) 0317, el cual incluyó 45 pacientes con carcinoma papilífero tratados con **erlotinib**, 150 mg/día, mostró RP en 5 (11%) y enfermedad estable en 29 [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 5051, 2008]. De esta forma, las opciones de tratamiento para los pacientes con carcinoma papilífero no son muy buenas, sin embargo, puede observarse cierto grado de beneficio con **tensirolimus**,

sunitinib y **erlotinib**.

Carcinoma del tipo sarcomatoide

Recomendación. **Doxorubicina**, 50 mg/m² IV *bolus*, y **gencitabina**, 2,000 mg/m² IV, durante 30 minutos, con soporte de **G-CSF**, cada 2 semanas, cuando el componente sarcomatoide representa ≥ 20% del volumen total, o inhibidores del VEGF (**sorafenib**, **sunitinib**, **bevacizumab**), cuando el componente sarcomatoide representa < 20% del volumen tumoral total.

Nota. La combinación de **gencitabina** y **doxorubicina** mostró RG del 39% en una serie pequeña con 18 pacientes [*Cancer* 101: 1545, 2004] y RG del 16% en otra con 39 pacientes [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 5038, 2009]. La

actividad del tratamiento con inhibidores del VEGF también fue evaluada en los tumores sarcomatoides. En un estudio retrospectivo que incluyó 43 pacientes, la tasa de RG fue del 19%. Digno de nota, los autores analizaran el porcentaje del componente sarcomatoide y su correlación con la respuesta. No existieron repuestas en los pacientes con componente sarcomatoide ≥ 20%, en contraste con la tasa de respuesta objetiva del 33% de los pacientes con ese componente en < 20% del total del volumen tumoral (P = 0,02) [*J Clin Oncol* 27:235, 2009].

Carcinoma de células cromófobas

Recomendación. **Sorafenib**, 400

mg (2 comprimidos de 200 mg en ayuno) VO, 12/12 h, continuamente, o **sunitinib**, 50 mg VO/día, por 4 semanas, cada 6 semanas.

Nota. La literatura aún es muy escasa sobre la eficacia de los agentes anti-VEGF en los carcinomas de células cromófobas. Entre 12 pacientes, 7 tratados con **sorafenib** y 5 con **sunitinib**, 3 pacientes tratados con **sunitinib** alcanzaron respuesta objetiva (25%) [*J Clin Oncol* 26:127, 2008].

Carcinoma del ducto colector

Recomendación. **Cisplatino**, 70 mg/m² IV, durante 2 h, en el D1 (**carboplatino**, AUC 5 IV, si existe insuficiencia renal), y **gencitabina**,

1,250 mg/m² IV, durante 30 minutos, en los D1 y D8, repetidos cada 3 semanas.

Nota. Estos pacientes son tratados con esquemas usados en el carcinoma de células transicionales. Por ejemplo, en un estudio de fase II con **cisplatino** o **carboplatino** y **gencitabina**, entre 23 pacientes con carcinoma del ducto colector renal, 1 mostró RC y 5 mostraron RP, con RG del 26% [*J Urol* 177:1698, 2007]. Otros esquemas que presentan actividad en el carcinoma del ducto colector incluyen **carboplatino**/**paclitaxel** [*Urology* 58:1058, 2001] y **doxorubicina**/**gencitabina** [*Cancer* 94:111, 2002].

26 . Próstata. Enfermedad Localizada y Recurrencia Bioquímica después del Tratamiento Local

Actualizado el 24/07/09, después de ASCO 2009

Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C61

ESTADIFICACIÓN

Estadificación clínica - **T1**: tumor no palpable clínicamente y no visible por imágenes; **T1a**: hallazgo histológico incidental en ≤ 5% del tejido resecado; **T1b**: hallazgo histológico incidental en

> 5% del tejido resecado; **T1c**: tumor identificado a través de biopsia por aguja [por elevación de antígeno prostático específico (PSA)]; **T2**: tumor confinado a la próstata; **T2a**: tumor que afecta la mitad de un lóbulo o menos; **T2b**: tumor que afecta más de la mitad de un lóbulo; **T2c**: tumor que afecta ambos lóbulos; **T3**: tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática; **T3a**: extensión extracapsular; **T3b**: tumor que invade la vesícula seminal; **T4**: tumor fijo o con invasión de estructura adyacente: vejiga, recto, pared pélvica, músculos elevadores. **N1**: metástasis en ganglios linfáticos regionales. **M1**: metástasis a distancia; **M1a**: metástasis en ganglios linfáticos no regionales; **M1b**: metástasis ósea; **M1c**: otros sitios de metástasis. **G1**: bien diferenciado (Gleason 2-4); **G2**: moderadamente

diferenciado (Gleason 5-6) y moderado para discretamente diferenciado (Gleason 7); **G3**: discretamente diferenciado (Gleason 8-10). **Estadificación patológica** - **pT2**: confinado al órgano **pT2a**: comprometimiento de la mitad de un lóbulo o menos; **pT2b**: comprometimiento de más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos; **pT2c**: comprometimiento bilateral; **pT3** : extensión extraprostática; **pT3a**: extensión extraprostática; **pT3b**: invasión de la vejiga, vesícula seminal, recto.

Clasificación (TNM)

I - T1aN0M0G1; **II** - T1aN0M0G2,3-4 o T1b-2N0M0qqG; **III** - T3N0M0qqG; **IV** - T4N0M0qqG o qqTN1M0qqG o

qqTqqNM1qqG.

TRATAMIENTO INICIAL DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Definición y estadificación

Riesgo bajo

Definición. Estadio ≤ T2a, puntuación de Gleason ≤ 6 y PSA < 10 ng/mL.

Estadificación. No se indica ningún examen de imagen, incluyendo a la gammagrafía ósea, tomografía computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM) de pelvis. Las únicas excepciones incluyen la presencia de síntomas óseos, hallazgos

anormales del examen físico o niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica.

Riesgo intermedio

Definición. Estadio T2b ou T2c, puntuación de Gleason 7 y/o PSA ≥ 10 y ≤ 20 ng/mL.

Estadificación. La gammagrafía ósea es opcional, en el caso que el paciente sea asintomático y presente fosfatasa alcalina sérica normal (sin embargo, es recomendada por varios servicios como línea base del pretratamiento local). Por otro lado, la gammagrafía ósea es obligatoria, en el caso que el paciente presente síntomas óseos o niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica. La TC (o RNM) de pelvis también es opcional (sin embargo, es recomendada

por varios servicios como línea base del pretratamiento local). La RNM con *coil* endorrectal está indicada para los pacientes con enfermedad en estadio clínico T2 y/o PSA ≥ 10 ng/mL y ≥ 3 sextantes involucrados en la biopsia o en casos seleccionados en los cuales se planifica la preservación del paquete neurovascular.

Riesgo alto

Definición. Estadio ≥ T3-T4, puntuación de Gleason ≥ 8 y/o PSA > 20 ng/mL.

Estadificación. Gammagrafía ósea y TC (o RNM) de pelvis. La RNM con *coil* endorectal está indicada en los pacientes de riesgo alto que sean potenciales candidatos quirúrgicos.

Considerar la realización de RNM de la columna total en los pacientes con PSA > 40 ng/ mL a pesar de presentar gammagrafía ósea normal.

Nota. Un estudio de 8,644 pacientes sometidos a gammagrafía ósea mostró que las tasas de verdaderos positivos (VP) son directamente proporcionales al valor absoluto del PSA, como sigue: < 10 ng/mL (VP 2,3%), de 10 a 19,9 ng/mL (VP 5,3%), de 20 a 49,9 ng/mL (VP 16,2%), de 50 a 99,9 ng/mL (VP 39,2%) y > 100 ng/mL (VP 73,4%). Para los pacientes con enfermedad en estadios T1-T2 y T3-T4, el valor positivo de la gammagrafía ósea es del 6,4 y 49,5%, respectivamente. Para la puntuación de Gleason ≤ 7 y ≥ 8, el valor positivo de la gammagrafía ósea es del 5,6 y 29,9% respectivamente [J

Urol 171:2122, 2004]. Por lo tanto, para los pacientes de riesgo bajo e intermedio, asintomáticos y con niveles normales de fosfatasa alcalina, la probabilidad de un hallazgo verdadero positivo en la gammagraqfía ósea aún es baja, con probabilidades no tan pequeñas de falsos positivos. En ese grupo de pacientes, en el caso que el examen solicitado muestre metástasis, en particular aislada, recomendamos la confirmación con exámenes adicionales (TC con ventana ósea, RNM y/o biopsia). Un análisis de 1,586 pacientes también mostró baja sensibilidad y especificidad de la TC pélvica en la estadificación de la enfermedad inicial; la positividad para pacientes con PSA < 20 ng/mL y ≥ 20 ng/mL fue del 0 y 1,1%, respectivamente [*J Urol* 171:2122, 2004]. Un estudio retrospectivo de 1,884 pacientes

mostró que solamente el 1.2% de los casos con puntuación de Gleason ≤ 7 y 12,5% de los pacientes con Gleason ≥ 8 presentaron comprometimiento clínico de los ganglios linfáticos. Sin embargo, la positividad patológica para estos dos grupos fue del 6,7 y 22,9% respectivamente [*J Urol* 171:2122, 2004]. Por lo tanto, recomendamos la investigación del comprometimiento de los ganglios linfáticos por TC (o RNM) en pacientes con puntuación de Gleason ≥ 8 y enfermedad localmente avanzada. La RNM con *coil* endorrectal es una pieza importante para la estadificación, en particular para pacientes de riesgo intermedio y con potencial de invasión extracapsular y/o de vesícula seminal, o aún en aquellos pacientes en los que desea preservar la potencia sexual a través del paquete neurovascular [*Radiology* 242:182, 2007]. El valor de la

RNM con el *coil* endorrectal es extremadamente limitado en los pacientes de riesgo bajo, particularmente si el número y el porcentaje de fragmentos afectados en la biopsia es ≤ 2 sextantes. Juzgamos que su valor es también limitado en los pacientes que reúnen varias características de riesgo alto (a pesar de la sensibilidad elevada). En esos pacientes (generalmente no quirúrgicos), existe una probabilidad alta de invasión extracapsular y/o de la vesícula seminal; en este escenario, la RNM con *coil* endorrectal poco agregaría a la planificación terapéutica. Existen excepciones en casos seleccionados, en los que se opta por la conducta quirúrgica. Desde nuestro punto de vista, la RNM con *coil* endorrectal presenta mayor impacto en la estadificación de los pacientes con

enfermedad T2 y/o PSA ≥ 10 ng/mL y con ≥ 3 sextantes comprometidos en el tumor [*Radiology* 224:203, 2002]. Es muy importante el tiempo de la realización de la RNM con *coil* endorrectal. Recomendamos su realización sólo después de 4 semanas después de la biopsia, para reducir el riesgo de error en la interpretación del examen. Además, la espectroscopía puede refinar aún más el diagnóstico diferencial entre invasión neoplásica de la cápsula y hemorragia post biopsia [*AJR Am Roentgenol* 183:1079, 2004]. La RNM de columna total puede ser útil en la estadificación de pacientes con cáncer de próstata de riesgo alto. En dos series, una retrospectiva y otra prospectiva, las cuales incluyeron 99 y 26 pacientes portadores de cáncer de próstata con características adversas (definido con PSA >10-20 y Gleason ≥

8), la RNM de columna mostró metástasis óseas en 4 y 11% de los pacientes, respectivamente, clasificados con o sin evidencia de comprometimiento óseo, por estadificación convencional con inclusión de la gammagrafía ósea [*J Clin Oncol* 25:3281, 2007; *Clin Oncol* (*R Coll Radiol*)21:39, 2009]. En la mayor serie, todos los pacientes con hallazgos positivos en la RNM de la columna total y que mostraron gammagrafía ósea negativa presentaron PSA ≥ 40 ng/mL [*Clin Oncol* (*R Coll Radiol*) 21:39, 2009)]

Tratamiento

Enfermedad clínica de riesgo bajo (≤ T2a, Gleason ≤ 6 y PSA < 10 ng/mL) y con elevación del PSA ≤ 2 ng/mL en el año anterior

al diagnóstico

Recomendación. Prostatectomía radical (PR) (convencional o retropúbica asistida por robótica) o radioterapia (RT) externa 3D, en dosis ≥ 78 Gy o braquiterapia con o sin RT externa u observación con monitoreo continuo. En los casos seleccionados para la RT externa, considerar la técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT). En pacientes no candidatos al tratamiento local por comorbilidades, edad avanzada, o preferencia personal y que sean candidatos a tratamiento inmediato, considerar tratamiento con supresión de los niveles de testosterona.

Nota. La conducta local debe ser individualizada, debido a los efectos

nocivos asociados a la cirugía y a la RT (externa y braquiterapia), así como la expectativa de vida. La RT externa debe ser conformacional y en dosis ≥ 78 Gy. Varios estudios aleatorizados mostraron que las dosis más elevadas de RT presentan un claro incremento de la supervivencia libre de recurrencia bioquímica y en algunos estudios, de la supervivencia global (SG) [*J Clin Oncol* 18:3904, 2000; *JAMA* 294:1233, 2005; *J Clin Oncol* 24:1990, 2006]. Aunque no exista estudios aleatorizados que comparen las diversas modalidades terapéuticas las tasa de cura entre PR, RT y braquiterapia son superpuestas en la enfermedad de riesgo bajo, debiendo considerarse en la elección del tratamiento local los efectos colaterales, costos y preferencia del paciente. En relación a la morbilidad de la PR, las tasas de incontinencia

urinaria varían de 8 a 22% en hospitales terciarios [*J Urol* 145:512, 1991] y de la comunidad [*J Urol* 152:1817, 1994], respectivamente, y la tasa de conservación de la potencia sexual es inversamente proporcional a la edad del paciente < 50 años: 91%; 50 a 59 años: 75%; 60 a 70 años: 58%; > 70 años: 25% [*J Urol* 145:998, 1991]. Además de la edad, la historia previa de *diabetes mellitus* y preservación o no del paquete neurovacular son los factores más destacados para estimar la probabilidad de preservación de la potencia sexual después de la PR [*J Urol* 181:1817, 2009]. La experiencia con PR retropúbica asistida por robótica es creciente y los estudios muestran tasas similares de continencia, potencia sexual, márgenes negativas y supervivencia libre de progresión al compararla a la cirugía convencional [

Urology 70:945, 2007; *BJU Int* 103:448, 2009]. En relación a la RT externa conformacional, la incidencia de toxicidad urinaria tardía grado 2 (por los criterios del *Radiation Oncology Group* - RTOG), con dosis ≥ 75,6 Gy, fue del 13%, y la toxicidad rectal grado 2 fue del 14% en un estudio con 506 pacientes [*J Urol* 166:876, 2001]. En contrapartida, en una serie retrospectiva del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) con 561 pacientes tratados con IMRT en la dosis de 81 Gy, se observó un perfil de toxicidad mucho más favorable: rectal grado 2 (1,6%) y 3 (0,1%) y estenosis uretral de grados 2 (9%) y 3 (3%) [*J Urol* 176:1415, 2006]. Un estudio retrospectivo con 901 pacientes (con edades entre 55 y 74 años) sometidos a PR y 286 sometidos a RT externa mostró, en un plazo de 5 años,

tasas mayores de incontinencia urinaria (14 *versus* 4%) y disfunción eréctil (79 *versus* 63%) con la PR. En contrapartida, los pacientes tratados con RT externa presentaron tasas mayores de alteración del hábito intestinal, dolor y sangrado rectal y hemorroidal [*J Natl Cancer Inst* 96:1358, 2004]. Una revisión de la literatura sobre los efectos colaterales de la braquiterapia muestra tasas de incontinencia urinaria entre 0 y 19%, síntomas obstructivos que necesitan de resección transuretral entre 0 y 8,7%, proctitis entre 0,5 y 21,4%, fístula entre 1 y 2,4% y disfunción eréctil entre 34 y 86% de los casos [*Eur Urol* 41:427, 2002]. En pacientes que no pueden recibir tratamiento local, se puede considerar la supresión inmediata de los niveles de testosterona. Esa recomendación se basa en un estudio

aleatorizado, conducido por el *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), el cual incluyó 985 pacientes en estadio T0-T4N0-2M0, no candidatos a tratamiento local, y comparó la supresión inmediata de los niveles de testosterona o cuando aparecieron síntomas o complicaciones. Con un seguimiento mediano de 7,8 años, se observó una discreta superioridad de la SG (HR=1,25, IC de 95%:1,05-1,48, no inferioridad *P* >0,1) a favor del brazo con supresión inmediata de testosterona, pero con una tasa mayor de muertes por causas no prostáticas [*J Clin Oncol* 24:1868, 2006]. Por lo tanto, considerando los efectos nocivos de la supresión de los niveles de testosterona, recomendamos que la decisión sea individualizada, ya que la estrategia de seguimiento cuidadoso es

otra opción en los pacientes de riesgo bajo. Por ejemplo, un estudio prospectivo de fase II con 299 pacientes con criterios de riesgo bajo mostró que, en un seguimiento de 55 meses, 60% de los pacientes permanecieron en observación y 40% necesitaron u optaron por tratamiento. En ese estudio, la causa de interrupción de la observación fue relacionada a la progresión bioquímica (12%), progresión clínica (8%), progresión histológica en la rebiopsia (4%) o preferencia del paciente (16%). La tasa de supervivencia, por causa específica en 8 años, fue del 99% y sólo 2 pacientes murieron por cáncer de próstata. El tiempo de duplicación del PSA < 3 años muestra ser el mejor parámetro pronóstico y determina la necesidad de tratamiento local [*J Urol* 172:S48, 2004]. Un segundo estudio, el

cual incluyó 321 pacientes y adoptó la misma estrategia, reportó, en un seguimiento mediano de 3,6 años, que solamente 24% de los pacientes recibieron tratamiento, y la tasa de supervivencia por causa especifica fue del 100% [*Cancer* 112:2664, 2008]. Por lo tanto, la opción de seguimiento solamente puede utilizarse en los pacientes con tumores de riesgo bajo, adherentes al seguimiento y con expectativa de vida < 15 años por comorbilidades o en aquellos que desean mantener actividades plenas. Se debe proceder a la intervención local en el caso de aumento en la puntuación de Gleason visto en la rebiopsia, tiempo de duplicación de PSA < 3 años, o progresión clínica durante el seguimiento [*J Urol* 172:S48, 2004].

Consejo. Al contrario de la PR, en la cual los niveles del PSA es por lo general indetectable poco tiempo después de la cirugía, después de la RT los niveles del PSA disminuye lentamente, con un tiempo mediano para alcanzar el nadir de 27 meses [*Urology* 54:968, 1999]. En aproximadamente 20% de los pacientes tratados con RT (externa o braquiterapia), el PSA puede elevarse temporalmente en cerca del 20 al 30% y después disminuir, en un fenómeno llamado PSA *bounce* (rebote). La incidencia del PSA *bounce* depende de la definición, la cual varía desde una elevación de por lo menos 0,1 ng/mL hasta 0,4 ng/mL. El conocimiento de ese fenómeno es crítico para no cometer el error de tratar al paciente como una progresión de la enfermedad después de la RT. Cabe destacar que el

fenómeno del PSA *bounce* no está asociado a tasas inferiores de SG [*Cancer* 107:1496, 2006].

Enfermedad clínica de riesgo intermedio (T2b o T2c, Gleason 7 y/o PSA ≥ 10 y ≤ 20 ng/mL) o enfermedad de riesgo bajo con elevación del PSA > 2 ng/mL en el año anterior al diagnóstico

Recomendación. PR o RT externa 3D, en dosis ≥ 78 Gy. Considerar el uso de análogo de LHRH y antiandrógeno periférico por 6 meses (neoadyuvante por 2 meses, concomitante por 2 meses y adyuvante por 2 meses), en asociación a la RT. En casos seleccionados para RT externa, considerar la técnica de IMRT. En

pacientes no candidatos al tratamiento local por comorbilidades, o edad avanzada o preferencia personal y que sean candidatos a tratamiento inmediato, considerar el tratamiento con supresión de los niveles de testosterona.

Nota. La conducta local debe ser individualizada, frente a los efectos colaterales relacionados a la cirugía y a la RT, así como la disponibilidad real de contar con tecnología radioterapéutica adecuada para el paciente en discusión, la cual pueda proporcionar los resultados alcanzados en la literatura. Las tasas de cura entre las dos modalidades (utilizando RT conformacional) son superpuestas, y no existen evidencias claras de que la PR sea superior a la RT conformacional. En

los casos en que se opta por la RT externa, es imperativo utilizar la técnica conformacional en dosis de por lo menos 78 Gy [*J Clin Oncol* 18:3904, 2000] y, de estar disponible, debe aplicarse la técnica de IMRT. Considerar en conjunto con la RT, la asociación hormonal, objetivando la supresión de los niveles de testosterona. La base para esto es un estudio aleatorizado de 206 pacientes, el cual comparó RT conformacional direccionada solamente para la próstata, con o sin análogo de LHRH y antiandrógeno periférico por 6 meses (neoadyuvante por 2 meses, concomitante por 2 meses y adyuvante por 2 meses). En un seguimiento mediano de 7,6 años, el tratamiento combinado mostró tasas superiores de SG (HR=1,8, IC de 95%: 1,1-2,9, *P* = 0,01), siendo ese beneficio más evidente en los pacientes sin o con

comorbilidades mínimas [*JAMA* 299:289, 2008]. Una serie retrospectiva evaluó la función del tratamiento con RT externa y tratamiento hormonal por 6 meses en una población específica de pacientes: riesgo bajo o intermedio pero con elevación del PSA > 2 ng/mL en el año anterior al diagnóstico (reconocidamente un factor pronóstico adverso). En relación a la RT aislada, el brazo del tratamiento multimodal fue asociado a tasas superiores de supervivencia por causa específica (P = 0,007) y SG (P < 0,001), mostrando nuevamente el impacto de la hormonoterapia (HT) combinada a la RT [*J Clin Oncol* 24:4190, 2006].

Enfermedad clínica de riesgo alto (≥ T3a, Gleason ≥ 8 y/o PSA > 20 ng/mL)

Recomendación. RT externa 3D (en casos seleccionados IMRT), en dosis ≥ 78 Gy, asociada a la supresión de la testosterona por medio medicamentoso (análogo de LHRH) o quirúrgico (orquiectomía), concomitante y adyuvante, mínimamente por 3 años (en el caso del análogo de LHRH). Recomendamos, después de la discusión con el paciente, la utilización del análogo de LHRH por tiempo indefinido. En caso que el paciente haya sido sometido a PR y presente ganglios linfáticos pélvicos comprometidos, también recomendamos el uso adyuvante de análogo de LHRH u orquiectomía. Se puede particularizar la conducta quirúrgica en los pacientes jóvenes con sólo un factor de riesgo alto. En los pacientes no candidatos al

tratamiento local por comorbilidades o edad avanzada o preferencia personal y que sean candidatos al tratamiento inmediato, considerar el tratamiento con supresión de los índices de testosterona.

Nota. Juzgamos imperativo que en esos pacientes, la RT externa sea conformacional en las dosis de por lo menos 78 Gy [*J Clin Oncol* 18:3904, 2000]. La recomendación de RT con HT mínimamente por 3 años se basa en dos estudios prospectivos aleatorizados, los cuales mostraron mejores tasas de supervivencia por causa específica y SG, en relación a la RT aislada [*N Engl J Med* 337:295, 1997; *Lancet* 360:103, 2002; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1285, 2005]. Un estudio conducido por el EORTC mostró

que la RT seguida de 3 años de **goserelina** fue superior a la RT aislada [*N Engl J Med* 337:295, 1997; *Lancet* 360:103, 2002]. El otro estudio, conducido por el RTOG (85-31), mostró que el uso de **goserelina** indefinidamente después de la RT fue superior a la RT aislada [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1285, 2005]. En relación a la duración de la HT, dos estudios aleatorizados mostraron que, en combinación con la RT, la HT más prolongada es superior a la HT de corta duración. El estudio RTOG (92-02) mostró que 24 meses de **flutamida** asociada a **goserelina** fue superior a 4 meses (2 meses previamente y 2 meses durante la RT), con el mayor beneficio en términos de SG observado en pacientes con puntuación de Gleason 8 a 10 (45,1 *versus* 31,9%, *P* = 0,0061) [*J Clin Oncol* 26:2497, 2008]. El otro

estudio conducido por el EORTC (22961) mostró que 3 años de supresión de testosterona (asociada al antiandrógeno periférico) fue superior a 6 meses de HT (reducción del riesgo de muerte de 15,2 *versus* 19% HR=1,42, IC de 95,71%: 1,09-1,85, *P* = 0,019, y del riesgo de muerte por cáncer en 5 años de 4,7 *versus* 3,2%, HR= 1,71, IC de 95%: 1,14-2,57, *P* = 0,002) [*N Engl J Med* 360:2516, 2009]. Un análisis retrospectivo del estudio RTOG 85-31 muestra que el uso de HT por un tiempo mayor de 3 años es beneficioso. En ese estudio, que incluyó 377 pacientes, se observó que las tasas de SG y supervivencia por causa específica fueron superiores para los pacientes tratados con RT y **goserelina** por > 5 años, en comparación a aquellos tratados por ≤ 5 años (*P* < 0,0001) [*J Clin Oncol* 27:2137, 2009]. Cabe

destacar que, además de la asociación del análogo de LHRH a la RT promover el beneficio de la SG en relación a la RT aislada, un análisis de 3 estudios del RTOG (85-31, 86-10 y 92-02) con 2,992 pacientes mostró menor toxicidad urinaria y rectal grado 3 con la combinación de RT y HT [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:437, 2008]. Hasta hace poco tiempo, algunos autores recomendaban HT aislada en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. Un estudio escandinavo, entretanto, mostró que HT en combinación con RT es superior a la HT aislada en términos de supervivencia causa específica (23,9 *versus* 11,9%, HR=0,44, IC de 95%: 0,30-0,66, $P < 0,0001$) y SG en 10 años (39,4 *versus* 29,6%, HR=0,68, IC de 95%: 0,52-0,89, $P < 0,004$), ilustrando inequívocamente el valor de la RT en el tratamiento de la

enfermedad localmente avanzada [*Lancet* 373:301, 2009]. La PR en general no se realiza rutinariamente para pacientes de riesgo alto, debido a las tasas bajas de cura y tasas altas de complicaciones, como incontinencia, debido a la extensión local de la enfermedad. A pesar de eso, algunos grupos (por ejemplo, el de la *Mayo Clinic*) muestran resultados alentadores en esos pacientes [*J Urol* 167:117, 2002; *BJU Int* 95:751, 2005]. Una de las críticas a esos estudios se refiere al hecho de que un número significativo de esos pacientes fueron tratados de forma adyuvante con RT y/o HT adyuvante.

Consejo. Los pacientes con puntuación de Gleason 5 a 6, pero con componente minoritario 4 ó 5, o

aquellos con puntación de Gleason 7, pero con componente minoritario 5, presentan mayores tasas de recurrencia después de la PR [*J Clin Oncol* 23:2911, 2005]. Pacientes con enfermedad localizada (tratados con cirugía o RT) y puntuación de Gleason 7 (3+4 ó 4+3), pero con componente terciario 5, presentan una evolución similar a aquellos con puntuación de Gleason 8-10 [*JAMA* 298:1533, 2007]. Esos datos tienen dos aplicaciones prácticas: el patólogo debe describir la presencia o ausencia de los componentes 4 ó 5 en el espécimen quirúrgico, y esos pacientes pueden ser considerados como de riesgo alto y tratados como tales. Recomendamos que los pacientes de riesgo alto, sometidos a RT y HT, sigan medidas dietéticas rigurosas, ya que los datos del RTOG 92-02 muestran que la

obesidad está significativamente asociada al aumento del riesgo de muerte [*J Clin Oncol* 26:4333, 2008].

Margen positiva y/o con extensión extracapsular y/o con invasión de la vesícula seminal después de la prostatectomía

Recomendación. Recomendamos RT conformacional adyuvante en la dosis de 60 a 64 Gy en 30 a 32 fracciones, en pacientes con margen positiva y/o con extensión extracapsular y/o con invasión de la vesícula seminal, independientemente de los niveles de PSA después de la prostatectomía. Considerar la adición de terapia supresora con testosterona por 3 años en pacientes con enfermedad de

riesgo alto después de la prostatectomía.

Nota. La recomendación del uso de RT adyuvante después de la prostatectomía se basa en el estudio *Southwest Oncology Group* (SWOG) 8794, el cual incluyó 425 pacientes con margen positiva y/o con extensión extracapsular y/o con invasión de la vesícula seminal sin evidencia clínica o patológica de enfermedad, invadiendo ganglios linfáticos, para recibir RT adyuvante (60-64 Gy) *versus* observación. En ese estudio, aproximadamente 68% de los pacientes presentaron margen positiva y/o extensión extracapsular y solamente 10% invasión exclusiva de la vesícula seminal. De forma importante, más del 50% de los pacientes presentaron

niveles de PSA pre-RT ≥ 2 ng/mL. Después del seguimiento mediano de 11,5 años, el brazo de la RT fue asociado a tasas superiores de supervivencia libre de metástasis en 15 años (54% *versus* 43%, HR=0,71, IC de 95%: 0,54-0,94, *P* = 0,016). El dato más relevante de ese estudio fue la demostración, en el brazo de la RT postoperatoria, del beneficio de la SG en 15 años, en relación al brazo de la observación (51 *versus* 37%, HR=0,72, IC de 95%: 0,55-0,96, *P* = 0,23) [*J Urol* 181:956, 2009]. A pesar que los pacientes irradiados presentaron las mismas tasas de disfunción eréctil, después de la PR, que los observados, existieron tasas mayores en el período de 2 años de sintomatología urinaria (24 *versus* 13%, *P* < 0,05) y rectal (19 *versus* 4%, *P* < 0,05) relacionadas a la RT [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:*abstr*

66, 2008]. La recomendación del uso de la combinación de supresión de testosterona concomitante a la RT en pacientes con riesgo alto de recurrencia es una inferencia de los estudios del EORTC, RTOG 83-31 y RTOG 92-02 (discutido en detalle en el ítem anterior – *Enfermedad clínica de riesgo alto*). Es importante destacar que, si el paciente presenta alguno de esos criterios y ninguna contraindicación para el tratamiento adyuvante, la RT debe realizarse adyuvantemente y no cuando se eleve el PSA. Recomendamos ese abordaje porque un estudio retrospectivo que incluyó 449 pacientes (primariamente con enfermedad T3) reportó tasas de supervivencia libre de progresión por PSA del 73% con RT adyuvante *versus* 50% con RT de rescate en 5 años (HR=2,3, IC de 95%:1,4-3,8, *P* = 0,0007) [*J Urology*

72:1298, 2008].

Comprometimiento ganglionar después de la prostatectomía

Recomendación. Recomendamos el uso de análogos de LHRH por tiempo indeterminado u orquiectomía adyuvante inmediata.

Nota. En pacientes que se sometieron a PR y que presentaron ganglios linfáticos pélvicos patológicamente comprometidos, se recomienda el uso de análogos de LHRH adyuvante (u orquiectomía) precoz. Esa recomendación se basa en un estudio de fase III con 100 pacientes con enfermedad en estadios T1 o T2, sometidos a PR que presentaron ganglios linfáticos pélvicos

patológicamente comprometidos y que fueron aleatorizados para el uso de análogos de LHRH (u orquiectomía inmediata) o en la recurrencia clínica. Las tasas de SG (HR=3,0, IC de 95%: 1,2-7,3, P = 0,02) y supervivencia por causa específica (HR=6,2, IC de 95%: 1,8-21,5, P < 0,01), con un seguimiento mediano de 7,1 años, recomendaron el uso inmediato de la supresión de los niveles de testosterona [*N Engl J Med* 341:1781, 1999]. Una de las críticas a ese estudio se refiere al hecho de que los pacientes que recibieron tratamiento hormonal tardío lo efectuaron solamente durante la aparición de la recurrencia clínica y no en la recurrencia bioquímica. Por ejemplo, algunos estudios retrospectivos mostraron resultados similares de supervivencia al momento de la administración del tratamiento

hormonal en la recurrencia bioquímica, lo que evitaría que algunos pacientes, potencialmente curados con la cirugía, se expongan a los efectos colaterales de la HT [*BJU Int* 99:321, 2007; *J Clin Oncol* 27:100, 2009]. No obstante, a pesar de esas críticas, hemos preferido a la HT inmediata.

RECURRENCIA BIOQUÍMICA DESPUÉS DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL

Definición y estadificación

Definición. PSA ≥ 0,2 ng/mL [*J Clin Oncol* 22:537, 2004] o ≥ 0,4 ng/mL [*J Clin Oncol* 24:3973, 2006] (recomendamos la línea de corte de ≥ 0,2 ng/mL) documentada en tres

diferentes mediciones con intervalos de por lo menos 2 semanas.

Estadificación. No existe estandarización en la estadificación de pacientes con recurrencia bioquímica y valores bajos del PSA después de PR. Recomendamos mínimamente un tacto rectal y, cuando esté disponible, RNM con *coil* endorrectal o ecografía transrectal (ECO). La gammagrafía ósea está indicada en pacientes con niveles del PSA ≥ 10 ng/mL o en aquellos con dolor óseo, independientemente de los valores del PSA sérico.

Nota. El tacto rectal es un examen poco sensible y poco específico para la detección de recurrencia local después de la PR [*J Urol* 144:921, 1990]. Del mismo modo, la ECO transrectal [*Semin*

Oncol 30:616, 2003], TC de pelvis [*Br J Radiol* 70:995, 1997] y tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) tienen una función limitada para delinear el sitio de la recurrencia [*Eur Urol* 36:31, 1999]. El grado de exactitud de la RNM con *coil* endorrectal muestra ser superior a todos los otros métodos convencionales de imágenes para la evaluación de recurrencias locales. El estudio del MSKCC, el cual incluyó 41 pacientes con recurrencia local comprobada por biopsia, mostró sensibilidad y especificidad de 95 y 100%, respectivamente [*Radiology* 23:379, 2004]. Además de esto, la RNM con *coil* endorrectal muestra ser superior a los otros métodos en la detección de la vesícula seminal o el tejido prostático remanente, evitando el tratamiento radioterapéutico u hormonal

innecesario en esos casos [*Semin Oncol* 30:616, 2003]. Otra ventaja potencial de detectar la recurrencia clínica en el lecho prostático es la intensificación en la RT de rescate referente a los campos (más amplios) y dosis (mayores). Un estudio retrospectivo con 239 pacientes con recurrencia bioquímica, después de la PR, mostró que la curva de aumento (P = 0,04) y la velocidad del incremento del PSA (P = 0,003) fueron asociados, en un análisis multivariante, a la presencia de metástasis óseas [*J Clin Oncol* 23:2918, 2005]. Ese mismo estudio mostró que no es muy común que la gammagrafía ósea muestre metástasis con valores de PSA < 10 ng/mL. Esos datos generaron un nomograma que puede ser utilizado en el intento de evitar no sólo falsos positivos, sino también costos innecesarios en poblaciones de riesgo

bajo, en la detección de metástasis óseas (http://www.nomograms.org) [*J Clin Oncol* 23:1962, 2005].

Tratamiento

Recomendación. RT externa de rescate (con o sin análogos de LHRH neoadyuvante y concomitante por 6 meses) en los pacientes que presenten, de acuerdo con el nomograma de Stephenson (citado a continuación), probabilidad de supervivencia libre de recurrencia bioquímica ≥ 10% en 6 años asociada a una expectativa de vida superior de 5 a 10 años. Recomendamos tratamiento neoadyuvante y concomitante a la RT de rescate con análogos de LHRH por 6 meses, en el caso que la probabilidad de

supervivencia libre de recurrencia bioquímica sea entre 10 y 50% en 6 años y la RT de rescate aislada, en el caso de supervivencia libre de recurrencia bioquímica > 50% en 6 años. El tratamiento hormonal aislado es recomendable para los pacientes con probabilidad de supervivencia libre de recurrencia bioquímica < 10% en 6 años (en particular si el tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses), asociado a una expectativa de vida superior de 5 a 10 años. Se recomienda la observación para los pacientes con expectativa de vida menor que 5 años, independientemente del tiempo de duplicación de PSA. Es importante destacar que la elección del tipo de tratamiento en relación a la probabilidad de supervivencia libre de recurrencia bioquímica es arbitraria y

refleja la opinión de los autores.

Nota. La mayor base de datos que avala el empleo de la RT de rescate para los pacientes con recurrencia bioquímica después de PR fue reportado por Stephenson *et al*. [*J Clin Oncol* 25:2035, 2007]. Basados en un estudio retrospectivo que incluyó 1.540 pacientes con un seguimiento mediano de 53 meses, los autores crearon un nomograma, mostrado en la figura 1, el cual integra los factores pronósticos más importantes, estimando con buena exactitud la probabilidad de supervivencia libre de progresión en 6 años (definida como PSA ≤ 0,1 ng/mL). Analizando la población de pacientes como un todo, la supervivencia libre de progresión en 6 y 10 años fue de 32 y 19%, respectivamente. Los factores

pronósticos más importantes, en el análisis multivariante fueron: Gleason (8 a 10 – riesgo relativo de progresión de 2,2; 7 – riesgo relativo de progresión de 1,4, siempre en comparación con la puntuación 4 a 6, $P < 0,001$), niveles del PSA pre RT (riesgo relativo de progresión de 1,9; $P < 0,001$), margen quirúrgica (negativa *versus* positiva, riesgo relativo de progresión de 1,5 $P < 0,001$), tiempo de duplicación del PSA (riesgo relativo de progresión de 0,9; $P < 0,001$), comprometimiento ganglionar (presente *versus* ausente, riesgo relativo de progresión de 1,9; $P = 0,019$) y tratamiento con análogos de LHRH pre RT de rescate (presente *versus* ausente, riesgo relativo de progresión de 0,5; $P < 0,001$). Como la utilización del análogo de LHRH de forma neoadyuvante a la RT de rescate tuvo beneficio en la supervivencia libre

de recurrencia bioquímica, recomendamos su uso cuando la probabilidad de supervivencia libre de recurrencia bioquímica sea ≤ 50% en 6 años. La evolución fue particularmente destacada de acuerdo con los niveles del PSA. Pacientes con PSA entre 0,21 y 0,5; entre 0,51 y 1,0; entre 1,01 y 1,5 y > 1,5 tuvieron una supervivencia libre de progresión del 48, 40, 28 y 18% en 6 años, respectivamente ($P < 0,001$). Por lo tanto, en los pacientes con recurrencia bioquímica (PSA ≥ 0,2 ng/mL, en tres mediciones con intervalo mínimo de 2 semanas) y candidatos a la RT de rescate, recomendamos iniciar el tratamiento lo más tempranamente.

Figura 1. Nomograma pretratamiento, después de la radioterapia de rescate, para predecir la probabilidad de un

paciente con recurrencia del PSA después que la PR permaneció libre de progresión de la enfermedad a los 6 años.

Reproducido con permesso. © 2008 American Society of Clinical Oncology. Todos los derechos reservados.

Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM et al: Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. J Clin Oncol 25, 2007: 2035-2041.

Instrucciones: Localice la puntuación de Gleason del paciente en el respectivo eje. Dibuje una línea recta hacia arriba, hasta el eje “puntos”, para determinar cuantos puntos con relación a la recurrencia de la enfermedad recibirá el paciente por la puntuación de Gleason. Repita el proceso para los otros diez parámetros de la enfermedad y el tratamiento. Sume los puntos y localice ese número en el eje “total de puntos”. Dibuje una línea recta hacia abajo para encontrar la probabilidad que el paciente pueda permanecer libre

de progresión de la enfermedad a los 6 años, después de la RT de rescate, asumiendo que el paciente no morirá antes por otra causa.

Recientemente, un estudio retrospectivo conducido por la *Johns Hopkins*, incluyendo 635 pacientes con recurrencia bioquímica después de la cirugía, comparó la supervivencia por causa específica en pacientes que no recibieron tratamiento de rescate en el momento de la elevación del PSA (n=397), pacientes tratados con RT de rescate aislada (n=160) o asociada al tratamiento hormonal (n=78). La introducción de RT de rescate fue asociada a reducción del riesgo de muerte del orden de tres veces en comparación con la observación al momento de la recurrencia bioquímica (HR=0,32, IV de 95%:0,19-0,54, $P < 0,001$), sin embargo, en contraste con

la serie de Stephenson *et al*., ese beneficio fue restringido a los pacientes de tenían el tiempo de duplicación del PSA < 6 meses y con recurrencia bioquímica en un período < 2 años de la cirugía [*JAMA* 299:2760, 2008]. No juzgamos necesaria la comprobación por biopsia de la recurrencia local, debido a la limitada sensibilidad del método [*BJU Int* 93:680, 2004], asociado al hecho de que el resultado de la biopsia aparentemente no es un factor pronóstico para la respuesta bioquímica, después del tratamiento radioterapéutico de rescate [*J Urol* 166:111, 2001]. La RT externa de rescate muestra tener un perfil de toxicidad bastante aceptable, con tasas bajas de efectos colaterales urinarios en pacientes que presentan continencia satisfactoria en el momento del tratamiento de rescate [*BJU Int* 94:521,

2004; *Urology* 61:1204, 2003]. Los pacientes con recurrencia local, manifestada por aumento del PSA y masa clínicamente detectable por tacto rectal o por imágenes, presentan un pronóstico más reservado al compararlo con aquellos con recurrencia bioquímica exclusiva [*Urology* 64:760, 2004]. En ese grupo de peor pronóstico, recomendamos el tratamiento multimodal con análogos de LHRH concomitante y adyuvante por 3 años. Es importante destacar, entretanto, que aún no existen estudios aleatorizados comparando RT externa de rescate, con o sin análogo de LHRH, en el tratamiento de recurrencia bioquímica después de la PR. Otro tema pendiente es si la RT externa debe incluir no sólo el lecho prostático, sino también la pelvis, particularmente en pacientes con características patológicas

adversas, observadas tanto en la pieza quirúrgica de la PR como en el momento de la recurrencia (por ejemplo, con masa tumoral en lecho prostático) [*Clin Prostate Cancer* 3:93, 2004].

Consejo. Considerar la posibilidad de tejido prostático remanente, particularmente en la anastomosis uretrovesical, en pacientes con próstata de gran volumen, sometidos a PR con dificultad en el intraoperatorio, o en aquellos con PSA detectable en el postoperatorio (a pesar de las características favorables de acuerdo con el PSA preoperatorio, estadificación y anatomopatología) y que presentan elevación lenta o con niveles estables del PSA después de la cirugía (generalmente con valores séricos

absolutos bajos) [*Eur Urol* 46:321, 2004]. La RT no parece afectar la continencia urinaria en los pacientes operados [*J Urol* 159:164, 1998; *Urology* 56:453, 2000; *BJU Int* 94:521, 2004], solamente la tasa de impotencia [*AUA abstr* 827, 2005].

RECURRENCIA BIOQUÍMICA DESPUES DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA

Definición y estadificación

Definición. Las tres definiciones más utilizadas son: aumento del PSA ≥ 2 ng/mL o PSA ≥ 3 ng/mL superior al nadir (después de la RT) o dos aumentos consecutivos del PSA ≥ 0,5 ng/mL, comparados al menor valor del PSA (después de la RT) [*J Urol* 173:797,

2005].

Estadificación. No existe estandarización en relación a la estadificación de los pacientes con recurrencia bioquímica y con valores bajos del PSA después de la RT externa. Procedemos en analogía a la estadificación de la recurrencia bioquímica después de la prostatectomía radical (ver anteriormente).

Tratamiento

Recomendación. Definir el tipo de tratamiento en función de las características de riesgo tumoral inicial, así como del tiempo de duplicación del PSA (≥ o < 10 meses), valor del PSA y expectativa de vida al

momento de la recurrencia. Para pacientes con enfermedad inicialmente de riesgo alto asociada al tiempo de duplicación de PSA < 10 meses, recomendamos tratamiento hormonal con análogos de LHRH u orquiectomía. Para los pacientes que desean conservar la potencia sexual, se puede utilizar el uso intermitente de análogos de LHRH o (como segunda opción) la **bicalutamida** en dosis altas (150 mg/día). Para los pacientes con edad ≤ 65 años o con expectativa de vida superior a los 10 años, tiempo de duplicación del PSA ≥ 10 meses, enfermedad clínicamente localizada (T1 y T2) al momento del diagnóstico inicial del rescate y PSA al momento del rescate ≤ 10 ng/mL, recomendamos tratamiento local (el más utilizado es la PR). Para pacientes con tiempo de duplicación del PSA ≥

10 meses y no candidatos al tratamiento local debido a la expectativa de vida baja originada por otras comorbilidades, recomendamos solamente observación.

Nota. Un análisis retrospectivo de 1,780 pacientes tratados con RT curativa sugiere que la recurrencia bioquímica es un factor pronóstico adverso asociado a las tasas de supervivencia relacionadas al cáncer (84 *versus* 98%, $P < 0,0001$) y SG (80 *versus* 88%, $P = 0,0003$), siendo su impacto mayor para los pacientes < 75 años (o con expectativa de vida ≥ 10 años) y con enfermedad inicial clasificada como de riesgo alto ($P = 0,004$) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1040, 2004]. El factor pronóstico que muestra ser el más importante es el

tiempo de duplicación del PSA según un estudio retrospectivo, el cual incluyó 2,751 pacientes con enfermedad en estadios T1c-T4NxM0 tratados con RT externa. Este estudio reportó un riesgo relativo de muerte relacionado al cáncer de próstata del orden de 12 ($P < 0,001$) en los pacientes con tiempo de duplicación del PSA < 3 *versus* ≥ 3 meses. La supervivencia mediana de los pacientes con tiempo de duplicación del PSA < 3 meses fue de solamente 6 años [*J Urol* 172:S42, 2004]. Con la incorporación de los resultados de estos dos estudios, se observa que la SG es negativamente afectada por la recurrencia bioquímica a partir de la conjunción de tres factores: las características iniciales del tumor durante el tratamiento radioterapéutico, el tiempo de duplicación del PSA y la expectativa de

vida. Esos datos muestran que pacientes con recurrencia bioquímica después del tratamiento radioterapéutico que presentaron tiempo de duplicación del PSA ≥ 3 meses o expectativa de vida baja no son negativamente afectados en términos de SG. Por lo tanto, para esos dos grupos no está claro el valor del tratamiento de rescate (sea local o sistémico), siendo la observación una estrategia razonable a ser considerada. Por otro lado, el tratamiento muestra beneficio para los pacientes con tiempo de duplicación del PSA < 3 meses y expectativa de vida superior de 5 a 10 años, ya que en ese grupo la recurrencia implica menores tasas de SG. Recomendamos el tratamiento con análogos de LHRH para los pacientes con características de riesgo alto, caracterizados por puntuación de

Gleason ≥ 8, PSA > 20 ng/mL y estadio clínico T3 o T4, o en aquellos con niveles de PSA > 10 ng/mL previamente al inicio del tratamiento de rescate, o en aquellos pacientes que rechazan el tratamiento local (a pesar de indicado), o que no reúnan condiciones clínicas para un procedimiento seguro. Recomendamos el tratamiento local (PR, crioterapia o braquiterapia de rescate) en casos especialmente seleccionados, incluyendo pacientes ≤ 65 años (o con expectativa de vida > 15 a 20 años), sin comorbilidades relevantes, con características de enfermedad inicialmente de riesgo bajo o intermedio, con enfermedad clínica en estadios T1 y T2 y niveles de PSA ≤ 10 ng/mL en el momento de la PR de rescate. La PR de rescate contempla la más extensa literatura entre los procedimientos locales de rescate, sin

embargo, es un procedimiento con relativa morbilidad y cuyas tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica, definida como PSA > 0,2 ng/mL, se limitan apenas al 30% en 15 años, de acuerdo con la experiencia del MSKCC [*Int J Rad Oncol Biol Phys* 62:448, 2005]. En la experiencia de los centros de referencia, las tasas de lesión rectal, incontinencia urinaria y estenosis de anastomosis son de 2, 61 y 30%, respectivamente. En un seguimiento de 5 años, solamente el 39% de los pacientes presentaron continencia urinaria completa. Otra función de la cirugía de rescate es la paliación, en pacientes altamente sintomáticos con obstrucción urinaria y/o rectal, en particular después de la falla al tratamiento radioterapéutico, sin evidencia de enfermedad metastásica. Series pequeñas recomiendan esa

estrategia con mejora de la sintomatología rectal y urinaria, debiendo ésta usarse en casos seleccionados, realizados por cirujanos experimentados [*J Urol* 174:2186, 2005]. Otras dos estrategias utilizadas como tratamiento de la recurrencia local, después de la RT externa, especialmente en pacientes con comorbilidades o en aquellos que rechazan la cirugía de rescate, incluyen la crioterapia y la braquiterapia. Una de las mayores series que incluyó 279 pacientes tratados con crioterapia de rescate reportó tasas de supervivencia libre de recurrencia del 58% en 5 años [*J Urol* 180:559, 2008]. Las tasas de impotencia sexual son bastante elevadas (72 a 100%) [*J Urol* 173:373, 2005], y las complicaciones como dolor perineal, rectal y pélvico pueden alcanzar hasta 38% de los pacientes [*J*

Urol 157:237, 1997]; las tasas de fístula recto-uretral pueden llegar hasta 3% [*J Urol* 173:373, 2005], y las tasas de incontinencia urinaria varían del 4,4 al 83% [*J Urol* 173:373, 2005; *J Urol* 180:559, 2008]. Los mejores candidatos a la crioterapia son los pacientes con PSA < 4 ng/mL con probabilidades de supervivencia libre de recurrencia en 5 y 8 años de 56 y 37%, respectivamente, de acuerdo con una de las mayores series, la cual incluyó 187 pacientes [*J Urol* 178:1253, 2007]. No existen estudios aleatorizados que comparan prostatectomía *versus* crioterapia. No obstante, un estudio retrospectivo, que incluyó 98 pacientes con recurrencia después de la RT, reportó tasas superiores de supervivencia libre de recurrencia bioquímica en 5 años con la prostatectomía de rescate en comparación a la crioterapia (61 *versus*

21%, *P* < 0,001) [*J Urol* 182:517, 2009]. La literatura para el uso de braquiterapia de rescate también es limitada. La mayor serie reportada que incluyó 49 pacientes tratados con braquiterapia de rescate, utilizando 103Pd o 125I, presentó tasas libres de recurrencia bioquímica del 34% en 5 años en asociación a tasas de incontinencia urinaria, disuria, úlcera rectal y sangrado rectal, necesitando de colostomía en hasta el 6% [*Urology* 53:2, 1999]. Una pequeña serie reportada recientemente, la cual incluyó 21 pacientes, mostró resultados similares con una tasa de supervivencia libre de recurrencia bioquímica del 38% en 5 años [*Brachytherapy* 7:17, 2008].

27 . Próstata. Enfermedad Metastásica Dependiente de Andrógenos

Actualizado el 25/07/09, después de ASCO 2009

Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C61

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CLÍNICA METASTÁSICA

Tratamiento de primera línea

Recomendación. Supresión de los

niveles de testosterona por vía medicamentosa (análogos de LHRH) o quirúrgica (orquiectomía) con o sin antiandrógeno periférico no esteroide. Preferentemente, iniciar el tratamiento con el paciente asintomático. Otra opción estándar es el uso de análogos de LHRH intermitente por 24 semanas hasta el valor absoluto del PSA < 4 ng/mL asociado a la disminución > 90%, en relación a la línea de base del PSA. Después que el PSA alcance el valor deseado, se debe suspender temporariamente el tratamiento, reiniciando el análogo de LHRH cuando los niveles séricos del PSA sean > 10 ng/mL, con suspensión futura del tratamiento, si el PSA < 4 ng/mL. Considerar orquiectomía en los pacientes que en la vigencia del análogo de LHRH no alcancen niveles

de testosterona sérica ≤ 30 ng/dL.

Nota. La eficacia de la supresión de los niveles de testosterona, en términos de respuesta y tiempo libre de progresión, es similar entre los análogos de LHRH y la orquiectomía [*Urology* 37:46, 1991; *Am Intern Med* 132:566, 2000]. Recomendamos la modalidad quirúrgica para los pacientes de difícil acceso a los análogos de LHRH en aquellos con poca adhesión al tratamiento, o en los casos en que la supresión inmediata de los niveles de testosterona esté indicada, como en la compresión medular, dolor óseo grave y obstrucción urinaria. Por otro lado, recomendamos la introducción de los análogos de LHRH para los pacientes en que se planea el tratamiento intermitente o para aquellos en que la

orquiectomía cause impacto emocional o psicológico relevante. No existe superioridad aparente en términos de eficacia y toxicidad entre los análogos de LHRH disponibles [*Ann Intern Med* 132:566, 2000]. Después de 3 meses del inicio de la supresión de los niveles de testosterona con los análogos de LHRH, en particular en los pacientes que no presentaron disminución sustancial del PSA, se recomienda revisar los niveles séricos de testosterona, ya que aproximadamente el 5% de los pacientes no alcanzan niveles de castración (menor de 50 ng/dL) [*J Urol* 164:726, 2000]. En relación al nivel ideal de supresión de testosterona con análogo de LHRH, parece ser que los pacientes con testosterona ≤ 32 ng/dL presentan mejores tasas de supervivencia libre de progresión [*J Urol* 178 1290, 2007]. Por

lo tanto, se debe considerar en esos pacientes, hasta la posibilidad de orquiectomía, cuando presentan niveles de testosterona entre 33-50 ng/dL, inclusive en aquellos que fueron técnicamente castrados con análogos de LHRH. El uso de antiandrógenos periféricos esteroides y no esteroides como monoterapia está asociada a tasas de supervivencia global (SG) inferiores, en comparación a la orquiectomía, análogos de LHRH o estrógenos (HR=1,20 y 1,21, respectivamente) [*Ann Intern Med* 132:566, 2000]. Los estrógenos presentan eficacia similar al análogo de LHRH u orquiectomía, con relación a la supresión de los niveles de testosterona, tasas de respuesta y SG; sin embargo, son asociados a elevada morbilidad cardiovascular. De esa forma, no recomendamos su uso como

abordaje inicial [*NCI Monogr* (7):165, 1988]. En cuanto al tiempo de inicio de la hormonoterapia (HT), un estudio aleatorizado con 938 pacientes asintomáticos con enfermedad clínica localmente avanzada y/o metastásica comparó la supresión de los niveles de testosterona inmediata *versus* tardía (en el momento del surgimiento de síntomas). Ese estudio mostró no sólo beneficio de supervivencia relacionada a la enfermedad (P = 0,001) para el brazo tratado precozmente, sino también la reducción de las tasas de complicaciones óseas y urológicas secundarias a la progresión de la enfermedad (P < 0,001) [*Br J Urol* 79:235, 1997]. Un metaanálisis mostró beneficios aún mayores del bloqueo hormonal combinado, con una reducción del riesgo relativo de muerte del 13% comparado con la castración

aislada [*Cancer* 95:361, 2002]. Por otro lado, la combinación de **acetato de ciproterona** a la supresión de los niveles de testosterona (medicamentosa o quirúrgica) fue asociada a mayor mortalidad (13%), cuando fue comparada a la supresión de los niveles de testosterona aisladamente, y debido a eso no debe utilizarse en la rutina clínica [*Lancet* 355:1491, 2000]. En la elección del antiandrógeno periférico no esteroide combinado a la supresión de testosterona, recomendamos el uso de **nilutamida** en dosis diarias de 300 mg por 1 mes, seguida de dosis diarias de 150 mg. Esa recomendación se basa en un estudio aleatorizado con 457 pacientes, el cual comparó la orquiectomía aislada *versus* orquiectomía combinada con **nilutamida** y observó aumento de la

supervivencia mediana por causa específica (37 *versus* 29,8 meses, *P* = 0,01) y de la SG (27,3 *versus* 23,6 meses, *P* = 0,03) [*J Urol* 149:77, 1993; *J Urol* 158:160, 1997]. En el caso que la **nilutamida** no esté disponible, indicamos el uso de **bicalutamida** en la dosis diaria de 50 mg, debido a una mejor tolerancia gastrointestinal (diarrea), posología más simple y tendencia a la superioridad (reducción del riesgo de muerte del 13%, *P* = 0,15), al compararla a la **flutamida** [*Urology* 50:330, 1997]. El tratamiento intermitente con análogos de LHRH es una alternativa para los pacientes claramente respondedores a la supresión de testosterona y que tienen por objeto la preservación de la potencia sexual. Dos estudios aleatorizados de fase III evaluaron esa estrategia. El primer estudio aleatorizó

335 pacientes tratados con **goserelina** y **bicalutamida**, presentando reducción del PSA > 90% y valor absoluto de PSA < 4 ng/mL para continuar con HT hasta la progresión *versus* HT intermitente (tratamiento interrumpido cuando PSA < 4 ng/mL y reiniciado cuando PSA > 10 ng/mL). No se observó diferencia en las tasas de supervivencia libre de progresión (11,5 *versus* 16,6 meses, *P* = 0,17) o SG entre los brazos, después de un seguimiento mediano de 50,5 meses. El brazo del tratamiento intermitente presentó una tendencia (no significativa) a la mejora de la sensación de bienestar y de la función sexual [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 5015, 2007]. El segundo estudio aleatorizó 626 pacientes tratados con análogos de LHRH y **acetato de ciproterona**, presentando reducción del PSA >80% y

valor absoluto de PSA < 4 ng/mL para mantener HT continua *versus* HT intermitente (tratamiento interrumpido cuando el PSA < 4 ng/mL y reiniciado cuando PSA > 10-20 ng/mL). Las tasas de supervivencia libre de progresión (HR=0,81, IC de 95%: 0,63-1,05, *P* = 0,11) y SG (HR=0,99, IC de 95%: 0,80-1,23, *P* = 0,84) fueron similares entre los brazos. Efectos colaterales (sofocos, ginecomastía y disfunción sexual) fueron más comunes en el brazo del tratamiento hormonal continuo [*Eur Urol* 55:1269, 2009]. Uno de los parámetros pronósticos más destacados en términos de SG en pacientes tratados con análogos de LHRH es el valor del nadir de PSA, y los pacientes que alcanzan el valor ≤ 0,2 ng/mL presentan las mejores tasas de supervivencia mediana [*J Clin Oncol* 24:3984, 2006].

Consejo. El uso de análogos de LHRH está asociado a la elevación de los niveles de testosterona en las primeras 2 semanas (causando *flare* o acentuación de los síntomas y progresión transitoria de la enfermedad). Luego de 3 a 4 semanas, ocurre disminución brusca de los niveles de testosterona [*Cancer Res* 61:5611, 2001]. Por lo tanto, es necesario, particularmente en pacientes sintomáticos (como comprometimiento del plexo nervioso/cordón medular o síntomas urinarios obstructivos), el uso previo de bloqueo periférico no esteroide por 2 ó 3 semanas, continuando por 2 semanas adicionales después del inicio de la administración del análogo de LHRH. En esos pacientes altamente sintomáticos la orquiectomía representa el abordaje terapéutico más seguro y eficaz.

Manejo de los efectos colaterales

Sofocos

Recomendación.
Medroxiprogesterona, 400 mg IM, de acuerdo a los síntomas (media de 1 aplicación cada 10 meses), o **acetato de megestrol**, 20 mg vía oral (VO), 2 veces/día, o **dietilestilbestrol** (**DES**) en dosis diarias de 0,5 mg VO. Considerar, en la ausencia de respuesta o pequeña tolerancia a los progestágenos y/o estrógenos, **venlafaxina**, 12,5 mg VO, 2 veces/día.

Nota. Aproximadamente 80% de los pacientes tratados con supresión de los

niveles de testosterona presentan sofocos precipitados por estrés, temperaturas elevadas e ingestión de bebidas calientes. Éstos se manifiestan en niveles de intensidad variados, que generalmente duran de pocos segundos a minutos, afectando al rostro y parte superior del cuerpo. Entre las alternativas más eficaces y de menor costo, se encuentran los progestágenos y estrógenos. **Acetato de medroxiprogesterona**, en la dosis diaria de 400 mg IM, según los síntomas (intervalo medio de 10 meses entre cada aplicación), mostró una importante paliación de los sofocos en 91% de los 48 pacientes tratados [*J Urol* 174:642, 2005]. El **acetato de megestrol**, en dosis de 20 mg VO, 2 veces/día, también fue asociado a una importante mejora sintomática en 85% de los 66 pacientes tratados [*N Engl J*

Med 331:347, 1994]. Además del aumento de peso, existen relatos aislados que muestran que los progestágenos pueden estar relacionados al crecimiento del cáncer de próstata [*South Med J* 92:415, 1999] y que su retiro está asociado a la disminución de los niveles del PSA [*J Clin Oncol* 17:1087, 1999]. Un estudio con 12 pacientes con sofocos mostró una excelente paliación de los síntomas en 9 pacientes tratados con dosis bajas de **DES** [*Urology* 40:499, 1992]. Los estrógenos deben usarse con cautela y ser evitados en pacientes con antecedentes de isquemia cardíaca o cerebral e historia de trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar. Los inhibidores selectivos de la captación de serotonina y norepinefrina, entre ellos la **venlafaxina**, 12,5 mg VO, 2 veces/día, están asociados a la

reducción > 50% de los sofocos en 58 a 63% de los pacientes [*J Clin Oncol* 16:2377, 1998; *J Urol* 162:98, 1999]. Otras estrategias incluyen los inhibidores selectivos de la serotonina, como la **sertralina** [*Psychooncology* 7:129, 1998], la **gabapentina** en la dosis de 900 mg VO 1 vez/día [*Ann Oncol* 20:542, 2009], dietas basadas en soja [*Obstet Gynecol* 91:6, 1995] y **vitamina E** [*J Clin Oncol* 16:495, 1998].

Osteoporosis

Recomendación. Ácido zoledrónico, 4 mg IV, en infusión de 15 minutos, cada 12 meses, con reposición de calcio (1,500 mg/día de calcio elementar) y vitamina D (600 UI/día).

Nota. La castración produce una importante pérdida de masa ósea, la cual está asociada al aumento del riesgo de fracturas. La utilización del **ácido zoledrónico**, administrado cada 3 meses, se basa en dos estudios aleatorizados que mostraron significativa mejora de la densitometría ósea en los pacientes tratados con análogos de LHRH [*J Urol* 169:2008, 2003; *J Urol* 176:972, 2006]. Dos otros estudios aleatorizados mostraron que el **ácido zoledrónico**, administrado una vez por año, también es beneficioso [*J Clin Oncol* 25:1038, 2007; *Cancer* 115:3468, 2009]. En nuestro servicio recomendamos la administración anual que posee una costo-efectividad más favorable. No existen estudios aleatorizados que comparen la aplicación anual *versus* trimestral. Es importante recordar que los pacientes

usuarios de bisfosfonatos administrados mensualmente para la enfermedad metastásica corren el riesgo de desarrollar necrosis avascular ósea en la región de la mandíbula o maxilar. Los factores de riesgo muestran estar relacionados con el tiempo de exposición mayor a 1 año, tipo de bisfosfonato (**ácido zoledrónico** más frecuentemente asociado) e historia anterior (en el último año) de manipulación odontológica [*J Clin Oncol* 23:8580, 2005]. Esa situación, aunque infrecuente, se mostró refractaria a la antibioticoterapia o medidas habituales de debridamientos. Ante la primera sospecha de osteonecrosis, el bisfosfonato deberá interrumpirse y el paciente, derivado a una evaluación periodotológica [*J Oral Maxillofac Surg* 62:527, 2004].

Disfunción sexual

Recomendación. Individualizar de acuerdo a cada paciente. Las opciones incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa de uso oral, como **sildenafil**, **tadalafil** y **vardenafil**, instrumentos al vacío que inducen la erección, inyección de medicación intracavernosa, **alprostadil** intrauretral y prótesis penianas.

Nota. El tratamiento con supresión de los niveles de testosterona se asocia no sólo a la disminución significativa de la erección peniana (frecuencia, intensidad y duración) sino también de la libido sexual. Las estrategias utilizadas en los pacientes con disfunción eréctil incluyen los vasodilatadores de uso oral, como el

sildenafil [*N Engl J Med* 338:1397, 1998], instrumentos al vacío que inducen la erección, inyección de medicamentos intracavernosos, **alprostadil** intrauretral y prótesis penianas. El paciente debe recurrir a su médico urólogo para explorar las mejores opciones.

Pérdida de masa muscular

Recomendación. Ejercicio físico de resistencia. En pacientes con deficiencia de vitamina D, iniciar reposición de calcio y vitamina D.

Nota. La supresión de testosterona tiene como consecuencia una pérdida significativa de la masa muscular [*J Urol* 173:1067, 2005]. Un estudio canadiense que incluyó 155 pacientes

mostró que los ejercicios de resistencia 3 veces/semana mejoran la capacidad muscular y la calidad de vida y reducen la fatiga de los individuos castrados con cáncer de próstata [*J Clin Oncol* 21:1653, 2003]. En un pequeño estudio con 16 pacientes con cáncer de próstata refractario a la hormona, de los cuales 44% presentaban reducción del nivel de vitamina D pretratamiento, la reposición de vitamina D en la dosis de 2,000 unidades/día por 12 semanas mostró una mejora de la fuerza muscular en el 37% de los pacientes [*J Urol* 163:187, 2000].

Anemia

Recomendación. **Eritropoyetina**, 40,000 mU SC, 1 vez/semana, en el caso que el paciente presente

disminución de hemoglobina < 9 g/dL, asociada a los síntomas relacionados a la anemia.

Nota. En los pacientes con supresión de testosterona, la anemia ocurre debido a la eliminación del efecto de esa hormona en los precursores eritrocíticos en la producción de **eritropoyetina**. La anemia es característicamente normocítica y normocrómica, con leve disminución de los niveles de hemoglobina (en el 90% de los pacientes, del orden del 10% del valor inicial). Aproximadamente 13% de los pacientes presentan disminución de los niveles de hemoglobina ≥ 25%. El nadir de los niveles de hemoglobina ocurre en un promedio de 6 meses después del inicio del tratamiento hormonal y puede durar hasta 1 año

después de la suspensión. Los estudios muestran que el bloqueo combinado está asociado a mayores tasas de anemia, comparado al análogo de LHRH aislado. En pacientes sintomáticos, se recomienda el uso de **eritropoyetina** SC [*Br J Urol* 79:933, 1997]. El uso de **eritropoyetina** en pacientes con cáncer de próstata debe ser criterioso, ya que existe el riesgo teórico de aumentar el crecimiento de las células tumorales que poseen receptores para la eritropoyetina [*Lancet Oncol* 4:69, 2003; *Mod Pathol* 18:421, 2005; *Prostate* 66:135, 2006; *Mol Cancer Res* 7:1150, 2009].

Alteración cognitiva

Recomendación. Monitoreo de las funciones cognitivas (memoria,

atención o procesamiento de informaciones complejas).

Nota. Un estudio aleatorizado, el cual incluyó 82 pacientes con cáncer de próstata, comparó las alteraciones de la función cognitiva, en un período de 6 meses, durante el tratamiento con análogos de LHRH o antiandrógeno periférico *versus* observación. Aproximadamente 50% de los pacientes en tratamiento hormonal presentaron disminución de las funciones de memoria, atención o procesamiento de informaciones complejas, lo que no ocurrió en el brazo control [*BJU Int* 90:427, 2002]. Esos resultados fueron confirmados por otros dos estudios [*Clin Cancer Res* 10:7575, 2004; *J Urol* 175:130, 2006]. No existe tratamiento estándar establecido para la prevención

de esa toxicidad.

Otros efectos colaterales

Fatiga (14%), aumento de peso (promedio de 6 kg), pérdida de pelos y, raramente, de barba y cabellos, aumento de colesterol (promedio de 9%), aumento de triglicéridos (media de 26%), hiperglicemia, enfermedad coronaria y vértigo. Tratar de acuerdo con el problema específico.

Nota. Un estudio observacional que incluyó 73,196 pacientes con cáncer de próstata no metastásico evaluó y comparó potenciales comorbilidades asociadas al uso de análogos de LHRH. El tratamiento con análogos de LHRH, administrado a 36% de esos pacientes, fue asociado a un riesgo mayor de

desarrollar diabetes (riesgo relativo de 1,44; *P* < 0,001), enfermedad coronaria (riesgo relativo de 1,16; *P* < 0,001), infarto agudo de miocardio (riesgo relativo de 1,11; *P* = 0,03) y muerte súbita (riesgo relativo de 1,16; *P* = 0,004) [*J Clin Oncol* 24:4448, 2006]. En otro estudio observacional, el cual evaluó 19,079 pacientes con cáncer de próstata en el tratamiento con supresión de los niveles de testosterona (en comparación con el mismo número de controles), el riesgo de fracturas y diabetes, a pesar de ser mayor, fue discreto en términos absolutos (3,1 y 1,1%, respectivamente). Además, no existió una mayor incidencia de eventos coronarios en los pacientes castrados [*J Clin Oncol* 27:3452, 2009]. Un estudio prospectivo, el cual incluyó 1,554 pacientes tratados con RT y análogos LHRH por 4 ó 24 meses, mostró que la

diabetes mellitus está asociada a mayor mortalidad global (riesgo relativo 2,12; IC de 95%: 1,69-2,66, *P* < 0,0001), y la obesidad a mayor mortalidad por cáncer de próstata (riesgo relativo 1,77; IC de 95%: 1,22-2,55, *P* < 0,002), [*J Clin Oncol* 26:4333, 2008]. En contraste, los datos del estudio *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 85-31, el cual incluyó 945 pacientes, no mostraron mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes tratados con análogos LHRH [*J Clin Oncol* 27:92, 2009]. En conjunto, la mayor parte de los estudios muestra una mayor morbilidad y tal vez mortalidad asociada a la castración. Consecuentemente, recomendamos el seguimiento clínico y nutricional riguroso para esos pacientes. Además de esas medidas, puede considerarse el uso de **toremifeno** en pacientes

seleccionados. Esa recomendación se basa en un estudio de fase III que incluyó 1,389 pacientes en supresión de los niveles de testosterona, el cual comparó **toremifeno**, 80 mg VO/día, al placebo y mostró una reducción significativa del colesterol total (*P* = 0,001), lipoproteína de baja intensidad (LDL) (*P* = 0,003) y triglicéridos (*P* = 0,003), en asociación a la elevación de los niveles de lipoproteína de alta intensidad (HDL) (*P* = 0,018) [*J Clin Oncol* 26:1824, 2008].

Tratamiento alternativo SIN supresión de los niveles de testosterona

Recomendación. **Bicalutamida**, 150 mg VO/día. Para evitar la ginecomastía dolorosa,

recomendamos irradiación profiláctica de las mamas en la dosis única de 10 Gy (por el bajo costo y practicidad) o alternativamente **tamoxifeno**, 20 mg VO/día. Es importante destacar que el uso de antiandrógenos aisladamente, es decir, sin supresión de los niveles de testosterona, presenta una eficacia inferior a los tratamientos con supresión y, por lo tanto, sólo debe recomendarse en pacientes que rechazan el tratamiento con supresión.

Nota. El mayor beneficio del tratamiento con supresión de los niveles de testosterona ocurre en pacientes con enfermedad metastásica, en comparación a aquellos con enfermedad localmente avanzada aislada. El uso de la **bicalutamida**, en

dosis diaria de 150 mg, proporciona una eficacia similar al uso de análogos de LHRH o la orquiectomía en la enfermedad localmente avanzada aislada. Según dos estudios de fase III, los cuales incluyeron 480 pacientes, aquellos aleatorizados para recibir **bicalutamida** presentaron ventaja en relación a la conservación de la capacidad física (P = 0,04) y potencia sexual (P = 0,02) con resultados similares en términos de eficacia [*Urology* 51:389, 1998]. Por otro lado, en pacientes con enfermedad metastásica, el uso de **bicalutamida**, 150 mg/día, fue asociado al aumento del riesgo de muerte del orden de 1,3, en comparación con la supresión de los niveles de testosterona [*Eur Urol* 33:447, 1998]. La dosis diaria de **bicalutamida** de 50 mg es insuficiente, como monoterapia, en el tratamiento

de primera línea del cáncer de próstata localmente avanzado y/o metastásico, debido a que el bloqueo periférico de los receptores de andrógenos en esta dosis es inferior al obtenido con la dosis de 150 mg/día [*Scand J Urol Nephrol* 30:93, 1996]. Los dos efectos colaterales más frecuentes asociados al uso de **bicalutamida**, 150 mg/día, incluyen dolor mamario y ginecomastía, afectando aproximadamente al 70% de los pacientes [*J Urol* 172:1865, 2004]. La radioterapia (RT) para las mamas y el uso de **tamoxifeno**, en dosis diaria de 20 mg, son las dos únicas estrategias con eficacia reportada en la atenuación de esos dos efectos colaterales. Un estudio aleatorizado con 106 pacientes en tratamiento con **bicalutamida**, 150 mg/día, que evaluó la función de la RT en dosis única de 10 Gy *versus* “luz” de placebo, mostró una

reducción de la tasa de ginecomastía de 85 para 52% (*P* < 0,001). Sin embargo, la incidencia del dolor mamario fue similar entre los dos grupos (91 y 83%, respectivamente, *P* = 0,2) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:476, 2004]. La función del **tamoxifeno** en la prevención de la ginecomastía en pacientes tratados con dosis altas de **bicalutamida** fue evaluado en dos estudios aleatorizados. Un estudio que incluyó 114 pacientes comparó la eficacia del **tamoxifeno**, 20 mg/día, *versus* **anastrozol**, 1 mg/día, *versus* placebo y mostró tasas de ginecomastía del orden de 10, 51 y 73%, respectivamente (*P* = 0,006) [*J Clin Oncol* 23:808, 2005]. El otro estudio comparó la eficacia del **tamoxifeno**, 10 mg/día, *versus* RT para mamas *versus* observación y mostró tasas de ginecomastía del 8, 34 y 67%,

respectivamente. Las tasas de dolor mamario fueron en el mismo orden 7, 30 y 58%, respectivamente [*J Urol* 174:2197, 2005]. Otra opción para los pacientes que aún presentan quejas mamarias relevantes, a pesar de los tratamientos más conservadores, es la cirugía reductora de mama [*J Clin Oncol* 24:2958, 2006]. Aproximadamente el 13% de los pacientes usuarios de análogos de LHRH presentan ginecomastía [*Prostate Suppl* 10:32, 2000]. En los casos de ginecomastía existente, la irradiación no parece reducirla en forma significativa, aunque puede producir paliación del dolor mamario [*J Urol* 107:624, 1972].

Consejo. No es necesaria la administración de **ácido zoledrónico** en pacientes que utilizan crónicamente

la **bicalutamida**, debido a que los resultados de la densitometría ósea se mantienen, en comparación a los exámenes de línea de base. Eso se debe a la elevación de los niveles séricos de testosterona y estradiol, causada por el bloqueo periférico del receptor de la célula prostática [*J Urol* 171:2272, 2004; *J Clin Oncol* 22:2546, 2004].

Tratamiento de segunda línea

Pacientes que progresan con análogos de LHRH y orquiectomía

Recomendación. Antiandrógenos que incluyen **bicalutamida**, 50 mg VO/día, **flutamida**, 250 mg VO, 3

veces/día, y **nilutamida**, 100 mg VO, 3 veces/día, por 1 mes, seguido de 50 mg VO 3 veces/día. Antes de iniciar el tratamiento hormonal de segunda línea, verificar si el paciente se encuentra con testosterona en niveles de castración (preferentemente < 30 ng/dL). En caso contrario, considerar orquiectomía.

Nota. En general, el índice de respuesta del PSA, en el caso de HT de segunda línea, está alrededor del 20 al 40% [*Urol Clin North Am* 26:311, 1999; *BJU Int* 96:783, 2005]. Por ejemplo, en un estudio con 45 pacientes tratados con **nilutamida**, como estrategia de rescate después de la castración inicial, se observó una reducción del PSA en 66% de los pacientes, siendo que en el 40% de los casos existió una reducción

superior al 50% [*BJU Int* 96:783, 2005]. Existe una controversia sobre si esos pacientes deben o no permanecer castrados en esa etapa. Optamos por seguir el consenso y mantener la castración de los pacientes, como recomienda uno de esos estudios [*J Clin Oncol* 11:2167, 1993]. Los pacientes con enfermedad visceral (pleura, pulmón e hígado) deberán, en principio, recibir tratamiento quimioterapéutico paliativo.

Consejo. La **nilutamida** puede provocar alteraciones visuales en hasta 20% de los casos [*BJU Int* 96:783, 2005] y neumonitis en 1% de los casos [*Thorax* 47:622, 1992].

Pacientes que progresan después del bloqueo andrógeno

total

Recomendación. Retiro del antiandrógeno periférico. Si no existe respuesta con el retiro o existe progresión de la enfermedad, recomendamos como opciones cambiar para otro agente antiandrógeno no esteroide (**flutamida**, 250 mg VO, 3 veces/día, o **nilutamida**, 100 mg VO, 3 veces/día, por 1 mes, seguido de 50 mg VO, 3 veces día, si previamente se utilizó **bicalutamida** o **bicalutamida**, 50 mg VO, 1 vez/día, o **nilutamida**, se se utilizó previamente **flutamida**) o usar un agente estrogénico, como **DES**, 1 a 3 mg VO/día (preferentemente 1 mg/día) en combinación a la **varfarina**, 1 mg/día, o usar **ketoconazol**, 200 mg VO, 3

veces/día, asociado a la **prednisona**, 5 mg VO, 2 veces/día, **dexametasona**, 0,75 mg, 12/12 h.

Nota. Entre las opciones terapéuticas, debe ser inicialmente considerada el retiro del antiandrógeno periférico no esteroide, ya que puede resultar en respuesta por PSA que varía de 11 a 21% de los casos en grandes series [*J Clin Oncol* 22:1025, 2004; *Cancer* 112:2393, 2008; *J Urol* 180:921, 2008]. La actividad del antiandrógeno de segunda línea después de la falla al bloqueo combinado fue evaluada en un estudio prospectivo multicéntrico japonés que incluyó 232 pacientes. En ese estudio la tasa de respuesta por PSA con **bicalutamida**, en la dosis de 80 mg VO/día, después de la falla a **flutamida**, fue del 43,6%, y la tasa de

respuestas con **flutamida**, después de la falla a **bicalutamida**, fue del 34,2%. Los pacientes que presentaron respuesta a los antiandrógenos de segunda línea mostraron ventaja en la supervivencia causa específica (HR=0,27, IC de 95%: 0,15-0,51, *P* < 0,0001) [*J Urol* 180:921, 2008]. En otra serie, la tasa de respuestas con **bicalutamida** en dosis altas (150 a 200 mg VO/día), en 31 pacientes que progresaron con **flutamida**, fue del 22,5% [*J Urol* 159:149, 1998]. Del mismo modo, la **nilutamida** puede producir respuesta después de la progresión con **flutamida** y **bicalutamida** en aproximadamente 20 a 30% de los pacientes tratados [*J Urol* 169:1742, 2003; *BJU Int* 96:783, 2005]. Los estrógenos representan otra opción a ser considerada. El **DES** produce respuestas del PSA que puede variar de

24 a 66% en las dosis de 1 a 3 mg/día [*Urology* 52:257, 1998; *Proc ASCO* 19:1372a, 2000; *J Clin Oncol* 22:3705, 2004]. Aunque dosis más elevadas muestran ser más eficaces, presentan mayor incidencia de eventos tromboembólicos. Un estudio aleatorizado de fase II, el cual evaluó estrógenos conjugados en dosis bajas (**premarin**), 1,25 mg VO/día, en 17 pacientes o 1,25 mg VO 3 veces/día, en 28 pacientes, mostró reducción del PSA en 25% de los pacientes, pero solamente en aquellos que recibieron **premarin** en dosis altas. A pesar del uso de **varfarina**, 1 mg/día, 6,7% de los pacientes presentó eventos tromboembólicos [*J Urol* 177:2146, 2007]. En dos series, la **dexametasona**, en dosis de 0,75 mg, 12/12 h, produjo una reducción del PSA en aproximadamente 70% de los

pacientes y fue asociada a una mejora sintomática importante [*Cancer* 76:96, 1995; *Cancer* 89:2570, 2000]. El uso del **ketoconazol** en dosis bajas (200 mg VO 3 veces/día), asociado a **hidrocortisona**, mostró una tasa de respuesta por PSA del 55% en un estudio que incluyó 22 pacientes con enfermedad refractaria a la hormona. En ese estudio, ninguno de los pacientes que progresó con **ketoconazol** en dosis bajas presentó respuesta con dosis mayores [*J Urol* 168:542, 2002; *Eur Urol* 45:581, 2004]. Otro agente que mostró actividad en pacientes que progresaron con la castración hormonal es el **acetato de abiraterona** (aún indisponible), un inhibidor irreversible de la 17-alfa hidroxilasa y 17, 20 liasa. Un estudio de fase II que incluyó 27 pacientes observó respuesta por PSA del orden de 72%,

respectivamente [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 5005, 2008; *J Clin Oncol* 27:*abstr* 5046, 2009].

Consejo. No administrar medicamentos protectores gástricos concomitantes al **ketoconazol**, porque éste necesita un pH ácido para ser absorbido. Se recomienda que el **ketoconazol** sea ingerido con sustancias ácidas, como por ejemplo, jugo de naranja. Recomendamos irradiar las mamas antes de iniciar tratamiento con estrógenos para reducir la probabilidad de ginecomastía dolorosa y recomendamos el uso de **varfarina sódica**, en la dosis de 1 a 2 mg/día, para todos los pacientes, excepto cuando se utiliza estrógeno transdérmico, con la intención de reducir potencialmente las

complicaciones trombóticas [*J Urol* 161:169, 1999].

28 . Próstata. Enfermedad Metastásica Independiente de Andrógenos

Actualizado el 25/07/09, después de ASCO 2009

Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C61

REGÍMENES DE PRIMERA LÍNEA

Recomendación. **Docetaxel**, 60 a 75 mg/m² IV, cada 3 semanas, asociado a **prednisona**, 5 mg, 2 veces/día, continuamente. En pacientes adultos mayores (> 75 a 80

años) o con índice de desempeño bajo, considerar **docetaxel**, 25 mg/m², en los D1, D8 y D15, asociado a la **prednisona**, 5 mg, 2 veces/día, continuamente. Considerar el esquema con **mitoxantrona**, 10 a 12 mg/m² IV, cada 3 semanas, y **prednisona**, 5 mg, 2 veces/día, continuamente, en los pacientes que por cualquier razón no puedan ser tratados con taxanos. Todos los pacientes con metástasis ósea deben ser tratados con **ácido zoledrónico** en la dosis de 4 mg IV mensualmente.

Nota. La indicación de tratamiento conteniendo **docetaxel** es realizada a partir de dos estudios que compararon regímenes con base en **docetaxel** con **mitoxantrona** y **prednisona**, hasta entonces considerados el estándar de

tratamiento de primera línea. El primer estudio, conducido por el *Southwest Oncology Group* (SWOG) 99-16, utilizó la asociación entre **docetaxel**, 60 mg/m² (aumentado para 70 mg/m² en la ausencia de toxicidades grados 3 ó 4), y **estramustina**, administrados cada 3 semanas [*N Engl J Med* 351:1513, 2004]. El segundo estudio (TAX 327) utilizó la combinación de **docetaxel**, 75 mg/m², y **prednisona**, 5 mg, 2 veces/día, repetidos cada 3 semanas *versus* **docetaxel**, 30 mg/m² IV, semanalmente, por 5 semanas, cada 6 semanas, y **prednisona**, 5 mg, 2 veces/día, *versus* el brazo control de **mitoxantrona** y **prednisona** [*N Engl J Med* 351:1502, 2004]. El estudio de SWOG mostró un aumento significativo de la tasa de supervivencia global (SG) (17,5 *versus* 15,6 meses, HR=0,80, IC de 95%: 0,67-0,97, *P* = 0,02), a favor

del brazo con **docetaxel**. El estudio TAX 327 mostró un aumento significativo de la tasa de SG sólo en el brazo de **docetaxel**, cada 3 semanas, en comparación con el brazo de **mitoxantrona** (19,2 *versus* 16,3 meses, HR=0,79, IC de 95%:0,67-0,93, *P* = 0,004) [*J Clin Oncol* 26:242, 2008]. En ambos estudios las tasas de toxicidad de grados 3 y 4 hematológicas y no hematológicas fueron mayores en los brazos de los taxanos, pero la tasa de neutropenia febril fue menor en el brazo de **docetaxel** semanal, en relación al mismo agente administrado cada 3 semanas *versus* el brazo control de **mitoxantrona** y **prednisona** [*N Engl Med* 351:1502, 2004]. Un estudio mostró una reducción del PSA > 50% en 61% de los 57 pacientes adultos mayores y/o con limitado PS (PS 2 a 3)

tratados con **docetaxel** semanalmente, en la dosis de 25 mg/m², asociada a una dosis baja de **estramustina** (2 comprimidos/día, por 3 días), mostrando ser un esquema alternativo satisfactorio para los individuos que no toleraron las dosis plenas [*Clin Genitourin Cancer* 5:212, 2006]. El beneficio real de la **estramustina** en asociación al **docetaxel** aún es un tema de debate en el tratamiento de los pacientes resistentes a andrógenos y debe individualizarse su adición a los esquemas con taxanos. Un metaanálisis que incluyó 605 pacientes se mostró a favor de la adición de la **estramustina** e incluyó cinco estudios aleatorizados que compararon quimioterapia (QT) con o sin **estramustina**. En ese metaanálisis, la adición de **estramustina** fue asociada a tasas superiores de SG (HR=0,77, IC de

95%:0,63-0,93, *P* = 0,008) con un aumento absoluto de la supervivencia del 9.5% en 1 año. Como era de esperarse, los eventos tromboembólicos de grados 3/4 (12 de 271 *versus* 1 de 275) fueron más comunes con los esquemas que contenían **estramustina** [*Lancet Oncol* 8:994, 2007]. En contrapartida, un estudio aleatorizado, el cual incluyó 150 pacientes, comparó **docetaxel** semanal con o sin **estramustina**, no mostrando beneficios en términos de SG [*J Clin Oncol* 26:526, 2008]. Otra opción a considerar, principalmente en pacientes adultos mayores, es la **ciclofosfamida** oral, la cual es bien tolerada y de costo bajo. Por ejemplo, en una serie de 36 pacientes, la combinación de **ciclofosfamida**, 100 mg/día, del D1 al D20, **prednisona**, 10 mg/día, continuamente, y **dietilestilbestrol** (

DES),1 mg/dia, continuamente, cada 30 días, mostró una respuesta por PSA en 42% de los pacientes tratados [*Cancer* 98:1603, 2003]. En otra serie, la **ciclofosfamida** en dosis bajas (50 mg/m²/día), de forma continua, mostró en 80 pacientes, respuesta global (objetiva y de PSA) en 34% de los casos, con una duración mediana de la respuesta de 7,5 meses [*J Urol* 177:2136, 2007]. El **ácido zoledrónico** reduce en 36% los eventos óseos en los pacientes con enfermedad metastásica y refractaria a hormonas y debe ser utilizado de rutina [*J Natl Inst* 96:1480, 2004].

Consejo. Una elevación transitoria del PSA puede ocurrir en hasta el 29% de los pacientes después de los primeros 2 ciclos de QT, inclusive en los

pacientes que responden al tratamiento. El grado de elevación es variable, pudiendo inclusive duplicarse en relación al valor de base y durar hasta 8 semanas. Ese fenómeno, que también es observado con otros marcadores tumorales, es llamado de PSA *flare* o *surge* y se asocia con similar evolución en comparación a los pacientes con enfermedad estable y/o respuesta que no presentan un aumento transitorio del PSA [*BJU Int* 102:1607, 2008; *Ann Oncol* 19:1308, 2008]. Por lo tanto, en caso que el paciente haya presentado estabilización o mejora de los síntomas en vigencia de aumento del PSA después de los primeros 2 ciclos, recomendamos mantener la misma terapia y reevaluar el PSA más adelante.

REGÍMENES DESPUES DEL DOCETAXEL EN LA PRIMERA LÍNEA

Recomendación. Retratar con **docetaxel** a los pacientes que respondieron inicialmente con ese medicamento y después tuvieron progresión fuera del tratamiento (arbitrariamente usamos 3 meses). Para los pacientes que progresaron en la vigencia de **docetaxel**, no existe un abordaje estándar. Las opciones incluyen **mitoxantrona**, 10 a 12 mg/m² IV, cada 3 semanas, y **prednisona**, 5 mg, 2 veces/día, continuamente; adicionar **carboplatino**, AUC 4-6, al **docetaxel**, 50-70 mg/m², cada 3-4 semanas; y **vinorelbina** en dosis de 25 mg/m² semanal en los D1, D8 y D15, cada 21

a 28 días.

Nota. En los pacientes que anteriormente recibieron **docetaxel** y después progresaron fuera del tratamiento, pueden se retratados con ese mismo medicamento. Esa estrategia es respaldada por un estudio prospectivo, proveniente de un estudio aleatorizado que comparó **docetaxel** con o sin **calcitriol**. En ese estudio, 45,5% de los pacientes retratados con **docetaxel** presentaron nuevas respuestas [*Cancer* 112:326, 2008]. El tiempo medio de "descanso" del tratamiento quimioterapéutico fue de 18 semanas. Para los pacientes con enfermedad resistente a los taxanos, se recomienda el tratamiento con otros agentes o la asociación de platino a los taxanos. Tres pequeños estudios

retrospectivos evaluaron la función de la **mitoxantrona** y **prednisona** como segunda línea y mostraron una tasa de respuestas que variaba del 6 al 20% con un tiempo libre de progresión de 6 a 8 semanas [*Cancer* 106:1041, 2006; *Urology* 67:1235, 2006; *Cancer* 110:556, 2007]. Otra estrategia es adicionar un platinado a un taxano. En un estudio de fase II, el cual incluyó 34 pacientes, la combinación de **carboplatino**, AUC 4, y **docetaxel**, 60 mg/m², cada 3 semanas, reveló una respuesta por PSA del 18% [*Cancer* 112:521, 2008]. En otra serie retrospectiva, en los 30 pacientes tratados con **carboplatino**, AUC 4-6, y **docetaxel**, 50-70 mg/m², cada 3-4 semanas, la tasa de respuesta fue del 20% [*BJU Int* 101:308, 2008]. En una pequeña serie, la **vinorelbina** mostró respuesta del PSA en 28% de los

pacientes que presentaron progresión con **docetaxel** [*J Urol* 177:2141, 2007]. Dos medicamentos experimentales se mostraron prometedores: **acetato de abiraterona** y **MDV 3100**. La **abiraterona** es un inhibidor irreversible de la 17-alfa hidroxilasa y 17, 20 liasa y mostró tasas de respuesta por PSA en aproximadamente 50% de los pacientes que fallaron a la QT previa en estudios de fase II [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 5047, 2009; *J Clin Oncol* 27:*abstr*: 5048, 2009]. El **MDV 3100**, un inhibidor del receptor de andrógenos, fue asociado a tasas de respuesta del PSA en 51% de los pacientes que fallaron a la QT previa, en estudios de fase II [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 5011,2009]. Se encuentran en curso estudios aleatorizados.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

Indicación de radioterapia localizada

Recomendamos radioterapia (RT) cuando la metástasis ósea es significativamente sintomática, principalmente cuando invade regiones sustentadoras de peso (columna, cadera, fémur y tibia). Recomendamos RT en la base del cráneo en pacientes con síndrome vestibular periférico (mareo) y con enfermedad ósea, cuyo mapeo óseo con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) muestra captación en la región de la base del cráneo (este método es mejor que la tomografía o la resonancia nuclear magnética para

evaluar la compresión de los nervios cranianos en la base del cráneo) [*Cancer* 101:1639, 2004]. Es imperativo que la RT sea dirigida solamente a los puntos críticamente relevantes, sea por síntomas o por el sitio, que coloca al paciente en riesgo de muerte o disfunción (compresión del canal medular). Ese cuidado se debe al intento de preservar al máximo la reserva medular y su recuperación delante de la acción mielosupresora de los tratamientos quimioterapéuticos posteriores, en particular los taxanos.

Indicación de radioisótopo

El radioisótopo **samario-153** puede ser muy útil en la paliación del dolor óseo difuso con respuesta en hasta el 70% de los pacientes y duración

mediana de 4 meses [*J Clin Oncol* 16:1574, 1998]. Recomendamos usar radioisótopos preferentemente después de la progresión con agentes quimioterapéuticos en pacientes con dolores óseos difusos y concomitantes, o dolores óseos en sitios anteriormente irradiados, ya que la reserva medular disminuye después de su uso.

Histología neuroendocrina y/o células pequeñas

En los casos en que ocurre enfermedad visceral agresiva precozmente, principalmente metástasis cerebral o hepática, y que sea acompañada de PSA bajo, se debe revisar la patología, debido a la posibilidad de ser un tumor neuroendocrino del tipo células

pequeñas de la próstata. En esos casos, recomendamos utilizar **cisplatino** y **etopósido** para el tumor de células pequeñas puro, sin componente de adenocarcinoma asociado [*J Urol* 147:935, 1992; *Am J Med Sci* 336:478, 2008]. En los casos en que existe carcinoma con diferenciación neuroendocrina, puede considerarse el tratamiento con **cisplatino** y **etopósido** en asociación con **estramustina**. Un estudio de fase II del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), con 30 pacientes, observó una tasa de respuesta del 50% en ese grupo de pacientes [*Acta Oncol* 41:668, 2002]. Considerar en esos casos el esquema que contiene **paclitaxel** o **docetaxel** y **carboplatino**, debido a que estos medicamentos son activos en tumores neuroendocrinos y, en general, mejor tolerados. Debido al hecho que

estos tumores, normalmente, no expresaron PSA, pueden utilizarse otros métodos de monitoreo de respuesta, como la deshidrogenasa láctica o el antígeno carcinoembrionario (si están elevados).

29 . Pene

Actualizado el 05/09/09, después de ASCO 2009

Carlos Henrique Teixeira, Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C60

ESTADIFICACIÓN (AJCC 2002)

TNM. **TX**: tumor primario que no puede ser evaluado; **T0**: sin evidencia de tumor primario; **Tis**: carcinoma *in situ*; **Ta**: carcinoma verrugoso no invasivo; **T1**: tumor que invade el tejido conjuntivo subepitelial; **T2**: tumor que invade el cuerpo esponjoso o

cavernoso; **T3**: tumor que invade la uretra o próstata; **T4**: tumor que invade otras estructuras adyacentes. **NX**: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados; **N0**: sin ganglios linfáticos regionales metastásicos; **N1**: metástasis en ganglio linfático inguinal superficial único; **N2**: metástasis en ganglios linfáticos inguinales superficiales bilaterales o múltiples; **N3**: metástasis en ganglio linfático inguinal profundo o pélvico, uni o bilaterlamente. **MX**: metástasis a distancia que no puede ser evaluada; **M0**: sin metástasis a distancia; **M1**: metástasis a distancia.

El sufijo “m” indica la presencia de tumores primarios múltiples y debe colocarse entre paréntesis.

Clasificación (TNM)

Estadio 0: TisN0M0, TaN0M0; **Estadio I**: T1N0M0; **Estadio II**: T1N1M0, T2N0-1M0; **Estadio III**: T1N2M0, T2N2M0, T3N0-2M0; **Estadio IV**: T4qqNM0, qqTN3M0, qqTqqNM1.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. La estadificación debe incluir rayos X del tórax y tomografía computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM) de la pelvis para evaluar a los ganglios linfáticos inguinales y pélvicos. De estar disponible, incluir tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC), que puede ser útil en la estadificación de los ganglios linfáticos inguinales

profundos. La RNM del pene puede ayudar a caracterizar mejor la extensión local de la lesión peniana, previa a la decisión del tratamiento de la lesión primaria.

Nota. Aunque existan metástasis a distancia en sólo 5% de los casos de tumor de pene, y esto generalmente ocurra tardíamente en el curso de la enfermedad, es rutina obtener rayos X del tórax, reservando otros exámenes de imágenes (por ejemplo, la gammagrafía ósea) solamente para los pacientes sintomáticos [*J Urol* 146:1279, 1991]. La TC pélvica es útil para la evaluación de la adenopatía inguinal y pélvica [*Urol Clin North Am* 19:257, 1992]. La utilización del examen de PET-TC en la estadificación aún no está establecida. Sin embargo,

un estudio alemán mostró sensibilidad del 100% en la detección de metástasis de ganglios linfáticos inguinales profundos y en la cadena obturadora, con 100% de especificidad [*J Nucl Med* 46:1460, 2005].La RNM de pene muestra buena correlación clínico-radiológica en relación a la extensión de la invasión del cuerpo cavernoso. Esa información puede ser fundamental en la decisión del tratamiento para preservar el órgano [*Eur Urol* 51:1313, 2007].

CONDUCTA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

Estadios clínicos 0 (Tis y Ta) y I (T1 de grado bajo)

Recomendación. Solamente observación.

Nota. Para esos casos, no existe indicación de linfadenectomía o tratamiento adyuvante.

Estadio clinico I (T1 de grado alto), II y III con N clínicamente negativo

Recomendación. Linfadenectomía inguinal bilateral superficial y profunda. Si los ganglios linfáticos inguinales están comprometidos, el siguiente paso será la linfadenectomía ilíaca ipsilateral, sobretodo para aquellos pacientes que presenten más de dos ganglios linfáticos comprometidos, extravasamiento

extracapsular o presencia de tumor poco diferenciado en esos ganglios linfáticos.

Nota. No existen estudios o consenso en relación a realizar la linfadenectomía inguinal profunda, principalmente en el estadio II de grado alto. Sin embargo, un estudio recientemente publicado recomienda que los pacientes con sólo uno o dos ganglios linfáticos inguinales superficiales comprometidos, sin extravasamiento extracapsular y sin componente poco diferenciado pueden evitar la linfadenectomía ilíaca. Esa recomendación proviene de la observación de que esos pacientes presentan riesgo bajo de comprometimiento ganglionar profundo y presentan supervivencia del 90% en 5 años [*J Urol* 177:947, 2007]. No existe

consenso en relación a la realización de linfadenectomía electiva en los casos sin comprometimiento clínico evidente, ya que apenas de 10 a 20% de esos pacientes presentarán metástasis ocultas al momento del diagnóstico [*Urol Int* 62:238, 1999]. Un estudio alemán reciente revisó as formas alternativas de evaluar los ganglios linfáticos: el método del ganglio linfático centinela mostró índices altos de falso negativo – 5 a 20%; el examen de PET-TC presentó 80% de sensibilidad y 100% de especificidad para metástasis de ganglios linfáticos (n=13); la RNM con nanopartículas linfotróficas se mostró 100% sensible y 97% específica para los ganglios linfáticos, esta última representando un método prometedor para la detección de metástasis ganglionares clínicamente ocultas [*Curr Opin Urol*

18:105, 2008]. El *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) también evaluó el papel del ganglio linfático centinela y de la linfo-gammagrafía en 31 pacientes con cáncer de pene sin adenopatía inguinal palpable, reportando tasas de sensibilidad de la linfo-gammagrafía del 86% y de ganglio linfático centinela del 71%. Otras series también reportaron índices similares con falsos positivos entre 11 y 22% [*J Urol* 168:76, 2002; *J Urol* 171:2191, 2004; *Urol* 66:1282, 2005; *J Urol* 173:813, 2005; *BJU Int* 102:305, 2008]. Esos resultados, desde nuestro punto de vista, no son lo suficientemente alentadores para sustituir la disección ganglionar como método de evaluación de la enfermedad microscópica, en el caso que sea decidida la linfadenectomía inmediata [*J Urol* 177:2157, 2007]. La conducta

conservadora de vigilancia, procediendo a la linfadenectomía sólo cuando ocurra metástasis ganglionar, viene siendo considerada en algunos centros, aunque en comparaciones con series históricas muestra ser inferior a la linfadenectomía electiva, con supervivencia del 84 *versus* 42% en 5 años [*J Urol* 136:38, 1986], en los casos de linfadenectomía tardía [*J Urol* 151:1244, 1994]. No existen estudios prospectivos y aleatorizados que respondan a esa cuestión. En los servicios públicos brasileños, existe un fuerte argumento para tratar precozmente a esos individuos, ya que frecuentemente es difícil el seguimiento ambulatorial, debido a la adhesión baja al seguimiento y al riesgo que los pacientes solamente retornen con enfermedad inguinal de gran volumen e intratable.

Estadios II y III con ganglio linfático clínicamente positivo

Recomendación. Linfadenectomía inguinal superficial y profunda bilateral.

Nota. En evaluaciones retrospectivas muy antiguas, el resultado con cirugía muestra ser superior al uso de radioterapia (RT) [*Br J Radiol* 41:519, 1968]. No existen estudios prospectivos (y mucho menos aleatorizados), o series retrospectivas recientes. Los pacientes con adenopatía sospechosa deben ser tratados con antibioticoterapia por vía oral (VO) y aguardar un período de 4 a 6 semanas antes de proceder a la linfadenectomía. Ese abordaje es recomendado, debido a que, en hasta 50% de los casos, la

linfadenopatía se debe a linfadenitis por proceso inflamatorio recurrente y no a metástasis [*J Urol* 135:283, 1986]. En una comparación histórica retrospectiva, aquellos individuos con comprometimiento inguinal bilateral, diseminación extracapsular, ganglios linfáticos mayores a 2 cm, comprometimiento pélvico y más de dos ganglios linfáticos comprometidos, presentaron riesgo de muerte próximo del 50% y muestran beneficios con la quimioterapia (QT) adyuvante [*Eur Urol* 32:5, 1997]. Hasta que se realicen estudios prospectivos y aleatorizados, recomendamos 3 ciclos de QT adyuvante en las situaciones de riesgo alto (a continuación, esquemas descritos en el *Estadio Clínico IV*).

Estadio clínico IV (sin

metástasis a distancia)

Recomendación. QT neoadyuvante, seguida de cirugía o RT para los pacientes con ganglios linfáticos de gran volumen o irresecables. Como en la QT neoadyuvante, recomendamos para pacientes con buen estado funcional el esquema **TIP**, el cual consiste en **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, en 3 horas, en el D1, seguido de **cisplatino**, 50 a 75 mg/m², e **ifosfamida** en la dosis de 5 g/m², en asociación con **mesna** en la misma dosis, ambos IV en el D2, seguido de **mesna** en la dosis de 3 g/m² IV, infusión continua (IC) de 24 horas, en el D3, cada 21 días. Otras opciones son los esquemas de **cisplatino**, 100 mg/m² IV, durante 4 horas en el D1, seguido de **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV

IC, del D1 al D4, cada 3 ó 4 semanas, o **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en el D1, **bleomicina**, 10 UI/m² IV, en los D1 y D8 (suspender **bleomicina** cuando se alcance una dosis acumulada de 200 UI/m²), y **metotrexato**, 25 mg/m², en el D1 y D8, cada 21 días. Para los pacientes con índice de desempeño bajo, recomendamos la combinación de **vincristina**, 1 mg IV en el D1, **bleomicina**, 15 mg IM o IV 6 y 12 horas después de **vincristina**, y **metotrexato**, 30 mg VO, en el D3, repetidos semanalmente. En pacientes adultos mayores y en aquellos con bronquitis crónica, debe administrarse solamente la primera dosis de **bleomicina**. En ese caso, el **metotrexato** se aplica en el D2.

Nota. El carcinoma epidermoide de

pene puede considerarse un tumor sensible a la QT y RT. La literatura contiene varias series que tratan a esos pacientes con cirugía post QT, cuando es posible, o con RT, en el caso de aquellos pacientes que no son buenos candidatos quirúrgicos. La cantidad de pacientes es pequeña para que pueda recomendarse alguna conducta estándar. La función de la QT como estrategia neoadyuvante es la de promover una disminución del volumen y estadio tumoral para intentar la resección quirúrgica completa, la cual es la única estrategia conocida de cura para esos pacientes. La QT, cuando es indicada, debe ser preferentemente en base al **cisplatino**. Pueden considerarse tres esquemas de tratamiento, con los cuales se tiene alguna experiencia en la literatura. El primer esquema de tratamiento es el

TIP. En un relato reciente de la experiencia del MDACC, 10 pacientes fueron tratados con QT neoadyuvante, siendo que 4 presentaron respuesta patológica completa, 1 presentó respuesta parcial y 5 presentaron enfermedad estable. En esa serie llamó la atención que 3 de los casos con respuesta completa habían sido tratados con el esquema **TIP** [*J Urol* 177:1335, 2007]. Otra opción es la asociación de **cisplatino** y **5-FU**, que en pacientes con enfermedad metastásica conduce a una respuesta global (RG) entre 50 y 80% [*J Urol* 147:630, 1992]. Un tercer esquema de tratamiento es el del esquema con **cisplatino**, **bleomicina** y **metotrexato**, el cual mostró RG del 45 al 65% [*J Urol* 146:1284, 1991], sin embargo, fue responsable por la mortalidad elevada en un estudio

realizado por el *Southwest Oncology Group* (SWOG) [*J Urol* 161:1823, 1999]. La estrategia de la QT neoadyuvante fue también reportada por un grupo holandés, en su experiencia de 20 casos de cáncer localmente avanzado de pene, con diferentes esquemas de QT. Los pacientes que obtuvieron respuesta objetiva a la QT (63%) y fueron posteriormente operados mostraron mejores resultados en 5 años, en comparación a los pacientes que no presentaron respuesta a la QT [*Eur Urol* 52:488, 2007]. Para pacientes con índice de desempeño bajo, recomendamos una combinación sin **cisplatino**, la cual incluye **vincristina**, **bleomicina** y **metotrexato**, repetidas semanalmente. La conducta de realizar linfadenectomía ilíaca en los pacientes con afección ganglionar es controvertida. Un estudio realizado en

el Hospital do Câncer en San Pablo identificó 5 de 13 pacientes sobrevivientes en 5 años, después de la linfadenectomía ílioinguinal bilateral. Fue digno de notar el hecho de que 4 de esos 5 pacientes presentaron solamente un ganglio linfático comprometido [*BJU Int* 86:690, 2000], mostrando que tal vez exista beneficio al intentar la disección en pacientes sin evidencia de enfermedad ganglionar de gran volumen.

Estadio clínico IV (con metástasis a distancia)

Recomendación. QT a base de **cisplatino**, como fue descrito anteriormente, asociada a la RT como medida paliativa para el control del dolor.

Nota. Estos pacientes son tratados con finalidad paliativa, y recomendamos los esquemas de QT descritos en el *Estadio Clínico IV (sin metástasis a distancia)*.

Neoplasias Hematológicas

30 . Leucemias Agudas

Actualizado el 15/10/09, después de ASCO 2009

Poliana Patah y Yana Novis

C91 - C92

Clasificación de las leucemias agudas según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Leucemias linfoides agudas (LLA): en la nueva clasificación, las LLAs son denominadas "neoplasias de precursores linfoides". Estas son: leucemia/linfoma linfoblástico B y

leucemia/linfoma linfoblástico T. El primer grupo está subdividido de acuerdo con las alteraciones citogenéticas recurrentes: leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34;q11,2), (BCR-ABL1); leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23), (MLL reordenado); leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13;q22), (TEL-AML1/ETV6-RUNX1); leucemia/linfoma linfoblástico con hiperdiploidia; leucemia/linfoma linfoblástico con hipoploidia; leucemia/linfoma linfolblástico con t(5;14)(q31;q32), (IL3-IgH); leucemia/linfoma linfoblástico con t(1;19)(q23;p13,3), E2A-PBX1/ TCF3-PBX1).

Leucemias mieloides agudas

(LMA): LMA con alteraciones genéticas recurrentes: LMA con t(8;21)(q22;q22), (RUNX1-RUNX1T1); LMA con eosinófilos anormales en la médula ósea e inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13,1;q22), (CBFB-MYH11); Leucemia Promielocítica Aguda con t(15;17)(q22;q12), (PML/RARa) y variantes; LMA con t(9;11)(p22;q23), (MLLT3-MLL); LMA con t(6;9)(p23;q34), (DEK-NUP214); LMA con inv(3)(q21q26,2) o t(3;3)(q21;q26,2), (RPN1-EVI1); LMA (o Leucemia Megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13), (RBM15-MKL1); LMA con NPM1 mutado; LMA con CEBPA mutado; LMA con alteraciones relacionadas a mielodisplasia; LMA y Síndromes Mielodisplásicos (SMD) relacionados a terapia previa. Los casos de LMA no categorizados previamente deben clasificarse como: LMA mínimamente diferenciada; LMA sin

maduración; LMA con maduración; Leucemia Mielomonocítica Aguda; Leucemia Monoblástica Aguda; Eritroleucemia Aguda; Leucemia Megacarioblástica Aguda; Leucemia Basofílica Aguda; Panmielosis Aguda con Mielofibrosis; Sarcoma Mieloide; Leucemia Mieloide relacionada al Síndrome de Down [*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* - publicada en septiembre de 2008].

COMO DIAGNOSTICAR

Recomendación. Obtener hemograma completo con plaquetas, coagulograma (TP, TTPA, fibrinógeno, PDF o dímero-D), mielograma con inmunofenotipo y citogenética (cariotipo simple, hibridización *in situ*

por fluorescencia -FISH- específica cuando la morfología sugiere Leucemia Promielocítica), pruebas de funciones renal y hepática, determinación de los niveles de electrolitos, deshidrogenasa láctica (DHL), examen del líquido cefalorraquídeo en pacientes sintomáticos y en las LLAs, además los rayos X del tórax en las LLAs. Para los pacientes menores de 55 años se recomienda material para la tipificación del HLA y evaluación cardíaca pretratamiento; de ser posible, una muestra del aspirado de médula debe ser guardada para pruebas de biología molecular, en el caso que sean necesarias después de la citogenética.

Nota. La mayoría de las leucemias

agudas son diagnosticadas fácilmente por la morfología; el inmunofenotipo tiene la función de confirmar el diagnóstico y definir el linaje en casos complejos. El próximo paso es asociar una categoría pronóstica para orientar el tratamiento y las probabilidades de recurrencia. De acuerdo con la citogenética, las siguientes categorías pueden ser definidas para la LMA: favorable - t(8:21), inv(16) y t(16;16), t(15;17); intermedia - cariotipo normal, t(9;11), del(7q), del(9q), del(11q), del(20q), -Y, +8, +11, +13, +21; desfavorable - inv(3)/t(3;3), t(6;9), t(6;11); anormalidades del 11q; -5/-5q; -7; cariotipo complejo, monosomia autosómica [*Blood* 92:2322, 1998; *Blood* 96:4075, 2000; *Blood* 100:4325, 2002]. Un estudio europeo, el cual evaluó 733 pacientes con anormalidades estructurales, mostró

que la presencia de monosomía autosómica es una predictor de mal pronóstico, inclusive más preciso que la presencia de cariotipo complejo [*J Clin Oncol* 26:4791, 2008]. Entre las LMAs con citogenética normal, la presencia de mutación del gen FLT3 tipo ITD implica un pronóstico reservado; la mutación del CEBPA y la mutación del NPM1, en la ausencia de FLT3-ITD, ofrece un buen pronóstico [*N Engl J Med* 358:1909, 2008]. Entretanto, las siguientes categorías pueden ser definidas para la LLA, de acuerdo con la citogenética: favorable – hiperdiploidia, del(9p); desfavorable – t(9;22), t (4;11), -7 y + 8, cariotipo complejo (5 o más anormalidades) [*J Clin Oncol* 23:6306, 2005; *Blood* 109:3189, 2007].

TRATAMIENTO

Terapia de soporte

Tratamiento de las leucemias agudas – proporcionar acceso venoso central. Cuidados anteriores a la quimioterapia (QT): hidratación (3 L/m²/día), alcalinización (NaHCO3, 50 mEq/L para mantener el pH urinario > 7) y corrección de los disturbios metabólicos. Administrar **alopurinol**, 300 mg/día VO, hasta alcanzar leucocitos < 10,000/mm³, para el control de los niveles de ácido úrico y de riesgos renales asociados. Los pacientes con hiperleucocitosis (leucocitos > 100,000/mm³) pueden desarrollar el síndrome de lisis tumoral (más común en las LMAs, sin embargo, también puede ocurrir en las LLAs, principalmente en las del subtipo Burkitt); ocurre espontáneamente o

asociado a la citorreducción inducida por la QT. Tratamiento de leucoestasis – leucocitoaféresis inmediata y terapia citorreductora agresiva con **hidroxiurea**; 3 g/m² VO, o **ara-C**, 100 mg/m²/día IV, hasta la mejora de los síntomas o hasta leucocitos < 70,000/mm³; hemodiálisis puede ser necesaria debido al síndrome de lisis tumoral. Soporte transfusional – siempre utilizar componentes irradiados y con filtro de leucocitos. Los filtros de deleucotización tienen la finalidad de disminuir las reacciones transfusionales benignas, prevenir la infección por el citomegalovirus (CMV) y disminuir la aloinmunización HLA. Su uso debe considerarse principalmente en los pacientes que reciben transfusiones por períodos prolongados. La irradiación de sangre y de derivados tiene la finalidad de disminuir o inactivar los linfocitos T,

evitando la enfermedad del injerto *versus* huésped transfusional. No existen valores absolutos para la transfusión de hemocomponentes, sin embargo, en general, la transfusión de glóbulos rojos está indicada siempre que Hb < 8,0 g/dL y plaquetas < 10,000/mm³. Para los procedimientos invasivos (líquido cerebroespinal, biopsia ósea etc.), mantener el recuento de plaquetas > 50,000/mm³. Factores de crecimiento - **G-CSF**, 5 a 10 mcg/kg/día SC o IV, durante 30 min. En la LMA, después de la remisión clínica completa, en la fase de intensificación; y en la LLA, después de la remisión o interciclos del **Hyper-CVAD**.

Leucemia mieloide aguda (excepto M3) sin tratamiento previo

Pacientes menores de 60 años, sin comorbilidades significativas

Recomendación. **Inducción**: el tratamiento estándar conocido como "3 + 7", consiste en **idarubicina**, 12 mg/m² IV, o **daunorubicina**, 90 mg/m² IV, en los D1, D2 y D3, y **ara-C** , 100 a 200 mg/m² IV, por infusión continua, durante 24 h, del D1 al D7; en un máximo de 2 ciclos. **Consolidación**: 1 ciclo igual al de la inducción, pero administrando **idarubicina** en 2 días y **ara-C** en 5 días. **Intensificación**: 4 ciclos de dosis altas de **ara-C**, 3 g/m², durante 3 h, cada 12 horas - total de seis dosis; o 2 ciclos de **idarubicina**, 10 mg/m², durante 30 dosis; o 2 ciclos de **idarubicina**, 10 mg/m², durante 30

minutos, en los D1, D2 y D3, y **ara-C**, 1,500 mg/m² en 500 mL de SF, durante 3 h, cada 12 h - total de seis dosis, en los D1, D2 y D3. Los pacientes que presentan riesgo citogenético intermedio o malo deben ser derivados para transplante de células progenitoras hematopoyeticas (TCPH) alogénico en la primera remisión si se dispone de un donador compatible; los que no posean un donador deben ser incluidos en las bases de datos para la búsqueda de donadores no relacionados.

Nota. La asociación de **ara-C** con una antraciclina fue el tratamiento estándar de la LMA por más de 30 años. La tasa de remisión completa varía, en cada estudio, de acuerdo con la edad y la proporción de pacientes de riesgo

alto, sin embargo, está establecido entre el 70 y 80% para pacientes con edad < 60 años [*N Engl J Med* 341:1051, 1999; *Ann Hematol* 79:533, 2000]. En relación a la dosis del antracíclico, un estudio de fase III aleatorizó 657 pacientes de hasta 60 años de edad para el esquema “3 + 7”, utilizando **daunorubicina**, 45 mg/m² o 90 mg/m². El grupo que recibió la dosis intensificada presentó una tasa superior de respuesta completa (RC) y supervivencia global (SG) 50% superior [*N Engl J Med* 361:1249, 2009]. Entretanto, los estudios comparativos entre **daunorubicina** e **idarubicina** en dosis estándar (45 mg/m²) no mostraron superioridad de un agente sobre el otro. El tratamiento post remisión con **ara-C** en dosis altas fue establecido como estándar a partir del estudio del Grupo de Cáncer y

Leucemia B con 596 pacientes en remisión completa, los cuales recibieron 4 ciclos de consolidación con **ara-C** en dosis bajas, intermedias o altas, resultando en una supervivencia libre de enfermedad del 21, 25 y 39% en 4 años, respectivamente [*N Engl J Med* 331:896, 1994]. Un metaanálisis publicado en el *JAMA* reunió 24 estudios prospectivos que incluyó más de 6,000 pacientes y concluyó que el TCPH alogénico en la primera remisión mejora las tasas de supervivencia libre de enfermedad y SG de pacientes con LMA citogenético intermedio y riesgo alto [*JAMA* 301:2349, 2009].

Pacientes no candidatos a terapia de inducción estándar (mayores de 60 años y/o con comorbilidades significativas)

Recomendación. No existe un tratamiento estándar para esos pacientes, recomendamos el esquema **G-AraMy**, el cual consiste en la inducción con **G-CSF**, 5 mcg/kg SC, del D1 al D8, **ara-C**, 100 mg/m²/día en infusión continua, del D2 al D8, y **gentuzumab ozogamicina** (**GO**), 6 mg/m² IV, por 2 h, en el D9; **mantenimiento**: **ara-C**, 15 mg SC, de 12/12 h, del D1 al D14, y **GO**, 3 mg/m² IV, en 2 h, en el D15. También pueden utilizarse **clofarabina**, 30 mg/m²/día IV, por 5 días, y **ara-C**, 20 mg/m²/día SC, por 14 días. Los pacientes que alcanzaron remisión completa después de la inducción deben recibir una consolidación/intensificación ambulatoria con **idarubicina**, 9 mg/m² IV, en el D1, combinada a **ara-C**, 60 mg/m² SC, del D1 al D5,

repetido cada 4 semanas, por 6 ciclos. Para los pacientes con índice de desempeño extremadamente bajo y que no sean candidatos a otras terapias, puede considerarse el tratamiento con **decitabina**, 20 mg/m² IV, en 1 hora, por 5 días, con ciclos cada 4 a 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Nota. El esquema **G-AraMy** resultó en el 43% de remisión completa con SG mediana de 9 meses, dato muy alentador considerando que casi la mitad de los pacientes presentó LMA secundaria [*Ann Oncol* 19:128, 2008]. La asociación entre **clofarabina** IV y **ara-C** presentó 63% de respuesta completa en la primera línea para pacientes > 60 años [*Blood* 112:1638, 2008]. La **decitabina** es un

medicamento hipometilante que fue aprobado para el tratamiento de la mielodisplasia pero que actualmente está siendo evaluada en el tratamiento de las leucemias agudas. En un estudio de fase II que incluyó 55 pacientes (edad mediana de 74 años), se observó una tasa de remisión hematológica completa de 26%, sin embargo, 44% de ellas tuvieron un control de la enfermedad por una mediana de 5 ciclos – resultando en una supervivencia global mediana de 9 meses. Además, fue de particular importancia que la tasa de mortalidad en los primeros 30 días fue de apenas 4% en comparación con cerca del 20% obtenidos en los regímenes habituales de QT [*Blood* 112:*abstr* 560, 2008]. El uso de el inmunofenotipo para el seguimiento de la enfermedad residual mínima puede auxiliar en la indicación

del mejor esquema de consolidación [*J Clin Oncol* 26:4944, 2008]. El esquema de consolidación/intensificación ambulatorial para pacientes adultos mayores en la primera remisión completa con **idarubicina** y **ara-C** SC mostró menores tasas de hospitalización, reducción de necesidades transfusionales y mayores supervivencias libres de enfermedad y SG [*Blood* 109:5129, 2007].

Leucemia mieloide aguda (excepto M3) recurrente

Recomendación. Los pacientes con edad < 60 años con donador HLA-idéntico deben recibir QT de rescate y TCPH alogénico (pacientes que no tuvieron donador familiar deben inscribirse en las bases de

donadores voluntarios). Las opciones de tratamiento de rescate incluyen **GO**, 9 mg/m² IV, durante 2 h cada 14 días - total de dos dosis; dosis altas de **ara-C**, superior a 1,0 g/m² IV, durante 3 horas, de 12/12 h, por 4 días, con **mitoxantrona**, 12 mg/m²/día IV, por 4 días; o **FLAG** (**fludarabina**, 25 a 30 mg/m²/día IV, durante 2 horas, seguida de **ara-C**, 2 g/m²/día IV, durante 3 h, por 5 días, con **G-CSF**, 5 mcg/kg/día, en el D0, hasta neutrófilos > 1,000 por 2 días consecutivos). En las recaídas tardías, puede ser repetido el mismo esquema administrado para la inducción.

Nota. No existen estudios aleatorizados que comparen esos diversos esquemas. Preferimos el uso de **GO** para aquellos pacientes con

edad > 60 años o con recurrencia en menos de 6 meses. En 277 pacientes estudiados, la tasa de respuesta completa con persistencia de plaquetas inferiores a 100,000 (respuesta patológica completa - RCp), sin necesidad de transfusión, fue del 26%. En ese estudio se observó que el **GO** causa alteraciones significativas en las enzimas hepáticas y 17% de enfermedad venooclusiva después del transplante, pero solamente 0,9% al utilizarlo aisladamente [*Cancer* 104:1442, 2005]. Por esa razón, su indicación deberá tomar en cuenta la utilización de medicamentos potencialmente causantes de enfermedad venooclusiva hepática que sean necesarios durante el condicionamiento del transplante alogénico. Series retrospectivas que compararon el índice de respuesta en

los pacientes con remisión superior a 1 año recomiendan el uso de QT en dosis altas de **ara-C** y **mitoxantrona** o **FLAG** [*Cancer* 92:1059, 2001].

Consejo. Después de la infusión de **GO** en las primeras 24 a 48 h, cerca de 10% de los pacientes desarrollaron fiebre con escalofríos. En esos casos se recomienda la evaluación de los pacientes para el diagnóstico diferencial de infecciones.

Leucemia mieloide aguda promielocítica (M3) sin tratamiento previo

Recomendación. **Inducción**: **ácido all-transretinoico** (**ATRA**), 45 mg/m²/día VO, administrado en dos

dosis (25 mg/m² para pacientes con edad < 15 años), iniciar en el D1 hasta la remisión completa (máximo de 90 días) e **idarubicina**, 12 mg/m² IV, en los D2, D4, D6 y D8. Introducir **ATRA** ante la sospecha clínica de leucemia promielocítica, pues el inicio precoz es determinante para el éxito del tratamiento; en el caso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para PML-RARa o FISH para t(15;17) negativos, suspender **ATRA** y alterar el tratamiento para el esquema de inducción estándar de LMA. Los pacientes que tengan contraindicación al uso de antraciclina deben recibir inducción con **ATRA**, 25 mg/m²/día, y trióxido de arsénio (**ATO**), 0,16 mg/kg/día. **Consolidación**: curso I - **idarubicina**, 5 mg/m² IV, del D1 al D4; curso II - **mitoxantrona**, 10 mg/m² IV, del D1 al D5; curso III -

idarubicina, 12 mg/m² IV, en el D1. Observar el intervalo de 30 días entre los ciclos. Reevaluación del cariotipo y del reordenamiento PML/RARa (después del término de la inducción y consolidación). Si es negativo, continuar con el mantenimiento. **Mantenimiento**: **6-mercaptopurina**, 90 mg/m²/día VO, y **metotrexato**, 15 mg/m²/semana IM, continuo; cada 3 meses, **ATRA**, 45 mg/m²/día VO, por 15 días (25 mg/m², si la edad es <15 años) – con duración total de 2 años.

Nota. El estudio multicéntrico LPA-99 del PETHEMA trató 560 pacientes según el esquema anterior, con tasas de respuesta completa después de la inducción del 91% y supervivencia libre de eventos del 84% con seguimiento mediano de 68 meses [*Blood* 112:3130,

2008]. Los pacientes que presentan contraindicación al uso de antraciclinas o edad avanzada pueden ser tratados con **ATRA**, 45 mg/m²/día, y **ATO**, 0,15 mg/kg/día, iniciado en el D10 del **ATRA**. En un grupo de 25 pacientes, ese esquema mostró 95% de RC, con respuesta completa mantenida en seguimiento mediano de 16 meses [*Blood* 107:3469, 2006]. La combinación de **ATRA**, 25 mg/m²/día, y **ATO**, 016 mg/kg/día, simultáneamente hasta la respuesta completa, seguida por consolidación con 3 ciclos conteniendo **daunorubicina**, **citarabina** y **hemoharringtonina** y mantenimiento con 5 ciclos de **ATRA** y **ATO**, mostró 94% de respuestas completas para 85 pacientes tratados, con supervivencia libre de eventos del 89% en 5 años. En ese estudio, a pesar que el esquema de inducción mostró excelente respuesta,

el uso de la **homoharringtonina** es polémico por tratarse de un medicamento que aún no comercialmente disponible [*Proc Natl Acad Sci USA* 106:3342, 2009]. Después del término del tratamiento, el monitoreo con PCR en tiempo real para PML-RARa en aspirado de médula ósea predice el riesgo de recaída y auxilia la administración precoz de la terapia de rescate [*J Clin Oncol* 22:3650, 2009].

Consejo. El síndrome del **ATRA** ocurre en 25% de los pacientes y puede ocurrir en el período de 2 a 21 días después del inicio del tratamiento, consistiendo en fiebre, disnea, infiltrado tumoral, derrame pleural y aumento de peso. Tratar con **dexametasona**, 10 mg IV, de 12/12 h, por 3 días.

Leucemia mieloide aguda promielocítica (M3) recurrente o refractaria

Recomendación. **ATO**, 0,15 mg/kg/día IV, en 2 h hasta remisión o, como máximo de 60 días.

Nota. Un estudio multicéntrico mostró remisión del 85% (34 de 40 pacientes recurrentes) con el uso de ese esquema [*J Clin Oncol* 19:3852, 2001]. La remisión molecular por PCR ocurrió en el 90% de los pacientes que entraron en remisión citológica. Para los pacientes que logran remisión, se recomienda 1 ciclo de consolidación con **ATO**, 0,15 mg/kg/día IV, por 25 días, iniciándose 3 a 4 semanas después del término de la inducción. El TCPH autólogo es altamente efectivo si se

realiza en la vigencia de la remisión molecular [*J Clin Oncol* 23:120, 2005].

Consejo. Los pacientes que reciben **ATO** deben ser monitoreados diariamente en sus niveles de potasio y magnesio, así como la evaluación del intervalo QT, realizada por electrocardiograma.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Después del primer ciclo de inducción. Reevaluación medular 14 días después del término de la QT de inducción. Si la médula es hipocelular y existe ausencia de células blásticas, aguardar hasta el 21º día. Reevaluar con una nueva punción. Si la médula muestra remisión con < 5% de células

blásticas, aguardar la recuperación medular (máximo de 28 días) e iniciar la consolidación. Si la médula muestra presencia de células blásticas > 10%, iniciar inmediatamente el segundo ciclo de inducción. Los casos sospechosos de respuesta incompleta deben ser analizados por citometría de flujo para investigar la posibilidad de enfermedad residual.

Después del segundo ciclo de inducción. Realizar mielograma en el 14° o 21° día. Si la médula está en remisión, aguardar hasta el 28° día e iniciar la consolidación. Si la médula está infiltrada por blastos, considerar al paciente refractario para ese esquema e iniciar 1 ciclo de QT de rescate. Iniciar la intensificación cuando exista recuperación medular (celularidad >

70%) y/o neutrófilos > 1,500/mm³ y plaquetas > 100,000/mm³. Observar el período mínimo de 28 días de intervalo entre los ciclos de intensificación.

Profilaxia de la leucemia en el sistema nervioso central (SNC)

Se debe individualizar la real necesidad de realizar el examen del líquido cefalorraquídeo en el momento del diagnóstico de la LMA, como por ejemplo, ante la sospecha de infiltración del SNC. Si es necesario, prescribir previamente concentrados de plaquetas por *pool o aféresis*; en caso contrario, realizar el examen del líquido cefalorraquídeo solamente después de la remisión. Después de la realización de ese examen, aplicar **ara-C**, 50 a 75 mg, y **dexametasona**, 2 mg, por vía

intratecal. Repetir el examen del líquido cefalorraquídeo con **ara-C** y **dexametasona**, 24 a 48 h antes de la consolidación y de los ciclos de intensificación.

Tratamiento de la leucemia en el SNC

Examen del líquido cefalorraquídeo con QT (**MADIT**, ver esquema en *Leucemia Linfoide Aguda*) cada 5 días, hasta tres resultados negativos y, después, cada 30 días. En pacientes con comprometimiento meníngeo, considerar **citarabina liposomal** como alternativa.

Consejo. Nunca realizar examen del líquido cefalorraquídeo al momento del diagnóstico de las LMA-M3, debido a la

coagulopatía y riesgo de hemorragia en el SNC.

Leucemia linfoide aguda

Recomendación. Dos esquemas son ampliamente utilizados en el tratamiento de la LLA con resultados equivalentes: esquema del CALGB e **Hyper-CVAD**. No existen estudios aleatorizados comparándolos. Todos los pacientes con una edad < 55 años, independientemente del riesgo, que dispongan de donador HLA-idéntico relacionado, deben ser conducidos para TCPH alogénico en la primera remisión completa.

Esquema de CALGB

Inducción: curso I (4 semanas) - **ciclofosfamida**, 1,200 mg/m² IV, en el D1, **daunorubicina**, 45 mg/m² IV, del D1 al D3, **vincristina**, 2 mg IV, en los D1, D8, D15 y D22, **prednisona**, 60 mg/m² VO, del D1 al D21, **asparaginase**, 6,000 UI/m² SC o IM, en los D5, D8, D11, D15, D18 y D22. Pacientes con edad > 60 años - **ciclofosfamida**, 800 mg/m² IV, en el D1, **daunorubicina**, 30 mg/m² IV, del D1 al D3, **prednisona**, 60 mg/m² IV, del D1 al D7. Realizar un mielograma en el D29. Si el examen del líquido cefalorraquídeo es positivo, **MADIT** (**metotrexato**, 12 mg, **ara-C**, 50 a 75 mg, **dexametasona**, 2 mg intratecal) cada 5 días, hasta obtener tres exámenes negativos del líquido cefalorraquídeo.

Intensificación precoz: cursos IIA y IIB (4 semanas) - iniciar con leucocitos > 3,000; examen del líquido cefalorraquídeo con **metotrexato**, 15 mg intratecal, en el D1, **ciclofosfamida**, 1,000 mg/m² IV, en el D1, **6-mercaptopurina**, 60 mg/m²/día VO, del D1 al D14, **ara-C**, 75 mg/m² SC, del D1 al D4 y del D8 al D11, **vincristina**, 2 mg IV, en los D15 y D22, **L-asparaginasa**, 6,000 UI/m² SC o IM, en los D15, D18, D22 y D25.

Profilaxis del SNC y mantenimiento: curso III (12 semanas) - iniciar con leucocitos > 3,000 y plaquetas > 100,000. Irradiación del SNC, 2,400 cGy, del D1 al D12, y **metotrexato**, 15 mg intratecal, en los D1, D8, D15, D22 y D29, **6-mercaptopurina**, 60 mg/m²

VO, del D1 al D70, **metotrexato**, 20 mg/m² IM, en los D36, D43, D50, D57 y D64.

Intensificación tardía: curso IV (8 semanas) - iniciar con leucocitos > 3,000 y plaquetas > 100,000; **doxorubicina**, 30 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, **vincristina**, 2 mg IV, en los D1, D8 y D15, **dexametasona**, 10 mg/m² VO, del D1 al D14, **ciclofosfamida**, 1,000 mg/m² IV, en el D29, **6-tioguanina**, 60 mg/m² VO, del D29 al D42, **ara-C**, 75 mg/m² SC, del D29 al D32 y del D36 al D39.

Mantenimiento prolongado: curso V (hasta 24 meses del diagnóstico) - **vincristina**, 2 mg IV, en el D1, cada 4 semanas, **prednisona**, 60 mg/m² VO, del D1 al D5, cada 4 semanas,

6-mercaptopurina, 60 mg/m² VO, del D1 al D28, **metotrexato**, 20 mg/m² VO, en los D1, D8, D15 y D22.

Reducción de las dosis : suspender **L-asparaginasa**, si existe alteración hepática, pancreática o reacción alérgica. Reducir **vincristina** a 1 mg si bilirrubina es > 2 mg/100 mL; **doxorubicina** en 25% si bilirrubina es 2 a 3 mg/dL; en 50%, si están entre 3 y 4 mg/dL; y en 75% si > 4 mg/dL; **prednisona** en 30% si existe hipertensión o diabetes. Utilizar **mesna** en la prevención de cistitis hemorrágica por la **ciclofosfamida** (administrar del 80 al 100% de la dosis de **ciclofosfamida**, 40% IV inmediatamente antes, y 20% después de 4 y 8 h).

Esquema Hyper-CVAD (*MD Anderson Cancer Center* - MDACC)

Inducción: cursos I, III, V y VII (intervalo de los interciclos depende de la recuperación medular; reiniciar cuando los leucocitos son > 3,000 y las plaquetas > 60,000) - **ciclofosfamida**, 300 mg/m² IV, durante 3 h, de 12/12 h del D1 al D3 - total de seis dosis - con **mesna**, 600 mg/m² IV en infusión continua, del D1 al D3, terminando 6 h después de la última dosis de la **ciclofosfamida**; **vincristina**, 2 mg IV, en los D4 y D11; **doxorubicina**, 50 mg/m² IV, en infusión continua, por 72 horas, iniciada 12 horas después de la última dosis de **ciclofosfamida** (D5); y **dexametasona**, 40 mg VO, del D1 al D4 y del D11 al D14. Cursos II, IV, VI y

VIII - **metotrexato**, 200 mg/m² IV, durante 2 h y, a continuación, 800 mg/m² IV, en 22 horas, en el D1; **ácido folínico**, 15 mg IV, de 6/6 h, por ocho dosis, iniciado 24 horas después del término de la infusión del **metotrexato** (aumentar la dosis para 50 mg IV de 6/6 h, si los niveles séricos del **metotrexato** son mayores que 20, 1 ó 0,1 µmol/L en los tiempos de 0, 24 y 48 h., después del término de la infusión del **metotrexato**, respectivamente); **ara-C**, 3 g/m² IV, durante 2 h, de 12/12 h, en los D2 y D3 (total de cuatro dosis); **metilprednisolona**, 50 mg IV, de 12/12 h, en los D1 a D3 (total de seis dosis).

Profilaxis del SNC: **metotrexato** intratecal, 12 mg, en el D2, y **ara-C**, 100 mg intratecal, en el D8 de cada

ciclo. Los pacientes con infiltración del SNC - 16 aplicaciones; riesgo bajo - cuatro aplicaciones; riesgo desconocido - ocho aplicaciones.

Mantenimiento: **POMP** por 2 años con **6-mercaptopurina**, 50 mg/VO 3 veces/día, **metotrexato**, 20 mg/m² VO, semanalmente, **vincristina**, 2 mg IV, mensualmente, **prednisona**, 200 mg/día VO, por 5 días/mes, juntamente con **vincristina**.

Reducción de las dosis (cursos IV, VI y VII): en caso de toxicidad grave, la dosis del **metotrexato** debe reducirse en un 25% cuando los niveles de creatinina están entre 1,5 y 2 mg/100 mL, y en 50% cuando los niveles son más altos. La dosis de **ara-C** deben reducirse a 1 g/m² en pacientes con

edad > 60 años.

Nota. En 197 pacientes evaluados, el esquema del CALGB mostró una tasa de remisión del 85%, con supervivencias del 50 y 42% en 3 y 5 años, respectivamente [*Blood* 85:2025, 1995; *Blood* 92:1556, 1998]. El **Hyper-CVAD** presentó una tasa de remisión completa del 91%, con una supervivencia del 50% en 3 años y de 39% en 5 años [*J Clin Oncol* 18:547, 2000]. La toxicidad global es la misma entre esos dos esquemas, difiriendo apenas en el tipo. En un estudio del MDACC, se adicionó **rituximab**, 375 mg/m², en los D1 y D11 de los ciclos 1 y 3, y en el D1 y D8 de los ciclos 2 y 4 del esquema **Hyper-CVAD** para pacientes con LLA y linfoma linfoblástico CD20+, con beneficio en relación a controles

históricos [*Cancer* 106:1569, 2006]. El estudio colaborativo MRC UKALLXII/ECOG E2993 efectuó una "aleatorización biológica" de acuerdo con la disponibilidad de un donador familiar para 1,031 pacientes; los 443 que dispusieron de donador mostraron una SG del 53% en 5 años, contra 45% de los 588 pacientes que no dispusieron de un donador, mostrando la superioridad del transplante de médula ósea en la primera remisión sobre el tratamiento quimioterapéutico [*Blood* 111:1827, 2008]. Los pacientes que no disponen de un donador compatible deben recibir TCPH con donador no compatible o sangre de cordón umbilical, ya que los resultados son similares [*J Clin Oncol* 27:3634, 2009].

Leucemia linfoide aguda con

positividad para Ph/Bcr-Abl

Recomendación. Pacientes con edad < 65 años deben recibir **imatinib**, 600 mg/día VO, continuamente, asociado al esquema **Hyper-CVAD** por 8 ciclos; si es necesario, reducir las dosis para 400 mg/día, pero evitar interrupciones frecuentes. Los pacientes con edad > 65 años o con contraindicaciones para QT intensiva deben recibir inicialmente **prednisona** por 7 días (en dosis crecientes de 10 a 40 mg/m²/día) y, a continuación, **imatinib** en dosis fija de 800 mg/día, asociado a **prednisona**, 40 mg/m²/día, del D1 al D45. Todos los pacientes con edad < 55 años deben ser conducidos a TCPH alogénico en la primera remisión completa.

Nota. Un estudio de fase II, el cual incluyó 52 pacientes tratados con **Hyper-CVAD** e **imatinib** en la primera línea, mostró 91% de respuestas hematológicas completas y 58% de remisiones moleculares [*Blood* 108: *abstr* 284, 2006]. El uso continuo del **imatinib** es bien tolerado y no aumenta la toxicidad de la QT [*Blood* 103:4396, 2004]. Un estudio que incluyó 30 pacientes con edad > 65 años, tratados en la primera línea con la asociación de **imatinib**, 800 mg/día, y **prednisona**, mostró respuestas completas en 29 pacientes evaluables, con una excelente tolerancia al tratamiento y una mínima necesidad de hospitalización; la supervivencia mediana fue de 20 meses [*Blood* 109:3676, 2007].

Consejo. El régimen combinado de QT con **imatinib** produce leucopenia y plaquetopenia severas (grado 4) en el 27 y 41% de los casos, respectivamente. Usar **G-CSF**, 5 a 10 mcg/kg/día, rutinariamente, después de los ciclos pares del **Hyper-CVAD**.

31 . Leucemias Crónicas

Actualizado el 23/08/09, después de ASCO 2009

Andrea Fargione

C91 - C92

CLASIFICACIÓN

Neoplasias mieloides/enfermedades mieloproliferativas crónicas: leucemia mieloide crónica (BCR-ABL positivo).

Neoplasias linfoides/células B maduras: leucemia linfocítica crónica;

leucemia prolinfocítica crónica; tricoleucemia (*hairy cell leukemia*).

Neoplasias linfoides/células T y NK maduras: leucemia prolinfocítica de células T; leucemia de linfocitos grandes granulares (*large granular lymphocyte leukemia*).

Nota. La clasificación completa incluye otras categorías, pero mencionamos apenas las que se refieren a los ítems abordados en este capítulo [*J Clin Oncol* 17:3835, 1999].

Leucemia mieloide crónica

Estadificación: *European Leukemia Net*

Fase crónica

Definida por la ausencia de los criterios para la fase acelerada o blástica.

Fase acelerada

Definida por lo menos por uno de los siguientes criterios (a) recuento de blastos en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO) entre 15 y 29%; (b) recuento de blastos más promielocitos ≥ 30% en SP o MO; (c) recuento de basófilos en SP ≥ 20%; (d) recuento de plaquetas ≤ 100,000/mm³ (no relacionada al tratamiento).

Fase blástica

Definida por la presencia de uno de los siguientes criterios: (a) recuento de blastos en SP o MO ≥ 30%; (b) enfermedad extramedular (cloroma).

Tratamiento de la fase crónica

Recomendación. **Imatinib**, 400 mg/día VO. Seguimiento: hemograma completo, cada 2 semanas, hasta obtener respuesta hematológica completa (RHC) y, a continuación, cada 3 meses; estudio citogenético convencional de MO, cada 6 meses, hasta obtener respuesta citogenética completa (RCC); cuantificación del transcripto BCR-ABL por PCR de SP antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses. Después de la documentación de respuesta molecular mayor (RMMayor), solicitar

un estudio citogenético convencional cada 12 meses.

Tiempo	Respuesta “óptima”	Respuesta “subóptima”	Resistencia
3 meses posterior al diagnóstico	RHC	RH < RHC	Sin RH (enfermedad estable o progresión de la enfermedad)
6 meses posterior al diagnóstico	RCP	RC < RCP (Ph+ > 35%)	RH < RHC, sin RC (Ph+ > 95%)
12 meses	RCC	RC < RCC	RC < RCP

posterior al diagnóstico			(Ph+ > 35%)
18 meses posterior al diagnóstico	RMMayor	RM < RMMayor	RC < RCC
Cualquier momento de la evolución	-	Pérdida de RHC, pérdida de RCC, mutación (nivel bajo de insensibilidad al **imatinib**)	Evolución clonal, pérdida de RMMayor, mutación (nivel alto de insensibilidad al **imatinib**)

Abreviaturas: RHC, respuesta hematológica completa; RCP, respuesta citogenética parcial; RCC, respuesta citogenética completa; RMMayor, respuesta molecular mayor; RH, respuesta hematológica; RC, respuesta citogenética; RM, respuesta molecular.

Conducta mediante: (a) respuesta "óptima": mantener la dosis de **imatinib** por tiempo indeterminado (la suspensión del medicamento, inclusive después de la respuesta molecular, generalmente es seguida por recurrencia de la enfermedad, evidenciando la persistencia de las células madre leucémicas con potencial proliferativo); (b) respuesta "subóptima" o resistencia: aumentar la dosis de **imatinib** para 600-800 mg/día VO (según la tolerancia), si no se

detecta la mutación con nivel alto de insensibilidad, sustituir por **dasatinib**, 100 mg 1 vez/día VO, o **nilotinib**, 400 mg 2 veces/día VO, o transplante alogénico, si existe donador HLA-compatible y riesgo bajo o intermedio para transplante (según la *European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation*) o inclusión en un estudio clínico; (c) intolerancia o toxicidad excesiva: sustitución por **dasatinib** o **nilotinib**.

Nota. Las recomendaciones sobre la estadificación y monitoreo de las respuestas se basan en un consenso, conocido como el *European Leukemia Net*, el cual fue establecido por *experts* de diversos centros involucrados en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) [*Blood* 108:1809, 2006].

La utilización de **imatinib** se basa en el *International Randomized Study of Interferon and STI-571* (IRIS), en el que los pacientes con diagnóstico de LMC con menos de 6 meses de admisión fueron aleatorizados para el tratamiento con **imatinib**, 400 mg/día VO, o **interferón-alfa** (**IFN**), 5 millones UI/m² SC, diariamente, más **citarabina**, 20 mg/m²/día SC, por 10 días/mes. Después de un seguimiento mediano de 19 meses, el grupo "**imatinib** – primera línea" (los pacientes que recibieron **imatinib** después de la falla o intolerancia al **IFN** más **citarabina** fueron excluídos) obtuvo: RHC 96,8%; RCC 76,2% y una supervivencia libre de progresión (SLP) de la enfermedad para las fases acelerada o blástica del 96,7%. Las tasas de respuesta fueron significativamente superiores a las obtenidas por el grupo " **IFN** más

citarabina – primera línea” [*N Engl J Med* 348:994, 2003]. En la actualización del 2008, después del seguimiento de 7 años, los números para el grupo “ **imatinib** – primera línea” fueron: SLP de 93% y 86% de supervivencia global (SG). Las tasas de progresión del 1º al 7º año fueron, respectivamente: 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9%, 0,5%, 0% y 0,4%. Apenas un paciente progresó entre el 6º y el 7º año. Entre los 456 casos que alcanzaron RCC, 17% (79) perdieron la respuesta. La tasa de RMMayor fue del 85-90% entre el 5º y 6º año. En conjunto, esos datos del IRIS demostraron un óptimo control de la enfermedad con **imatinib** y un aumento de la supresión de la LMC a lo largo del tiempo [*Blood* 112:*abstr* 186, 2008]. Un reciente subanálisis del IRIS correlaciona la respuesta clínica a datos farmacocinéticos del **imatinib**. La

evaluación de la exposición plasmática al medicamento en el primer mes de tratamiento se correlaciona con RCC y RM duraderas. Los niveles plasmáticos iguales o superiores a 1,000 ng/mL producen mejores resultados [*Blood* 111:4022, 2008]. Entretanto, a pesar de esas informaciones alentadoras, cerca del 20 al 30% de los pacientes necesitarán de otros tratamientos. La resistencia al **imatinib** se origina en las mutaciones del dominio cinasa que interfieren con la unión del medicamento (42 a 90% de los casos), amplificación o hiperexpresión del gen BCR-ABL y un tercer mecanismo, independiente del BCR-ABL y menos comprendido, el cual incluye el aumento de la expresión de las bombas de eflujo del medicamento, reducción de la expresión de las bombas de influjo del medicamento e hiperexpresión de

las cinasas Lyn [*Science* 293:876, 2001; *Blood* 101:690, 2003]. Recientemente, se observó que el análisis de la expresión genética al momento del diagnóstico para el gen PTGS1, relacionado al metabolismo del medicamento, puede ser útil para identificar los casos de resistencia primaria al **imatinib** y seleccionar pacientes para tratamientos alternativos [*J Clin Oncol* 27:3642, 2009]. Parte de los pacientes con respuesta "subóptima" o resistencia responde al escalonamiento de las dosis de **imatinib**, sin embargo, esas respuestas generalmente no son duraderas [*Blood* 101:473, 2003]. Los resultados con los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación (**dasatinib** y **nilotinib**) fueron más prometedores. El **dasatinib** difiere del **imatinib**, pues se une al dominio

cinasa ABL en estado conformacional activo o inactivo. En un estudio de fase II, 186 pacientes en fase crónica, resistentes o intolerantes al **imatinib**, fueron tratados con **dasatinib**, 70 mg, 2 veces/día. Después de un seguimiento mediano de 8 meses: RHC 90%; RCMayor 52%; RCC 39% y reducción de la relación BCR-ABL/ABL del 66% (nivel basal) al 2,6%. Los efectos colaterales más importantes relacionados al **dasatinib** incluyeron neutropenia, plaquetopenia, derrame pleural y hemorragia gastrointestinal [*Blood* 109:2303, 2007]. La administración de **dasatinib** en la dosis de 100 mg, 1 vez/día, reduce la toxicidad y mantiene la eficacia en relación a la posología inicial, particularmente en los resultados citogenéticos [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 7007, 2009]. El **nilotinib** constituye

una alternativa en la presencia de resistencia o intolerancia al **imatinib** [*Blood* 112:*abstr* 3238, 2008; *J Clin Oncol* 27:*abstr* 7029, 2009]. Las reacciones adversas observadas con ese medicamento incluyen: mielosupresión, hepatoxicidad, elevación de la lipasa sérica, alteraciones electrolíticas, prolongación del intervalo QT y riesgo de muerte súbita (no utilizar en el caso de hipocalemia, hipomagnesemia o síndrome de QT prolongada). Es importante destacar que los casos con mutación T315I no responden al **imatinib** o a los nuevos inhibidores de la cinasa, debiendo ser derivados para un transplante o inclusión en un estudio clínico con nuevos medicamentos, como el compuesto **MK-0457**, un inhibidor de la aurora cinasa [*Hematologica* 92:437, 2007; *Blood*

109:500, 2007], o el compuesto **mepesuccinato de omacetaxina** (**OM**), derivado semisintético del medicamento **homoharringtonina** o **HHT** [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 7021, 2008]. La eficacia del compuesto **OM** fue evaluada en 66 pacientes que presentaron la mutación T3151 en diferentes fases de la enfermedad (crónica, acelerada y blástica), después de la falla al **imatinib** y a otros inhibidores de cinasa. Los resultados mostraron que el tratamiento es bien tolerado y puede conducir a RH y RC [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 7008, 2009]. El análisis retrospectivo realizado por el *Chronic Leukemia Working Party del European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation* (EBMT), con 13,416 casos sometidos a transplante alogénico entre 1980 y 2004, en 42 países, reveló lo siguiente: 1/3 de todos

los pacientes y la mitad de los pacientes de riesgo bajo (0-1 FR) permanecieron vivos en 20 años; la supervivencia en 2 años mejoró del 53 para el 61%, dada la reducción de la mortalidad relacionada al procedimiento (del 41 al 30% para todos los pacientes y del 31 al 17% para los pacientes de riesgo bajo) [*Hematologica* 91:513, 2006]. Los datos del EBMT en relación al transplante alogénico no mieloablativo son prometedores y deben ser explorados en nuevos estudios prospectivos [*Blood* 106:2969, 2005]. El transplante alogénico constituye un importante tratamiento de rescate después del desarrollo de la resistencia a los inhibidores de cinasa. Ese procedimiento debe realizarse cuando se detecta resistencia, es decir, antes que ocurra la progresión de la

enfermedad, factor éste que influencia significativamente la evolución después del transplante [*Blood* 112:*abstr* 973, 2008]. La infusión de linfocitos del donador (ILD) puede producir remisiones prolongadas en los pacientes que recaen después del transplante alogénico. Una dosis inicial ≤ 0,2 x 108 células mononucleares/kg de peso está relacionada con una tasa menor de enfermedad injerto *versus* huésped, menor mielosupresión y una tasa de respuesta similar a la obtenida con dosis iniciales mayores [*Blood* 100:397, 2002].

Consejo. (a) RHC: normalización de los recuentos en SP, con leucocitos < 10,000/mm³, ausencia de granulocitos inmaduros, basófilos < 5%, plaquetas < 450,000/mm³ y desaparición de los

signos y síntomas de la enfermedad; (b) RCC: ausencia de metafases Ph+; RCP: 1 a 35% metafases Ph+; RCMayor: RCC o RCP; RCMenor: 36 a 65% metafases Ph+; RCMínima: 66 a 95% metafases Ph+; RC ausente: > 95% metafases Ph+; (c) RMC: transcripto no detectable; RMMayor (de acuerdo con IRIS): reducción BCR-ABL/gen control ≥ 3 log en relación al nivel basal mediano, calculado a partir de 30 muestras recolectadas de los pacientes antes del inicio del tratamiento - ejemplo: BCR-ABL/gen control basal mediano en el laboratorio “A” = 50% y BCR-ABL/gen control del paciente en el análisis después del tratamiento = 0,05% => reducción de 3 log o RMMayor [*N Engl J Med* 349:1423, 2003]; RMMayor (de acuerdo con la escala internacional): BCR-ABL/gen control ≤ 0,10%, en el cual BCR-ABL/gen control basal

mediano es establecido a partir de reactivos estandarizados y representa 100% [*Blood* 108:28, 2006]; (d) toxicidad relacionada al **imatinib** (frecuencia – conducta): edema (60% – diurético); calambres/dolor músculoesquelético (49%/37% – suplemento de calcio o magnesio; antiinflamatorios no hormonales); diarrea (45% – medicamentos antiespasmódicos); náuseas (50% – ingerir **imatinib** con alimentos; antieméticos); *rash* (40% – corticosteroide tópico o sistémico); fatiga (39%); cefalea (37%); neutropenia (17% – soporte con factores de crecimiento); plaquetopenia (9%); anemia (4% – soporte con factores de crecimiento); elevación de las enzimas hepáticas (4% – evitar el uso concomitante de **acetaminofén** o alcohol). Las medidas mencionadas

anteriormente deben ser utilizadas en el intento de evitar la reducción de las dosis o suspensión del medicamento [*N Engl J Med* 355:2408, 2006; *N Engl J Med* 357:258, 2007]; (e) **imatinib** en el embarazo: se recomienda su suspensión por 3 meses antes de la concepción. En el caso que la paciente se embarace durante el uso del medicamento, suspender el tratamiento inmediatamente [*Blood* 102:*abstr* 3377, 2003]; (f) factores de riesgo (FR) para transplante alogénico de células madre, de acuerdo con el EBMT [*Lancet* 352:1087, 1998]: donador: 0, HLA-idéntico; 1, HLA-compatible no relacionado; estadio de la enfermedad: 0, primera fase crónica; 1, fase acelerada; 2, fase blástica o > primera fase crónica; edad del receptor: 0, < 20 años; 1, 20 a 40 años; 2, > 40 años; combinación del sexo: 0, completa; 1,

receptor del sexo masculino y donador del sexo femenino; tiempo del diagnóstico al transplante: 0, < 12 meses; 1, > 12 meses [*Lancet* 352:1087, 1998].

Los resultados en 5 años son los siguientes:

- FR 0: supervivencia libre de leucemia, 60%; mortalidad por el transplante, 20%.
- FR 1: supervivencia libre de leucemia, 60%; mortalidad por el transplante, 23%.
- FR 2: supervivencia libre de leucemia, 47%; mortalidad por el transplante, 31%.
- FR 3: supervivencia libre de leucemia, 37%; mortalidad por el transplante,

46%.

- FR 4: supervivencia libre de leucemia, 35%; mortalidad por el transplante, 51%.

- FR 5: supervivencia libre de leucemia, 19%; mortalidad por el transplante, 71%.

- FR 6 a 7: supervivencia libre de leucemia, 16%; mortalidad por el transplante, 73%.

Tratamiento de las fases avanzadas: acelerada y blástica

Recomendación. Pacientes que no recibieron **imatinib** antes del diagnóstico de la fase avanzada: **imatinib**, 600 mg/día VO. El resultado del **imatinib** en esa situación es

insatisfactorio y se debe considerar el transplante alogénico o la inclusión en un estudio clínico. Los pacientes que evolucionaron hacia las fases avanzadas durante el uso de **imatinib**: **dasatinib**, 140 mg, 1 vez/día VO, o **nilotinib**, 400 mg, 2 veces/día VO (de no detectarse la mutación resistente, como T315I), o quimioterapia (QT) de inducción, seguida por un transplante alogénico o inclusión en un estudio clínico. QT de inducción: (a) crisis blástica mieloide: **FLAG** (**fludarabina**, 30 mg/m² IV, en 30 minutos, del D1 al D5; **citarabina**, 2 g/m², en 2 horas [administrar 4 horas después del inicio de la **fludarabina**, del D1 al D5; **G-CSF**, 300 mcg SC, en el D0, y continuar después del término de la QT hasta neutrófilos > 1,000/mm³); (b) crisis blástica linfoide:

Hyper-CVAD.

Nota. Un estudio de fase II, el cual incluyó 235 pacientes (181 de los cuales tuvieron confirmación de la fase acelerada), comparó, de forma no aleatorizada, **imatinib**, 400 *versus* 600 mg/día, y mostró una tasa de respuesta hematológica del 65 *versus* 71%, RHC del 27 *versus* 37%, RCMayor del 16 *versus* 28%, tiempo mediano hasta la progresión de la enfermedad de 8 meses *versus* no alcanzado y una supervivencia a los 12 meses del 65 *versus* 78%. La comparación de las curvas de supervivencia también favoreció a la dosis de 600 mg/día ($P < 0,014$). En esos pacientes, por lo tanto, la dosis de **imatinib** de 600 mg/día muestra producir mejores resultados en términos de respuesta, tiempo hasta la

progresión y supervivencia, comparada a la dosis de 400 mg/día [*Blood* 99:1928, 2002]. Los datos para los pacientes en fase blástica, tratados con **imatinib**, 600 mg/día, presentan SG mediana de 6,9 meses [*Blood* 99:3530, 2002]. De acuerdo a lo mencionado en el ítem anterior, la evolución después del transplante es significativamente influenciada por la fase de la enfermedad [*Blood* 112:*abstr* 973, 2008]. En la fase crónica, la supervivencia es del 60 al 80% en 5 años, con reducciones de aproximadamente 50% de esos valores a medida que exista una progresión de fase. Los pacientes transplantados en remisión, después de la fase blástica ("segunda fase crónica"), tienden a presentar una supervivencia similar a la de los transplantados en la fase acelerada [*Blood* 96:86, 2000]. De esa

forma, mientras que la posibilidad de transplante es evaluada, se debe iniciar el tratamiento con un inhibidor de cinasa de segunda generación o poliquimioterapia, como **FLAG** [*Br J Haematol* 124:26, 2004] o **Hyper-CVAD** [*Cancer* 101:2788, 2004]. El estudio START (*SRC/ABL Tyrosine Kinase Inhibition: Research Trials of Dasatinib*), el cual incluyó a los pacientes en fase acelerada (START-A), crisis blástica mieloide (START-B) y crisis blástica linfoide (START-L) tratados con **dasatinib**, 70 mg, 2 veces/día, mostró (con un seguimiento mediano de 8 meses): RHC 38, 26 y 26%; RCC 24, 27 y 43%; SLP 76, 88 y 46%, respectivamente [*Blood* 109:4143, 2007; *Blood* 109:3207, 2007]. La administración de **dasatinib**, 140 mg, 1 vez/día, fue probada en los casos con enfermedad avanzada y mostró igual

eficacia, aunque con mejor tolerancia, en relación a la dosis propuesta inicialmente [*Blood* 112:*abstr* 3226, 2008]. El *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) estudia actualmente la asociación de ese medicamento al esquema **Hyper-CVAD** en la crisis blástica linfoide. Los casos que alcanzan RC continúan el tratamiento con **dasatinib** diariamente + **vincristina** y **prednisona** mensualmente, por 2 años, seguido por **dasatinib** indefinidamente [*Blood* 112: *abstr* 2919, 2008]. Los resultados con **nilotinib** en la fase acelerada de 138 pacientes resistentes (80%) o intolerantes (20%), **imatinib** después de 2 años de seguimiento mínimo de 11 meses fueron: RCM 32%; RCC 20%; SG estimada en 2 años 67% y buena tolerancia [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 7057, 2009]. Los pacientes que fallaron a dos

inhibidores de cinasa (**imatinib** y **dasatinib** o **imatinib** y **nilotinib**) presentan una respuesta poco duradera respecto a otro medicamento de la misma clase y necesitan de una nueva propuesta terapéutica [*Blood* 112:*abstr* 2119, 2008].

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Diagnóstico

Sangre periférica con linfocitos > 5,000/mm³ por ≥ 4 semanas, con los siguientes marcadores inmunológicos: CD19; CD20 (intensidad de expresión débil); CD23; CD5; kappa o lambda (intensidad de expresión débil). El recuento de prolinfocitos debe ser ≤

55%. El examen de MO no es necesario para el diagnóstico, pero es importante para la estadificación y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Estadificación: sistema de Rai modificado

Riesgo bajo. Linfocitosis aislada (SP ≥ 5,000/mm³ y MO > 30%).

Riesgo intermedio. Linfocitosis y linfadenomegalia y/o esplenomegalia y/o hepatomegalia.

Riesgo alto. Linfocitosis y anemia (Hb < 11 g/dL) y/o plaquetopenia (plaquetas < 100,000/mm³).

Nota. Los datos referidos al

diagnóstico y a la estadificación fueron establecidos por el *National Cancer Institute – Sponsored Working Group for CLL* (NCISWG) en 1996 [*Blood* 87:4990, 1996] y actualizados en 2008 [*Blood* 111:5446, 2008]. El análisis por citometría de flujo permitió reducir el recuento de linfocitos necesarios para el diagnóstico (anteriormente: linfocitos > 10,000/mm³), pudiendo detectar una entre 100,000 células con esos marcadores. Rawstron *et al*. observaron que aproximadamente 3,5% de los individuos normales mayores de 40 años tienen una población de células con marcadores inmunológicos idénticos a los de la leucemia linfocítica crónica (LLC) [*Blood* 100:635, 2002]. Los nuevos estudios evalúan la evolución clínica de esos casos, designados como linfocitosis B monoclonal, e intentan correlacionar

esas informaciones con los mecanismos asociados a la etiología y a la progresión de la enfermedad [*Br J Haematol* 130:325, 2005; *J Clin Oncol* 27:3959, 2009].

Tratamiento inicial

Riesgo bajo o intermedio, enfermedad asintomática

Recomendación. Seguimiento clínico.

Nota. La estadificación clínica no evalúa el riesgo individual de progresión de la enfermedad y supervivencia de los pacientes en el estadio inicial. Dada la gran heterogeneidad dentro del mismo

estadio clínico, fueron estudiados diversos factores pronósticos para una mejor subclasificación de esos pacientes y desarrollar estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo, especialmente para el grupo joven. Algunos factores asociados a un menor intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento o a una menor supervivencia son: el tiempo de duplicación de linfocitos < 12 meses [*Br J Haematol* 62:567, 1986]; nivel sérico de beta2-microglobulina elevado [*Blood* 86:*abstr* 606, 1995]; delección del 17p13.1 ó 11q22.3 [*N Engl J Med* 343:1910, 2000]; ausencia de mutación en los genes de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgVH) [*Blood* 94:1840, 1999; *Blood* 94:1848, 1999]; expresión de CD38 ≥ 30% de las células leucémicas [*Blood* 99:1023, 2002]; y expresión de ZAP-70

> 20% de las células leucémicas [*N Engl J Med* 351:893, 2004; *Blood* 108:853, 2006].

Riesgo bajo o intermedio, con enfermedad sintomática o progresiva, y riesgo alto

Recomendación. **FCR** (**fludarabina**, 25 mg/m²/día IV, D1 al D3, **ciclofosfamida**, 250 mg/m²/día IV, D1 al D3, **rituximab**, 375 mg/m²/día IV D1, en el ciclo 1, y 500 mg/m²/día IV D1, en los ciclos 2 a 6), cada 28 días, por 6 ciclos. Profilaxis antiinfecciosa recomendada: **trimetropim/sulfametoxazol** (160 mg/800 mg) VO, 12/12 h, 3 veces/semana, y **valaciclovir**, 500 mg VO, 12/12 h, diariamente. Evaluar la respuesta después del sexto ciclo,

según los criterios del NCIWG: si la respuesta es completa (RC), se debe mantener al paciente con seguimiento clínico; caso contrario, ver el ítem siguiente. Los pacientes sin condiciones clínicas para **FCR**: **clorambucilo**, 40 mg/m²/día VO D1, cada 28 días, hasta la mejoría de los signos y síntomas que motivaron el tratamiento o la asociación de **metilprednisolona**, 1g/m2 IV, D1 a D3, y **rituximab**, 375 mg/m² IV, D1, D8, D15 y D22, cada 28 días, por 3 ciclos.

Nota. La utilización del esquema **FCR** en la primera línea se basa en el estudio de fase III (CLL 8 *trial*) conducido por el grupo alemán, el cual comparó **FC** y **FCR**. En ese trabajo, después de la aleatorización de 761

pacientes (**FC** 371 y **FCR** 390), se observaron los siguientes resultados: respuesta global (RG) del 88 *versus* 95% (P = 0,001); respuesta completa (RC) del 27 *versus* 52% (P < 0,0001); SLP en 2 años 62,3 *versus* 76,6% (P < 0,0001). Existe también una tendencia en relación a la SG, recomendando el **FCR**: 88 *versus* 92% en 2 años (P = 0,18) [*Blood* 112:*abstr* 325, 2008]. El análisis genético de esos pacientes mostró que los casos con delección del 11q se beneficiaron de la asociación con **rituximab**, sin embargo, la presencia de la delección del 17p implicó en una menor SLP y SG en relación al nuevo esquema terapéutico [*Blood* 112:*abstr* 781, 2008]. Esos casos deben ser derivados, en lo posible, para un estudio clínico con protocolos más agresivos, como, por ejemplo, la combinación **CFAR** (ver ítem siguiente)

[*Blood* 112:*abstr* 2095, 2008]. Los pacientes sin condiciones clínicas para **FCR** pueden recibir esquemas como **clorambucilo** [*N Engl J Med* 343:1750, 2000] o **metilprednisolona** y **rituximab** [*Blood* 112:*abstr* 47, 2008; *Leukemia* 22:2048, 2008; *Leukemia* 2009 *Aug* 20 (*Epub ahead of print*)], las cuales presentan menor mielotoxicidad y proporcionan una mejora clínica en gran parte de los casos.

Consejo. (a) La enfermedad sintomática o progresiva está caracterizada por uno o más de los siguientes criterios: 1. Al menos un síntoma relacionado a la enfermedad (pérdida de peso ≥ 10% en los últimos 6 meses, fatiga importante con ECOG PS ≥ 2, fiebre > 37,8°C por ≥ 2 semanas o sudoresis nocturna sin

evidencia de infección por > 1 mes); 2. Falla medular progresiva (desarrollo o desmejora de la anemia y/o plaquetopenia); 3. Anemia y/o plaquetopenia autoinmunes con respuesta baja a los corticoesteroides; 4. Esplenomegalia masiva (> 6 cm del margen costal izquierdo) o progresiva; 5. Linfadenomegalia masiva (> 10 cm en el mayor diámetro) o progresiva; 6. Linfocitosis progresiva con aumento > 50% en 2 meses o tiempo de duplicación de los linfocitos < 6 meses [*Blood* 87:4990, 1996; *Blood* 111:5446, 2008]. (b) Los criterios de respuesta definidos por el NCISWG (criterios utilizados en la práctica clínica y evaluados por lo menos 2 meses después del término del tratamiento): 1. Respuesta completa: recuento de linfocitos (sangre periférica) < 4,000/mm³, desaparecimiento de la

enfermedad palpable, ausencia de síntomas constitucionales, neutrófilos > 1,500/mm³, plaquetas > 100,000/mm³, Hb > 11 g/dL, aspirado de MO con < 30% linfocitos; 2. Respuesta parcial (RP): reducción del recuento de linfocitos (sangre periférica) ≥ 50%, en relación al valor inicial; reducción de la enfermedad palpable ≥ 50%, en relación al parámetro inicial y normalización de los índices hematológicos (de acuerdo a los números anteriores) o mejora de ≥ 50% en relación a los valores iniciales; 3. Enfermedad progresiva (DP): aumento del recuento de linfocitos (sangre periférica) ≥ 50%, en relación al valor inicial, con por lo menos 5.000/mm³ y/o aumento de la enfermedad palpable de ≥ 50%, en relación a los valores iniciales y/o transformación para una histología más agresiva y/o citopenia

atribuida al LLC; 4. Enfermedad estable: incluye a los pacientes que no cumplen los criterios para la RC, RP o DP; 5. La enfermedad refractaria (DR): incluye a los pacientes que cumplen con los criterios para DP o DE o presentan progresión de la enfermedad en los primeros 6 meses después del término del tratamiento; 6. Recurrencia: progresión de la enfermedad después de 6 meses del término del tratamiento [*Blood* 87:4990, 1996; *Blood* 111:5446, 2008].

Tratamiento después de FCR

Recomendación. (a) Enfermedad refractaria: transplante alogénico después del tratamiento de rescate o inclusión en un estudio clínico, de ser posible. Sugestiones para el rescate:

CFAR (**ciclofosfamida**, 250 mg/m²/día IV, del D3 al D5; **fludarabina**, 25 mg/m²/día IV, del D3 al D5; **alentuzumab**, 30 mg IV, en los D1, D3 y D5 y **rituximab**, 375-500 mg/m²/día IV, en el D2, cada 28 días, por 6 ciclos); **FluCam** (**fludarabina**, 30 mg/m²/día IV del D1 al D3, y **alentuzumab**, 30 mg IV, del D1 al D3, cada 28 días, por 6 ciclos); **BR** (**bendamustina**, 70 mg/m2 IV, en los D1 y D2 y **rituximab**, 375 mg/m²/día IV, en el D1, en el ciclo 1 y 500 mg/m²/día IV, en el D1, en los ciclos 2 a 6, cada 28 días, por 6 ciclos). Ninguno de esos regímenes mostró una clara superioridad; (b) recurrencia: repetir el esquema inicial o inclusión en el estudio clínico, de ser posible.

Nota. El MDACC evaluó la evolución de 300 pacientes tratados con **FCR** como primera línea y, después de un seguimiento mediano de 6 años, se observó que 116 pacientes fallaron al **FCR**, siendo 13 casos de DR y 103 recurrencias. De este grupo, 97 pacientes recibieron los esquemas de rescate completos (**FCR**, **rituximab**, **alentuzumab** + **rituximab**, **CFAR** y protocolos para linfoma, entre otros) y alcanzaron una SG de 32 meses. Después del rescate, 27 pacientes fueron sometidos al transplante alogénico y obtuvieron una mayor SG (no alcanzada *versus* 30 meses para los casos de los no transplantados; *P* = 0,03). Apenas 14 pacientes sobrevivieron más de 4 años, 11 de los cuales fueron transplantados después del rescate. Los pacientes que sufren recurrencia después del **FCR** presentan

factores pronósticos adversos, como beta2-microglobulina elevada, IgVH no mutada, alteraciones genéticas desfavorables y ZAP-70 positivo. Los resultados obtenidos en ese grupo de pacientes con diferentes esquemas de rescate son malos y ofrecen una SG menor que 3 años. La mayor parte de los sobrevivientes a largo plazo fue transplantada [*Blood* 112:*abstr* 2090, 2008]. El transplante mieloablativo convencional puede llevar a la cura de la enfermedad en aproximadamente 50%, aunque con una tasa de mortalidad relacionada al procedimiento del 25 al 50% [*Cytotherapy* 4:217, 2002]. El transplante alogénico no mieloablativo tiene una tasa de mortalidad menor que 20% y mantiene una actividad inmunomoduladora de la enfermedad injerto *versus* huésped, asociada a la

reducción del riesgo de recurrencias. Un estudio retrospectivo realizado por el *European Bone Marrow Transplantation Registry* mostró que las probabilidades de SG en 3 y 5 años son, respectivamente, 56% y 47,4% para un grupo de 374 pacientes sometidos al transplante alogénico (mieloablativo y no mieloablativo). El estado de la enfermedad pretransplante influenció significativamente en la SG en 5 años: RC del 73%, RP del 57%, DP del 35% (*P* = 0,0001). No existió diferencia al respecto de la modalidad de transplante en relación a la SG: 52,4 (mieloablativo) *versus* 47% (no mieloablativo), *P* = 0,44. Las diferencias observadas entre las dos modalidades: mayor tasa de enfermedad injerto *versus* huésped en el grupo mieloablativo y mayor tasa de mortalidad relacionada a recurrencia en

el grupo no mieloablativo [*Blood* 112: *abstr* 566, 2008]. Algunos protocolos de rescate recientemente utilizados son: **CFAR** [*Blood* 112:*abstr* 2095, 2008]; **FluCam** [*J Clin Oncol* 23:7024, 2005; *Haematologica* 94:150, 2009]; **BR** [*Blood* 112:*abstr* 330, 2008]. Diversos esquemas terapéuticos aún están en fase de investigación, por ejemplo: la asociación de compuestos a base de platino y a los medicamentos usuales [*Blood* 112:*abstr* 2102, 2008; *J Clin Oncol* 27:*abstr* 7031, 2009]; **ofatunumab**, un nuevo anticuerpo monoclonal anti-CD20, el cual induce citotoxicidad celular *in vitro* más potente que el **rituximab** [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 7043, 2009; *J Clin Oncol* 27: *abstr* 7044, 2009]; **flavopiridol** [*Blood* 112:*abstr* 46, 2008]; **lenalidomida** [*Blood* 112:*abstr* 2104, 2008; *Blood* 112: *abstr* 4163, 2008]; **dasatinib** [*Blood*

112:*abstr* 4197, 2008].

Consejo. La administración de **alentuzumab**, incluido en algunos protocolos de rescate, requiere el seguimiento de ciertas directrices: 1. Premedicación con **acetaminofén**, 750 mg VO, y **difenhidramina**, 50 mg IV, 30 minutos antes; 2. Administración gradual: 3 mg/día hasta obtener buena tolerancia, o sea, toxicidad relacionada a la infusión ≤ grado 2 del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v30.html). Aumentar para 10 mg/día y así sucesivamente, hasta alcanzar 30 mg/día; 3. Profilaxis antiinfecciosa: **valaciclovir**, 500 mg VO, 12/12 h diariamente, **trimetropim**/**sulfametoxazol** (160 mg/800 mg) VO,

12/12 h, 3 veces/semana, hasta 2 meses después del término del tratamiento o hasta obtener linfocitos CD4+ (200/mm³ y asociar **isoniazida**, 300 mg/día VO, si el paciente presenta antecedente de tuberculosis); 4. Seguimiento: hemograma e investigación para CMV (antigenemia o PCR) 1 vez/semana; análisis bioquímico (electrólitos, funciones hepática y renal) y examen físico detallado en las semanas 4, 8 y 12 del tratamiento; 5. Suspensión de la medicación: infección grave, toxicidad hematológica grave (ver la siguiente tabla) u otra toxicidad de grados 3 ó 4; 6. Reintroducción de la medicación: similar a la administración inicial si la interrupción es mayor que 7 días; 7. Administración SC: es mejor tolerada, proporciona niveles séricos similares a los obtenidos después de la administración IV y dosis acumuladas

ligeramente mayores [*Blood* 104:948, 2004].

Tratamiento del Síndrome de Richter

Recomendación. No existe estrategia terapéutica ideal. Recomendamos inducción con esquema **R-HCVAD/R-MTX-ARAC** o **OFAR2** (**oxaliplatino**, 30 mg/m²/día IV, del D1 al D4; **fludarabina**, 30 mg/m²/día IV, en el D3; **citarabina**, 500 mg/m²/día IV, en el D3; **rituximab**, 375 mg/m²/día IV, en el D3; y **pegfilgrastim**, 6 mg/día SC en el D6, y consolidación con transplante alogénico, si existe un donador compatible y condiciones clínicas.

Nota. El síndrome de Richter, o el desarrollo de linfoma no Hodgkin agresivo en paciente con LLC es raro, y los estudios incluyen un pequeño número de pacientes. El esquema **R-HCVAD/R-MTX-ARAC** presenta RC del 27%, RG del 43% y supervivencia mediana de 9 meses [*Cancer* 97:1711, 2003]. La SG estimada en 3 años de los pacientes tratados con transplante alogénico después de la remisión con esquema de inducción es del 75% [*J Clin Oncol* 24:2343, 2006]. El protocolo **OFAR2** redujo la dosis de **citarabina** y aumentó la dosis de **oxaliplatino** en relación al esquema original **OFAR1** [*J Clin Oncol* 26:196, 2008] para aumentar la eficacia y reducir la mielotoxicidad. De esta forma, se verificó una tasa de respuesta global del 63% y actividad antileucémica inclusive en pacientes con delección 17p. Ese estudio aún se

encuentra en fase de reclutamiento de pacientes, sin embargo, teniendo en cuenta el número reducido de opciones de tratamiento, consideramos ese esquema una opción terapéutica razonable [*J Clin Oncol* 27:7031, 2009].

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA CRÓNICA DE CÉLULAS B

Tratamiento

Recomendación. No existe estrategia terapéutica ideal. Recomendamos la misma combinación utilizada en los casos de LLC de riesgo alto, es decir, **FC** (± **rituximab**) o monoterapia con **alentuzumab**.

Nota. Herold *et al*. evaluaron 16 pacientes con leucemia prolinfocítica crónica de células B (LPL-B) tratados con **FC** por 6 ciclos y observaron RG del 50%, con un tiempo mediano de recurrencia de 6 (1 a 35+) meses y una supervivencia mediana de 32 (3 a 52+) meses [*Blood* 102:*abstr* 2499, 2003]. Un estudio de fase II con **cladribina**, 4 mg/m²/día IV, y **ciclofosfamida**, 350 mg/m²/día IV, del D1 al D3, cada 28 días, mostró una actividad inferior a la de la asociación anteriormente citada, con mielotoxicidad significativa [*Cancer* 97:114, 2003]. La utilización de **alentuzumab**, después de **fludarabina** en primera línea, aumenta las tasas de RC. En un estudio CALGB 19901, el **alentuzumab** fue administrado a los pacientes que presentaron RP con la **fludarabina** y 50% de esos pacientes presentaron RC

después de la administración del **alentuzumab** [*Blood* 102:*abstr* 2506, 2003]. La función del transplante de células madre en el tratamiento de la LPL-B no está bien definida [*Mayo Clin Proc* 80:1660, 2005].

TRICOLEUCEMIA (*HAIRY CELL LEUKEMIA*)

Tratamiento inicial

Recomendación. **Cladribina**, 0,1 mg/kg/día IV, en 24 h, del D1 al D7 (apenas 1 ciclo).

Nota. Saven *et al*. publicaron los resultados del tratamiento de 207 pacientes, con seguimiento mínimo de 7 años, mostrando 95% de RC y 5% de

RP; duración mediana de la respuesta de 98 meses; recurrencias en el 37% de los casos y tiempo mediano para la recurrencia de 42 meses. La diferencia en el tiempo hasta la recurrencia entre los grupos con RC y RP fue estadísticamente significativa. La SG a los 108 meses fue del 97%. Cuarenta y siete pacientes desarrollaron una segunda neoplasia, la cual ocurrió con incidencia dos veces mayor que la esperada para la edad [*J Clin Oncol* 21:891, 2003]. La revisión de 234 pacientes con tricoleucemia seguidos en el MDACC, durante un período aproximado de 30 años (seguimiento mediano de 122 meses), reveló 32 recurrencias entre 176 pacientes tratados inicialmente con **cladribina**; supervivencia estimada en 10 años (a partir del diagnóstico) del 84% y en 20 años, del 65%; la mayor parte de los

pacientes que fallecieron no estaban con enfermedad recurrente, indicando la necesidad de alternativas terapéuticas para algunos casos e identificación de FR para las recurrencias. Después de ese análisis, el mismo grupo introdujo **cladribina**, 5,6 mg/m²/día IV, en 2 horas, por 5 días consecutivos, seguida por **rituximab**, 375 mg/m²/dosis IV, 1vez/semana, por 8 semanas, como primera línea de tratamiento, con la intención de prolongar el tiempo de remisión. La aplicación de ese esquema mostró 100% de RC y erradicación de la DRM (estadio de mutación IgVH) por PCR en 11 de los 12 pacientes evaluados. Debemos aguardar un mayor tiempo de observación para determinar si la remisión molecular al término del tratamiento será de utilidad como parámetro para el riesgo de recurrencia

[*Blood* 107:4658, 2006]. Recientemente, Catovsky *et al*. revisaron los datos referentes a un grupo de 228 pacientes tratados con **cladribina** o **pentostatina**. Después de un seguimiento mediano de 16 años, no se observaron diferencias significativas en respecto a la evolución en los dos subgrupos [*Br J Haematol* 145:733, 2009].

Consejo. Es común la ocurrencia de fiebre durante o hasta cerca de 30 días después del tratamiento, pudiendo ser secundaria al proceso infeccioso o a la liberación de citocinas. Como la neutropenia está frecuentemente presente en esta fase, aconsejamos la evaluación y antibioticoterapia de amplio espectro.

Tratamiento de casos refractarios y después de la recurrencia

Recomendación. **Rituximab**, 375 mg/m²/día, 1 vez/semana, por 8 semanas. Si el paciente presentó respuesta inicial prolongada (≥ 3 años) a la **cladribina**, se puede repetir el mismo protocolo.

Nota. Thomas *et al*. sometieron 15 pacientes al tratamiento con **rituximab** y verificaron una tasa de respuesta del 80%, incluyendo 8 (53%) RC, 2 (13%) RC con DRM en la MO (definida como 1 a 5% de células leucémicas) y 2 (13%) RP. Después de un seguimiento mediano de 32 meses, 5 pacientes (42%) presentaron progresión de la enfermedad [*Blood* 102:3906, 2003].

Las tasas de respuestas después del nuevo tratamiento con **cladribina** varían entre 70 y 90%, sin embargo, las remisiones son menos duraderas cuando son comparadas a las obtenidas con el primer ciclo. Más allá de ese hecho, la administración repetida de ese medicamento aumenta el riesgo de linfocitopenia CD4 persistente, infecciones y neurotoxicidad grave [*Oncologist* 11:780, 2006].

Tratamiento de Tricoleucemia – forma variante

Recomendación. Esplenectomía (o irradiación esplénica para los pacientes adultos mayores, con mayor riesgo quirúrgico). Como alternativa, recomendamos **rituximab**, 375 mg/m²/día IV, 1

vez/semana, por 4 a 8 semanas.

Nota. La forma variante corresponde a aproximadamente el 10% de los casos de tricoleucemia y presenta supervivencia inferior a la de la forma clásica, posiblemente debido a la resistencia a la QT [*Blood* 102:*abstr* 4959, 2003]. Los trabajos más recientes mostraron la eficacia del **rituximab** en esos casos [*Cancer Treat Rev* 32:365, 2006; *Haematologica* 90:26, 2005].

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA CRÓNICA DE CÉLULAS T

Tratamiento

Recomendación. **Alentuzumab**, 30 mg/día IV, 3 veces/semana, hasta la

respuesta máxima (primera opción), o **pentostatina**, 4 mg/m²/día IV, durante 20 a 60 minutos, 1 vez/semana, hasta la RC.

Nota. Dearden *et al*. evaluaron 11 casos de leucemia prolinfocítica crónica de células T (LPL-T) que recibieron **alentuzumab** como tratamiento inicial. Todos los pacientes alcanzaron RC y, con un seguimiento mediano de 12 meses, 7 permanecieron vivos y 4 fueron sometidos a transplante de MO. La SG para los pacientes que alcanzaron una RC fue de 2 años, para la RP fue de 9 meses y para los pacientes sin respuesta fue de 5 meses [*Blood* 102:*abstr* 2378, 2003]. En el período de 1986 a 2003, 57 pacientes con esa rara enfermedad fueron tratados con diferentes protocolos en el

MDACC. El análisis de los resultados también favoreció el uso de **alentuzumab** como primera elección terapéutica (RC de 44% en 18 pacientes tratados) [*J Clin Oncol* 22:*abstr* 6570, 2004]. La **pentostatina** produjo una RG del 45% y una supervivencia mediana de 17,5 meses para quienes respondieron (en comparación a 9 meses para quienes no respondieron) [*Cancer Control* 5:19, 1998]. El estudio de fase II del *German CLL Study Group* (GCLLSG) incluyó un tratamiento inicial con FCM (**fludarabina**, 25 mg/m²/día IV, del D1 al D3; **ciclofosfamida**, 200 mg/m²/día IV, del D1 al D3, y **mitoxantrona**, 8 mg/m²/día IV, en el D1) por 4 ciclos, seguido por la consolidación con **alentuzumab** IV. A pesar de las elevadas tasas de respuesta (68% después FCM y 90% después de la consolidación), la SLP fue

de 10,2 meses.

Leucemia de linfocitos grandes granulares

Diagnóstico

(a) Aumento del recuento de linfocitos grandes granulares en el SP; (b) inmunofenotipificación característica (ver *Consejo*); (c) demostración de clonalidad (detección del reordenamiento del TCR por PCR o *Southern blot*).

Todos los criterios anteriormente mencionados son necesarios para el diagnóstico, aunque la demostración de la clonalidad es difícil en los casos que incluyen células NK. La presencia de

infiltración esplénica, hepática o de la MO sugiere el diagnóstico de leucemia [*Oncologist* 11:263, 2006].

Tratamiento de las formas indolentes (células T o NK)

Recomendación. El tratamiento es indicado para los pacientes que presentan: infecciones recurrentes, citopenias (neutrófilos < 500/mm³ o Hb < 10 g/dL o plaquetas < 50,000/mm³) o presencia de síntomas B. Las opciones para el tratamiento inicial son: (a) **metotrexato**, 10 mg/m², 1 vez/semana VO; (b) **ciclofosfamida**, 50 a 100 mg/día VO, o (c) **ciclosporina A**, 5 a 10 mg/kg/día VO. Cualquiera que sea la opción escogida, el tratamiento debe ser mantenido por lo menos 4 meses

para una correcta evaluación de la eficacia. La mayoría de los pacientes requiere terapia de mantenimiento para evitar recurrencias. Eventualmente, se indica el uso de los factores de crecimiento **G-CSF** o **GM-CSF** asociado al tratamiento inmunosupresor anteriormente mencionado, como medida de soporte. Para los casos que no respondan al tratamiento inicial, las opciones son: (a) esplenectomía; (b) monoterapia con análogos de nucleósidos (**fludarabina** o **cladribina**) o (c) **alentuzumab**. Los pacientes asintomáticos deben permanecer apenas en observación clínica.

Nota. El subtipo de células T/forma indolente constituye aproximadamente

el 85 % de los casos. Entre 68 pacientes seguidos en la *Mayo Clinic* en el período de 1984 a 1992, 28% eran asintomáticos al diagnóstico, mientras que, 60% presentaban fatiga, 12% presentaban síntomas B y 15%, infecciones recurrentes. En los exámenes de laboratorio, se detectó neutropenia en el 40% y anemia en el 19% de los casos. Después del intervalo mediano de seguimiento de 50 meses, el 31% de los pacientes permanecían estables y sin necesidad de tratamiento. La supervivencia mediana de ese grupo de pacientes fue de 161 meses [*Blood* 84:1620, 1994]. El *Penn State Cancer Institute*, el cual estableció un registro de los casos de leucemia de linfocitos grandes granulares para la mejor definición de la historia natural y el pronóstico de esa enfermedad, solicita a los médicos que

entren en contacto en el caso de sospecha diagnóstica (tloughran@psu.edu) [*Oncologist* 11:263, 2006].

Tratamiento de las formas agresivas (células T o NK)

Recomendación. Esquema intensivo de QT utilizado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (ejemplo: **Hyper-CVAD**), seguido, de ser posible, por consolidación con transplante alogénico.

Nota. La causa más común de muerte en esos pacientes es la enfermedad diseminada, asociada a coagulopatía y falla de múltiples órganos. En una revisión realizada por Loughran *et al*., 9

de 11 pacientes fallecieron en un período de 2 meses después del diagnóstico [*Blood* 82:1, 1993]. Ebihara *et al*. relataron un caso de leucemia de células NK tratado con transplante alogénico (condicionamiento: irradiación corporal total, **ciclofosfamida** y **tiotepa**). En el momento de la publicación del trabajo, el paciente se encontraba en remisión durante 24 meses [*Bone Marrow Transpl* 31:1169, 2003].

Consejo. Características inmunofenotípicas de las leucemias linfoides:

Enfermedad	Inmunofenotipo
LLC	(+): Ig sup clonal*, CD19, CD20*, CD5, CD23 (-): CD22,

	CD10 (+/-): CD11c, CD25
LPL-B	(+): Ig sup clonal***, CD19, CD20, CD22 (-): CD5, CD23, CD10
HCL	(+): Ig sup clonal**, CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25, CD103 (-): CD5, CD23
LPL-T	(+): CD2, CD3, CD5, CD7, CD4 (-): CD8
LGL-T	(+): CD2, CD3, CD8, CD16 (-): CD5, CD7, CD4, CD56 (-): forma indolente; CD56(+): forma agresiva
LGL-NK	(+): CD2, CD16, CD56 (-): CD3,

	CD57

Abreviaturas: (+), presente; (-), ausente; (+/-), variable - más frecuentemente presente; (-/+), variable - más frecuentemente ausente; intensidad de expresión: (*), baja; (**), moderada; (***), alta [Blood 90:2863, 1997; Mayo Clin Proc 80:1660, 2006].

32 . Mieloma Múltiple

Actualizado el 15/09/09, después de ASCO 2009

Yana Novis y Poliana Patah

C90

ESTADIFICACIÓN (DURIE & SALMON)

Estadio I: Hb > 10 g/dL, calcio sérico ≤ 12 mg/dL, estructura ósea normal o lesión ósea lítica aislada, paraproteína IgG < 5 g/dL, paraproteína IgA < 3 g/dL, cadena ligera en orina < 4 g/24 h; **Estadio II**: no se encuadra en los estadios I y III; **Estadio III**: Hb < 8,5 g/dL, calcio sérico > 12 mg/dL, > 1

lesión ósea lítica, paraproteína IgG > 7 g/dL, paraproteína IgA > 5 g/dL, cadena ligera en orina > 12 g/24 h. **Subclasificación**: **A** - creatinina sérica < 2 mg/dL; **B** - creatinina sérica ≥ 2 mg/dL.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL [J Clin Oncol 23:3412, 2005]

Estadio I (supervivencia mediana de 62 meses): beta2-microglobulina sérica < 3,5 mg/L; albúmina sérica > 3,5 g/dL. **Estadio II** (supervivencia mediana de 41 meses): beta2-microglobulina sérica < 3,5 mg/L, pero albúmina sérica < 3,5 g/dL o beta2-microglobulina sérica de 3,5 a 5,5 mg/L, independientemente de los niveles de albúmina. **Estadio III** (supervivencia mediana de 29 meses):

beta2-microglobulina sérica > 5,5 mg/L.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Obtener hemograma, deshidrogenasa láctica (DHL), electroforesis de proteínas séricas, inmunofijación de proteínas en orina de 24 h, administración de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM), mielograma, inmunofenotipificación, rayos X de esqueleto total, urea/creatinina, calcio, beta2-microglobulina, albúmina y resonancia nuclear magnética (RNM) de columna total.

Nota. La RNM de columna total es una excelente técnica para evaluar una mayor área de la médula ósea

eventualmente comprometida por el mieloma, por eso, la incluimos rutinariamente en la estadificación [*Radiology* 201:243, 1996]. Obtener electroforesis de proteínas del suero aisladamente es inadecuado, debido a que 20% de los pacientes secretan solamente la cadena ligera, la cual no aparece en el plasma [*Eur J Cancer* 27:1401, 1991]. Los criterios mínimos para el diagnóstico de mieloma son los siguientes: 10% de plasmocitos en la médula ósea o plasmocitoma; presencia de pico monoclonal en sangre u orina, o presencia de cadena ligera en la orina; presencia de lesiones en órganos blanco (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones líticas, amiloidosis, hiperviscosidad y más de dos infecciones bacterianas en 12 meses).

Consejo. En función de los criterios mínimos, es importante la exclusión de las siguientes patologías: gammopatía monoclonal de significado indeterminado, amiloidosis primaria, linfoma y carcinoma metastásico.

TRATAMIENTO INICIAL

Pacientes asintomáticos en estadio I

Recomendación. Observación y seguimiento solamente hasta la progresión para mieloma sintomático con lesiones de órganos blanco.

Nota. No se observaron diferencias en la supervivencia en dos estudios aleatorizados, los cuales compararon a

pacientes que recibieron **melfalan** y **prednisona** *versus* observación, para el estadio I de mieloma [*Eur J Haematol* 50:95, 1993; *Br J Cancer* 73:1101, 1996].

Pacientes adultos mayores no candidatos al transplante de médula ósea o con índice de desempeño malo

Recomendación. **MPT** - **melfalan**, 4 mg/m²/día VO, del D1 al D7, **prednisona**, 40 mg/m² VO, del D1 al D7, y **talidomida**, 100 mg/día VO continuo, repetido cada 6 semanas, por un total de 12 ciclos, o **VMP** – **melfalan**, 9 mg/m², del D1 al D4, **prednisona**, 60 mg/m², del D1 al D4, **bortezomib**, 1,3 mg/m² IV, en los D1, D4, D8, D11, D22, D25, D29 y D32, en

el ciclo 1 (ciclo de 6 semanas), y en los D1, D8, D15 y D22, en los ciclos 2 a 6 (ciclos de 5 semanas). Total de 6 ciclos.

Nota. Un estudio multicéntrico aleatorizado mostró la superioridad del esquema **MPT** *versus* el tradicional **melfalan** y **prednisona** (**MP**) [*Cancer* 104:1428, 2005; *Lancet* 367:825, 2006]. En otro estudio importante, la combinación **MP** fue comparada a **MPT** y a dos transplantes de médula ósea (TMO) con dosis reducidas de **melfalan**, 100 mg/m², en el D1 [*Lancet* 370:1209, 2007]. La combinación **MPT** fue superior a la **MP** y a dos TMO secuenciales con **melfalan** (100 mg/m² en el D1), haciendo que la combinación de **melfalan**, **prednisona** y **talidomida** sea el régimen preferido

para aquellos pacientes inelegibles para el transplante autólogo. La anticoagulación con **heparina fraccionada** o **varfarina** es necesaria la utilización de la combinación **MPT**. Otro estudio recientemente publicado (Vista) comparó el esquema **MP** con la combinación **bortezomib**, **melfalan** y **prednisona** (**VMP**). Los resultados favorecieron a la combinación que incluye el inhibidor de proteasoma. Las tasas de remisión completa fueron de 30% (**VMP**) *versus* 4% (**MP**) (*P* <0,001). La mediana de duración de la respuesta fue de 19,9 meses para el grupo de **bortezomib** y de 13,1 meses para **MP**. Esa combinación puede ser especialmente ventajosa para pacientes adultos mayores con factores de riesgo como insuficiencia renal o alteraciones cariotípicas asociadas a pronóstico desfavorable: del 13q y/o t(4;14) [*N*

Engl J Med 359:906, 2008; *Blood* 112: *abstr* 651, 2008]. La introducción de **bortezomib** en la primera línea está siendo evaluada por las agencias reguladoras de varios países, inclusive en el Brasil, y ya está aprobada por la *Food and Drug Administration* para esa indicación.

Consejo. Ajustar la dosis de **melfalan** de acuerdo con la mielosupresión, debido a que la absorción oral es errática.

Pacientes con < 60 años de edad, índice de desempeño bueno y candidatos a transplante de médula ósea

Recomendación. Tratamiento inicial

con un esquema compuesto por **talidomida** y **dexametasona** (**Thal/Dex**). **Talidomida**, 200 mg VO, diariamente, asociada a **dexametasona**, 40 mg VO, del D1 al D4, D9 al D12 y D17 al D20, repetidas cada 3 semanas, o preferentemente, si está disponible, **bortezomib**, 1,3 mg/m² IV, en los D1, D4, D8 y D11, y **dexametasona**, 40 mg VO, del D1 al D4 y D9 al D12, en los ciclos 1 y 2, y del D1 al D4, en los ciclos 3 y 4, repetidos cada 3 semanas. Pacientes candidatos a la quimioterapia (QT) en dosis altas con rescate de células madre de sangre periférica (TMO autólogo) pueden recolectar células después del cuarto ciclo y proseguir para el TMO con condicionamiento con **melfalan**, 100 mg/m², en los D1 y D2.

Nota. El estudio de fase III aleatorizado publicado recientemente, el cual comparó la combinación **talidomida** y **dexametasona** *versus* **dexametasona**, mostró que las tasas de respuesta favorecieron a la combinación de **talidomida**/ **dexametasona** (63 *versus* 46%) [*J Clin Oncol* 26:2171, 2008]. En grandes estudios aleatorizados, se mostró que el transplante de células madre (de médula ósea o periféricas) aumenta la supervivencia en comparación a la QT convencional [*N Engl J Med* 335:91, 1996]. En un estudio, la supervivencia global (SG) fue del 52% en 5 años y la supervivencia libre de enfermedad fue del 28% en el brazo del transplante, mientras los pacientes tratados con QT mostraron SG y supervivencia libre de enfermedad del 12 y 10%, respectivamente [*Blood* 92:3131,

1998]. Entretanto, a pesar que esos estudios mostraron aumento de la supervivencia con transplante, la curva de supervivencia no alcanza una meseta, mostrando que el transplante autólogo (al contrario del alogénico) no tiene potencial curativo [*Leuk Lymphoma* 15:265, 1994]. El régimen de condicionamiento más usado es el de **melfalan**, 200 mg/m² IV, aisladamente, o **melfalan**, 140 mg/m² IV, asociado a la radiación corporal total y a uno o dos transplantes (llamados de transplantes dobles o transplantes secuenciales) [*Br J Haematol* 102:495, 1998]. El *Intergroupe Francophone du Myelome* aleatorizó 399 pacientes, sin tratamiento previo, para recibir uno o dos transplantes. El grupo que recibió transplantes dobles mostró una tasa de supervivencia superior al 42% en 7 años, siendo que el grupo que recibió

un transplante presentó una tasa de supervivencia del 21%. Ese beneficio es principalmente evidente en relación a los pacientes que no alcanzaron respuesta completa (RC) después del primer TMO autólogo [*N Engl J Med* 349:2495, 2003; *J Clin Oncol* 25:2434, 2007]. En un estudio de fase III presentado en la *American Society of Clinical Oncology* 2008 (ASCO 2008), la combinación de 4 ciclos de **bortezomib/dexametasona** (**VEL/DEX**) fue comparada con **vincristina/doxorubicina/dexametasona** (**VAD**; 4 ciclos) como tratamiento de inducción previo al TMO autólogo en 482 pacientes con edad ≤ 65 años. El esquema **VEL/DEX** mostró tasas significativamente mejores de remisión completa y casi completas al compararlo al esquema **VAD** (21,3 y 46,7% *versus* 8,3 y 18,6%, *P* =

0,0023/<0,0001, respectivamente); el esquema **VEL/DEX** también fue superior en los pacientes con beta2-microglobulina > 3mg/L o < 3mg/L y en pacientes con o sin del 13q [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 8505, 2008; *Haematologica* 91:1498, 2006].

Consejo. La combinación de **talidomida** con **dexametasona** mostró una incidencia aumentada de trombosis venosa profunda del 8 a 14%, por ese motivo, se recomienda la utilización de **varfarina** (para mantener el INR entre 2 y 3) o **heparina fraccionada** (**enoxaparina**, 40 mg/día SC). Recomendamos **TMP/SMZ**, 160/800 mg, un comprimido VO de 12/12 h, los fines de semana, como profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* (previamente conocido como *P. carinnii*

), y **omeprazol**, 40 mg/día VO, para la protección gástrica, debido a las dosis altas de **dexametasona** durante el tratamiento [*Am J Med* 100:624, 1996]. Utilizamos **nistatina**, 5 mL en gárgaras de 8/8 h, para prevenir la candidiasis, y tratamos con **fluconazol**, 200 mg/día VO, cuando exista un diagnóstico clínico de candidiasis. Para la profilaxis del herpes zóster, se recomienda **aciclovir**, 400 mg VO, de 12/12 h [*Am J Med* 100:624, 1996].

Pacientes con enfermedad agresiva o alteraciones cariotípicas de pronóstico malo

Definición. Pacientes con beta2-microglobulina elevada (> 3,5 mg/L), t(4,14), del (13q), del (17p13).

Recomendación. **Bortezomib**, 1,3 mg/m² IV, en los D1, D4, D8 y D11, y **dexametasona**, 40 mg VO, del D1 al D4 y D9 al D12 en los ciclos 1 y 2, y del D1 al D4 en los ciclos 3 y 4, repetidos cada 3 semanas, seguidos de TMO autólogo.

Nota. No existe consenso en la literatura al respecto de la mejor modalidad de tratamiento para esos pacientes. Sin embargo, existen varias evidencias que sugieren que el **bortezomib** puede revertir el efecto pronóstico adverso proporcionado por la del 13q [*Leukemia* 21:151, 2007]. En un análisis del impacto del **bortezomib** sobre los factores pronósticos adversos conocidos, como los estadios del *International Staging System*, las

anormalidades citogenéticas: delección del gen retinoblastoma, delección del cromosoma 13q y translocación involucrando el gen del IgH, tales como t(4;14) y t(14;16); se observó que los mismos no impactaron negativamente en la respuesta y supervivencia libre de progresión. De ese modo, recomendamos la utilización del tratamiento combinado que utiliza **bortezomib** en la primera línea en este subgrupo de pacientes [*J Clin Oncol* 25:4452, 2007; *Haematologica* 93:560, 2008]. En un estudio, los pacientes considerados portadores de enfermedad agresiva fueron sometidos a la estrategia de inducción con el esquema **VAD** seguido de TMO autólogo, seguido de TMO alogénico no mieloablativo relacionado, o, en el grupo de control, **VAD** seguido de doble TMO autólogo. Durante un seguimiento

mediano de 24 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativa en relación a la supervivencia libre de eventos o SG [*Blood* 107:3474, 2006]. En contraste con esos hallazgos, una publicación reciente del grupo italiano reportó resultados alentadores en los pacientes recién diagnosticados, sometidos a TMO autólogo (*MEL 200*) seguido de TMO alogénico no mieloablativo (*TBI 200*). Ese grupo fue comparado aleatoriamente a otro grupo que recibió apenas doble TMO autólogo. En ese estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto en la SG como en la supervivencia libre de eventos para aquellos pacientes que fueron sometidos al TMO autólogo seguido de TMO alogénico no mieloablativo [*N Engl J Med* 356:1110, 2007].

Tratamiento de mantenimiento después del TMO autólogo

Recomendación. No existe un estándar. Recomendamos **talidomida**, 200 mg VO, al acostarse, asociada al **pamidronato**, 90 mg IV, cada 28 días.

Nota. Fueron realizados tres estudios con la intención de responder a la cuestión sobre el mantenimiento con **talidomida** para los pacientes después del TMO autólogo. El primer estudio fue del grupo de Arkansas, en el cual la **talidomida** formó parte de la inducción, con doble TMO autólogo y consolidación con **interferón** y **dexametasona** [*N Engl J Med* 354:1021, 2006]. En el IFM 99-02, los

pacientes fueron aleatorizados después del doble TMO autólogo entre no recibir mantenimiento, **pamidronato** como agente único o **pamidronato** y **talidomida**. En ese estudio, el impacto de la **talidomida** en la supervivencia libre de enfermedad sólo fue notado en aquellos pacientes que fallaron en obtener una respuesta parcial muy buena, sugiriéndose que ese hecho se deba a un probable efecto antitumoral adicional de la **talidomida** después del TMO [*Blood* 15:3289, 2006]. El estudio Tunecino comparó el doble TMO con el TMO único más **talidomida** como mantenimiento [*Blood* 111:1805, 2007]. La supervivencia global fue del 65% en 3 años en el brazo doble del TMO y del 85% en el brazo del TMO único más mantenimiento (P = 0,04). La supervivencia libre de progresión fue del 57% en 3 años en el brazo doble del

TMO más mantenimiento (P = 0,02). Recientemente, un importante estudio intentó esclarecer esa cuestión. Un total de 259 pacientes que recibieron TMO autólogo único fueron aleatorizados para recibir **prednisolona** por tiempo indefinido o **prednisolona** más **talidomida** por 12 meses. Después de un período de seguimiento mediano de 3 años, la supervivencia libre de progresión fue del 42% en el grupo que recibió la combinación de **talidomida** más **prednisolona** *versus* 23% con sólo **prednisolona**. También se observó una ventaja en términos de la SG en el grupo que recibió la combinación [*J Clin Oncol* 27:1788, 2009]. La duración del mantenimiento aún no fue determinada, sin embargo, se recomienda que el mantenimiento sólo se mantenga hasta la mejor respuesta, ya que el medicamento

puede ser nuevamente utilizado en el momento de la recaída. En ninguno de los estudios se notó un aumento de la incidencia de tromboembolia, probablemente debido a la carga tumoral baja en esa población.

TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA

Recurrencia después del transplante autólogo de médula ósea

Recomendación. Los pacientes que se beneficiaron de una recurrencia prolongada después del TMO autólogo pueden beneficiarse de un segundo TMO autólogo después del control de la enfermedad con **talidomida** y

dexametasona o esquema de rescate **VMPT**, el cual consiste de **bortezomib**, 1,3 mg/m² IV, en los D1, D4, D15 y D22; **melfalan**, 6 mg VO, del D1 al D5; **prednisona** , 60 mg/m², del D1 al D5; y **talidomida**, 50 mg VO, del D1 al D35, repetidos cada 35 días, o **CVD**, que consiste en **bortezomib** , 1,3 mg/m² IV, en los D1, D4, D8 y D11; **dexametasona** , 40 mg VO, en los D1 y D2; y **ciclofosfamida**, 500 mg (no por m²) VO, en los D1, D8 y D15, repetidos cada 3 semanas, con un máximo de 9 ciclos.

Nota. En un estudio retrospectivo, 28 pacientes recibieron un segundo TMO autólogo como rescate después de la recurrencia del primer procedimiento. Esa estrategia fue particularmente más

efectiva en pacientes con intervalo de progresión mayor que 24 meses del primer TMO autólogo [*Blood* 104:*abstr* 943, 2004; *Am J Hematol* 81:426, 2006]. Para aquellos pacientes en los cuales el rescate con un segundo TMO autólogo no es una opción, la adición de **bortezomib** al esquema **MPT** como segunda línea mostró 79% de respuesta parcial (RP) y 36% de RC entre 30 pacientes tratados, utilizando inmunofijación como criterio de respuesta [*Blood* 109:2767, 2007]. Otro esquema muy interesante para pacientes con recurrencia es la combinación de **bortezomib**, **dexametasona** y **ciclofosfamida** semanal. En un estudio piloto menor, ese esquema mostró excelentes tasas de respuesta global (RG: 75%, RC: 31%), al compararlo a **bortezomib**/ **dexametasona** (RG: 47%, RC: 5%) y a

bortezomib como medicamento único (RG: 27%, RC: 0%) [*Haematologica* 92:1149, 2007].

Consejo. La **talidomida** induce a neuropatía periférica, constipación intestinal grave y somnolencia. La constipación debe manejarse agresivamente con laxantes de contacto desde el inicio de la **talidomida** [*N Engl J Med* 341:1565, 1999]. En todos los pacientes con lesión lítica se recomienda el uso de bisfosfonatos, los cuales disminuyen significativamente la morbilidad ósea [*J Clin Oncol* 16:593, 1998]. En los pacientes con neutropenia de grado 1 o neuropatía de grado 2 (interferencia funcional), se debe reducir la dosis de **bortezomib** a 1 mg/m² una vez por semana con una mejora importante de

la neuropatía y sin aparente pérdida de la eficacia. En los pacientes con neuropatía de grado 3, la dosis debe ser reducida a 0,7 mg/m² y, en los pacientes con neuropatía de grado 4, el **bortezomib** debe ser interrumpido [*J Clin Oncol* 24:3113, 2006].

TRATAMIENTO DEL PLASMOCITOMA ÓSEO SOLITARIO

Recomendación. Radioterapia (RT) en la dosis de 3,500 cGy.

Nota. En un análisis multivariante, los criterios recomendados para la ausencia de recurrencia fueron: plasmocitoma < 4 cm, localización extraósea y RT. En ese estudio no se

observó diferencia en la supervivencia libre de enfermedad con dosis de RT > 3,500 cGy [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:210, 2006]. Los criterios recomendados para el diagnóstico del plasmocitoma [*Blood* 96:2037, 2000] incluyen lesión ósea o extraósea por plasmocitos (plasmocitoma), médula ósea normal sin plasmocitosis, rayos X óseo sin otras lesiones líticas o RNM normal de columna, pelvis, área femoral y humeral, ausencia de anemia, hipercalcemia o insuficiencia renal originada por el mieloma, ausencia de proteínas monoclonales en la orina y niveles normales de inmunoglobulinas. La RT muestra control local potencial del orden del 50% [*Blood* 96:2037, 2000]. Aproximadamente 55% de los pacientes eventualmente desarrollan mieloma múltiple [*Cancer* 69:1513, 1992].

TRATAMIENTO DEL PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR SOLITARIO

Recomendación. RT en la dosis de 3,500 cGy.

Nota. El plasmocitoma que ocurre en otras áreas fuera del esqueleto axial presenta un mejor pronóstico. Generalmente está localizado en los senos del rostro, en la cavidad nasal y en la laringe y, menos frecuentemente, en el tubo digestivo, tiroides, mama, parótida y ganglios linfáticos. La tasa de cura con RT aislada es del 80%. Raramente evoluciona a mieloma, y las dosis recomendadas de RT para el tratamiento son las mismas descritas para el plasmocitoma óseo [*J Clin Oncol*

1:255, 1983; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:210, 2006].

SITUACIONES ESPECIALES

Anticoagulación

Recomendación. **Aspirina**, 80 a 100 mg/día VO, apenas para pacientes con factor de riesgo 0 a 1 individual/relacionado al mieloma. Los pacientes con factor de riesgo >1 individual/relacionado al mieloma o cualquier factor de riesgo relacionado al tratamiento deben recibir **heparina fraccionada** en dosis profiláctica (por ejemplo, **enoxaparina**, 40 mg/día SC) o anticoagulación plena con **varfarina** (RNI 2-3).

Nota. La incidencia de tromboembolia venosa (TEV) es alta en pacientes con mieloma múltiple, principalmente cuando son tratados con **talidomida**. En una revisión reciente ese tema es abordado y son discutidas las recomendaciones relacionadas a la elección de la profilaxis a utilizarse [*Leukemia* 22:414, 2008]. En la publicación del *International Myeloma Working Group*, son definidos los factores de riesgo para la TEV en pacientes que utilizaron **talidomida** o análogos.

Factores de riesgo individuales: edad, obesidad, historia previa de TEV, catéter central, comorbilidades (diabetes, infecciones, enfermedades cardiovasculares), procedimientos quirúrgicos (incluyendo vertebroplastía

o cifoplastía) e historia de trombofilia.

Factor de riesgo relacionado al mieloma: hiperviscosidad.

Factores de riesgo relacionados al tratamiento: dosis altas de **dexametasona**, uso de **doxorubicina** o poliquimioterapia.

Hiperviscosidad

El tratamiento se realiza con plasmaféresis, con recambio plasmático total en procesadoras sanguíneas. La reposición del volumen se realiza con plasma fresco y albúmina. La decisión de efectuar plasmaféresis está basada en los síntomas clínicos del paciente, independientemente de la viscosidad.

Hipercalcemia

Utilice hidratación y **ácido zoledrónico**, 4 mg IV. Una alternativa es el **pamidronato**, 90 mg IV. Los estudios que siguieron a los pacientes con mieloma múltiple por un período prolongado de tiempo concluyeron que el **pamidronato** y **zoledronato** son igualmente eficaces en la reducción de los eventos óseos esqueléticos en esa población [*Cancer* 98:1735, 2003; *Mayo Clin Proc* 81:1047, 2006]. Para pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis, no existe ningún bisfosfonato recomendado. En un reciente estudio observacional, el **ibandronato** fue utilizado sin efectos adversos reportados [*Onkilogie* 32:482, 2009].

Anemia e infecciones

El impacto de los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) en la supervivencia de pacientes con cáncer fue objeto de debates en la literatura. En un estudio reciente, ese tema fue objeto de investigación en 323 pacientes con mieloma múltiple. Los resultados mostraron que la supervivencia mediana en los pacientes que recibieron AEE fue de 31 meses y, en el grupo que no recibió el tratamiento, de 67 meses ($P < 0,001$). La supervivencia mediana libre de progresión fue de 14 meses para el grupo que utilizó AEE *versus* 30 meses para el grupo que no utilizó AEE ($P < 0,001$)[*Am J Hematol* 83:697,2008]. Basado en los datos de ese estudio y de dos estudios publicados a partir de

casos de pacientes con tumores sólidos, se recomienda cautela al prescribir AEE, tomando muy en cuenta los riesgos y los posibles beneficios. Las infecciones más comunes son las del tracto urinario y respiratorio. En caso que el paciente presente repetidas infecciones en esos locales, se recomienda mantenerlo todo el tiempo bajo efecto de antibióticos VO (**quinolonas** o **sulfas**) [*Am J Med* 100:624, 1996].

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal es una complicación frecuente en pacientes con mieloma múltiple. Puede ser originada por amiloidosis, infecciones crónicas renales, hipercalcemia, hiperviscosidad y del propio mieloma (riñón del mieloma). En la mayoría de

los casos, la insuficiencia renal en el mieloma es causada por la acumulación y precipitaciones de las cadenas leves en los túbulos distales, lo que conduce a obstrucción. Además de eso, las cadenas ligeras son directamente tóxicas en los túbulos proximales, aumentando la disfunción. Una hidratación adecuada, corrección de la hipercalcemia e hiperuricemia asociada al inicio inmediato del tratamiento antimieloma son fundamentales para la recuperación de la función renal. Las series de casos y estudios retrospectivos muestran que la utilización de dosis altas de **dexametasona** combinadas con **bortezomib** o **talidomida** pueden mostrar una función importante en la recuperación de la función renal [*Hematologica* 92:546, 2007; *Blood* 15:2604, 2007]. Aunque es limitadla la

experiencia en pacientes con insuficiencia renal, datos preliminares muestran que el **bortezomib** puede ser extremamente benéfico en esa población. Los estudios clínicos que utilizaron **bortezomib** en pacientes con insuficiencia renal mostraron una reversión rápida del problema en hasta el 50% y que pueden administrarse dosis plenas del medicamento sin toxicidad adicional [*Leukemia* 22:1485, 2008].

Desarrollo de fracturas y compresión de la médula espinal

Las fracturas deben fijarse lo más rápido posible, y los dolores óseos, manejados con analgésicos. Las fracturas de los cuerpos vertebrales

pueden tratarse con vertebroplastía o cifoplastía, las cuales conducen a la recuperación de la altura del cuerpo vertebral y control del dolor de manera más rápida. La RT está indicada en las regiones que producen síntomas significativos, compresión de la médula espinal por el plasmocitoma y en algunas fracturas patológicas con inestabilidad de las vértebras. Evitar la administración excesiva de RT, debido al riesgo de destrucción de la médula ósea. La cantidad de células madre periféricas (CD34+) disminuye acentuadamente después de la radiación ósea y puede perjudicar su recolección en un eventual TMO.

33 . Linfoma de Hodgkin

Actualizado el 18/12/09, después de ASH 2009

Celso Massumoto y Jacques Tabacof

C81

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA (OMS)

Se divide en predominancia de linfocitos y linfoma de Hodgkin clásico, siendo éste dividido en esclerosis nodular (tipos 1 y 2), rico en linfocitos, celularidad mixta y depleción linfocitaria.

ESTADIFICACIÓN (*ANN ARBOR Y AJCC*)

Estadio I: Comprometimiento de una cadena ganglionar o estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer) o comprometimiento de local extralinfático (IE); **estadio II**: comprometimiento de dos o más cadenas ganglionares localizadas en el mismo lado del diafragma, que puede tener contigüidad con un local extralinfático (IIE); **estadio III**: comprometimiento de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma, que puede estar asociado a un sitio extralinfático (IIIE) o comprometimiento del bazo (IIIS), o ambos (IIIES); **estadio IV**: comprometimiento diseminado de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin

comprometimiento ganglionar, o aún con comprometimiento de un local extralinfático con comprometimiento ganglionar a distancia. Cada categoría puede ser subdividida en: **A**, sin síntomas sistémicos, y **B**, con síntomas sistémicos (fiebre, sudores nocturnos profusos, pérdida de más de 10% de peso). Colocar la letra **X** cuando la masa ganglionar es superior a 10 cm u ocupe un diámetro superior a un tercio de la caja torácica (por ej., ECIIBX).

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Solicitar hemograma, función hepática y DHL, tomografía computarizada con contraste de las regiones cervical, torácica, abdominal y pélvica. Obtener biopsia de médula ósea

bilateral. Obtener gammagrafía con Galio 67 o tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) al momento del diagnóstico y al término del tratamiento, y laparoscopía con biopsia en situaciones especiales. En los casos de predominio linfocitario, solicitar el fenotipificación para CD20+. No existe indicación para laparactomía exploratoria. La estadificación actualmente es clínica (EC).

Nota. La laparotomía exploratoria con esplenectomía, introducida por el grupo de Stanford en la década del 60, está actualmente en desuso debido a la mejora de los métodos de imágenes y por el hecho de que la estadificación quirúrgica no altera la supervivencia de los pacientes [*Int J Radiat Oncol Biol*

Phys 10:197, 1984; *Blood* 73:47, 1989]. Además de eso, la cirugía no es necesaria si el paciente es sometido a la combinación de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) [*J Clin Oncol* 19:4238, 2001]. La gammagrafía con Galio 67 o PET-TC son importantes, si son realizadas al momento del diagnóstico y al final del tratamiento, para definir el *status* de las lesiones residuales; por ejemplo, para diferenciar un nódulo con necrosis o fibrosis residual de otro con actividad de la enfermedad [*J Clin Oncol* 25:59, 2007; *Semin Radiat Oncol* 6:131, 1996]. El examen de PET-TC es superior al Galio 67 en la estadificación inicial (sensibilidad del 93 *versus* 87%, respectivamente) y en la evaluación de respuesta después del término del tratamiento [*Intern Med J* 34:388, 2004]. El valor predictor positivo varía entre 60 y 70%, mientras el valor

predictor negativo es del 85% [*Br J Cancer* 90:620, 2004]. El examen de PET-TC es capaz de modificar la estadificación clínica en el 20% de los pacientes [*Br J Cancer* 90:620, 2004]. La biopsia de hígado y, eventualmente, de algún nódulo sospechoso en el abdomen, puede ser realizada por videolaparoscopía, reduciendo, así, la necesidad de una laparotomía en las lesiones sospechosas [*Blood* 112:3989, 2008].

Consejo. Las láminas de la biopsia siempre deben ser revisadas por un patólogo con experiencia en linfomas.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INICIAL

Estadio clínico IA

Recomendación. Enfermedad supradiafragmática – RT en campo de manto (cadenas ganglionares submandibulares, cervicales, supraclaviculares, infraclaviculares, axilares, hiliares, subcarinales y mediastínicas) en la dosis de 3,000 cGy. En otras localizaciones, administrar de 3,600 a 4,000 cGy. En pacientes con cualquier factor de riesgo para la enfermedad oculta abdominal (edad avanzada, celularidad mixta, masa mediastínica voluminosa, VHS elevado, anemia, hipoalbuminemia), recomendamos tratamiento combinado de QT seguido de RT. El régimen quimioterapéutico utilizado es **ABVD** (**doxorubicina**, 25 mg/m², **bleomicina**, 10 mg/m²,

vinblastina, 6 mg/m², **dacarbazina**, 375 mg/m², todos IV, en los D1 y D15, cada 4 semanas) por 4 ciclos y RT en el campo comprometido, en la dosis de 3,000 cGy.

Nota. La supervivencia libre de recurrencia varía entre 58 y 81%, cuando la RT es aplicada aisladamente [*Br J Cancer* 62:314, 1990]. En pacientes con pronóstico desfavorable (masa mediastinal grande o enfermedad ganglionar > 10 cm), los resultados de la asociación de QT y RT son superiores a la RT aislada [*J Clin Oncol* 21:3601, 2003]. Un trabajo del grupo alemán aleatorizó 650 pacientes en estadio IA a IIB para RT aislada en un campo extendido *versus* 2 ciclos de **ABVD** seguido de RT en el campo extendido. A pesar de no haber sido

observadas diferencias en la supervivencia global (SG) entre los dos grupos, la recurrencia fue mayor en el grupo con RT aislada (88 *versus* 67%, *P* < 0,001), confirmando la necesidad del tratamiento combinado [*J Clin Oncol* 25:3495, 2007].

Estadios clínicos IB y IIA

Recomendación. **ABVD** por 4 ciclos, seguido de RT en campo comprometido en la dosis de 3,600 a 4,000 cGy, a una tasa de 1,000 cGy/semana.

Nota. No existió diferencia entre **ABVD** por 4 ciclos, seguido de irradiación en el campo limitado (3,600 cGy en los locales comprometidos y 3,000 cGy en los locales no

comprometidos), y **ABVD** por 4 ciclos, seguido de irradiación subtotal ganglionar [*J Clin Oncol* 22:2835, 2004]. Por lo tanto, la QT asociada a la RT en el campo comprometido parece ser la opción más eficaz y segura para los estadios iniciales. De los 21 ensayos clínicos con metaanálisis (clínico y patológico), ocho presentaron menor recurrencia (43,4 *versus* 31,3%) en el grupo con RT en el campo extendido *versus* el grupo con RT en el campo limitado, aunque la supervivencia en 10 años fue igual (77%) [*J Clin Oncol* 16:830, 1998]. Existen también otros 13 ensayos en que se mostró que la RT asociada a la QT mostró una menor tasa de recurrencia (15,8 *versus* 32,7%) y aumento de la SG (79,4 *versus* 76,5%), al compararla a la RT aislada [*J Clin Oncol* 16:830, 1998]. Por lo tanto, actualmente hemos utilizado la

asociación de QT y RT en los pacientes en los estadios iniciales y que no fueron sometidos a la laparotomía exploratoria. La QT es importante para los pacientes en EC IB y IIA, ya que 25% de ellos presentan comprometimiento abdominal oculto [*J Clin Oncol* 8:257, 1990]. En otro estudio aleatorizado, con 376 pacientes que utilizaron RT aislada (4,000 *versus* 3,000 cGy y, adicionalmente, 1,000 cGy en los ganglios linfáticos comprometidos), se observó aumento de supervivencia en el segundo grupo, que recibió *boost* en los ganglios linfáticos. El tiempo libre de progresión desde el término de la RT fue del 70% en el primer grupo contra 81% en el segundo grupo en 5 años ($P < 0,0263$) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:305, 1996].

Consejo. Premedicar **ABVD** con **dexametasona**, 20 mg IV, y **granisetron**, 1 mg IV. En pacientes que se presentan con linfocitos inferiores a 1,000/mm³ al diagnóstico, administrar **TMP/SMZ**, 3 veces/semana, para profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (previamente conocido como *P. carinii*) [*Am J Med* 100:624, 1996].

Estadios clínicos IIBy IIIA

Recomendación. **ABVD** por 6 a 8 ciclos. RT en campo limitado para los locales de masa ganglionar voluminosa (> 10 cm). De estar disponible, considerar el examen de PET-TC pretratamiento y después de 2 ciclos de QT.

Nota. **ABVD** produce 80% de remisión completa, contra 71% del MOPP [*Cancer* 36:252, 1975]. Además de eso, **ABVD** asociado a la RT en campo extendido es superior al **MOPP** con RT. El **ABVD** también se mostró superior al **MOPP** en términos de supervivencia en un estudio aleatorizado conducido por el *Cancer and Leukemia Group B* [*N Engl J Med* 327:1478, 1992]. El esquema híbrido de **MOPP**/**ABV** presenta el mismo nivel de respuesta que el **ABVD**, sin embargo, está asociado a una mayor toxicidad (esterilidad y aparecimiento de leucemia secundaria). Los estudios aleatorizados de la década del ‘90 no mostraron diferencia en relación al uso de la RT después de la QT [*J Clin Oncol* 15:2652, 1997]. Un estudio del *Memorial Sloan-Kettenering Cancer Center*, el cual fue diseñado para

evaluar la función de la RT en los estadios intermedios (**ABVD** x 6 *versus* **ABVD** con RT de campo limitado), no mostró diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad o SG, aunque esas tasas hayan sido ligeramente mayores en el brazo con RT [*Blood* 104:3483, 2004]. En el estudio alemán que comparó **COPP**/ **ABVD** con **BEACOPP** y **BEACOPP** en dosis intensificada (ver *Estadio IIIB y IV*), aproximadamente el 35% de los pacientes presentaban EC IIB de pronóstico desfavorable – definido por la masa mediastinal mayor que un tercio del diámetro torácico máximo, lesiones extraganglionares o infiltración esplénica masiva – o IIIA de riesgo alto – definido por VHS elevado o tres o más áreas ganglionares comprometidas [*N Engl J Med* 348:2386, 2003]. Considerar de examen de PET-TC después de 2

ciclos de QT. Un estudio reciente mostró que el examen de PET-TC fue predictivo tanto para la respuesta como para la supervivencia. La supervivencia fue de 96% en 2 años con PET-TC negativo después de 2 ciclos *versus* 46% para PET-TC positivo. Posiblemente, el examen de PET-TC realizado después de 2 ciclos será una plataforma de decisiones para la modificación de la QT en pacientes con enfermedad avanzada [*Blood* 112:*abstr* 1450, 2008].

Estadios clínicos IIIB y IV

Recomendación. El régimen de **ABVD** por 8 ciclos permanece como una opción estándar para pacientes en estadio IIIB y IV. Entretanto, algunos nuevos regímenes, aún en

investigación, produjeron resultados prometedores y deben considerarse como opciones sólidas para esos pacientes. Recomendamos el **BEACOPP** convencional o el **BEACOPP** en dosis intensificada. El régimen de **BEACOPP** consiste en **bleomicina**, 10 mg/m² IV, en el D8, **etopósido**, 100 mg/m² IV, del D1 al D3, **doxorubicina**, 25 mg/m² IV, en el D1, **vincristina**, 1,4 mg/m² IV, en el D8 (dosis máxima de 2 mg), **ciclofosfamida**, 650 mg/m² IV, en el D1, **procarbazina**, 100 mg/m² VO, del D1 al D7, y **prednisona**, 40 mg/m² VO, del D1 al D14, en 8 ciclos repetidos cada 21 días; el esquema **BEACOPP** en dosis intensificada usa las mismas dosis que el **BEACOPP**, excepto por el **etopósido**, que pasa para 200 mg/m², por la **doxorubicina** , alterada para 35 mg/m², y por la

ciclofosfamida, aumentada para 1,250 mg/m²; el régimen **STANFORD V** consiste en **doxorubicina**, 25 mg/m² IV, en las semanas 1, 3, 5, 7, 9 y 11, **vinblastina**, 6 mg/m² IV, en las semanas 1, 3, 5, 7, 9 y 11 (la dosis es reducida para 4 mg/m² en las semanas 9 y 11 para pacientes ≥ 50 años), **mostaza nitrogenada**, 6 mg/m² IV, en las semanas 1, 5 y 9, **etopósido**, 60 mg/m² IV, por 2 días en las semanas 3, 7 y 11, **vincristina** , 1,4 mg (máximo de 2 mg/dosis) IV, en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12 (la dosis es reducida para 1 mg en las semanas 10 y 12 para pacientes ≥ 50 años), **bleomicina**, 5 U/m² IV, en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, y **prednisona**, 40 mg/m² VO, en días alternados, por 10 semanas, con reducción progresiva de 10 mg, cada 2 días, hasta la semana 12.

Nota. En pacientes en los estadios IIIB y IV, el régimen **ABVD** mostró eficacia similar y menor toxicidad en relación al régimen **MOPP/ABV** híbrido [*J Clin Oncol* 21:607, 2003], con supervivencia libre de recurrencia entre 63 y 65% en 5 años. Un estudio aleatorizado alemán, el cual incluyó 1,195 pacientes, comparó **COPP/ABVD** con **BEACOPP** y **BEACOPP** en dosis intensificada. Con un seguimiento mediano mayor que 50 meses, se observó una superioridad del esquema **BEACOPP** (dosis intensificada) en términos de supervivencia libre de eventos y de SG (87 y 91%, respectivamente), con relación a los otros dos esquemas. Consideramos ese régimen para pacientes de hasta 60 años de edad y con por lo menos cuatro factores desfavorables en el puntaje pronóstico internacional [*N Engl J Med*

339:1506, 1998]. Es importante destacar que nueve casos de leucemia ya fueron identificados en el brazo **BEACOPP** escalonado [*N Engl J Med* 348:2386, 2003]. Los resultados preliminares con **STANFORD V** mostraron respuesta completa en 72% de los pacientes, con supervivencia libre de progresión de 85% en 5 años [*J Clin Oncol* 18:972, 2000]. Los regímenes son intensos (con una incidencia de neutropenia febril de 50%) y, por lo tanto, necesitan de soporte con factor de crecimiento. El uso de RT en el campo comprometido (16-24 Gy) después del tratamiento quimioterapéutico no se correlaciona con el aumento de la supervivencia [*N Engl J Med* 348:2396, 2003]. Un estudio (ISRCTN) conducido por el intergrupo evaluó **ABVD** *versus* **STANFORD V** en pacientes con enfermedad avanzada y

no detectó diferencia en la SG en 5 años en el grupo **ABVD** (90%) comparado con el **STANFORD V** (92%) [*Blood* 112:*abstr* 370, 2008; *J Clin Oncol* , 2009 *Sep* 8. (*Epub ahead of print*)]. Así, **ABVD** permanece como esquema estándar.

Consejo. Recomendamos la recolección de esperma en los individuos en edad fértil y biopsia de testículo en los preadolescentes. Eso es particularmente importante en pacientes con alto riesgo de recurrencia, que pueden necesitar de un régimen terapéutico de rescate con células madre hematopoyéticas con la consecuente esterilidad [*N Engl J Med* 339:1506, 1998]. Existe poco entusiasmo con la criopreservación de los ovocitos.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD REFRACTARIA O RECURRENTE

Recurrencia después de radioterapia solamente

Recomendación. **ABVD** por 6 a 8 ciclos.

Nota. Pacientes que presentan recurrencia después del tratamiento anterior con RT aisladamente pueden ser tratados con **ABVD** por 6 a 8 ciclos y presentan una supervivencia libre de enfermedad estimada del 81%, en el caso que la recurrencia sea superior a 12 meses [*Cancer Treat Rep* 70:343, 1986], y del 30%, cuando la recurrencia ocurre dentro de los 12 meses del

término de la RT [*J Clin Oncol* 16:818, 1998].

Recurrencia después de la quimioterapia

Pacientes que progresan o presentan recurrencia dentro de 12 meses de la quimioterapia inicial (refractario)

Recomendación. Recomendamos el esquema de rescate **DHAP** (**dexametasona**, 40 mg VO, del D1 al D4, **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en el D1, en infusión de 24 h, **ara-C**, 2 g/m² IV, durante 2 horas, de 12/12 h, por 2 dosis, en el D2), de 2 a 4 ciclos, o **ICE** (**ifosfamida**, 5 g/m² IV, en el D2, asociada a **mesna**, 5 g/m² IV, en

infusión continua, **etopósido**, 100 mg/m² IV, del D1 al D3, y **carboplatino**, AUC 5, usando la fórmula de Calvert, IV en el D2), seguido de recolección de células madre hematopoyéticas, en caso que exista respuesta completa o parcial. A continuación, el transplante de células madre hematopoyéticas debe realizarse para consolidación. El condicionamiento para el transplante de médula ósea comprende dos esquemas: el **BEAM** (**BCNU**, **etopósido**, **ara-C**, **melfalan**) y el **CBV** (**ciclofosfamida**, **BCNU**, **etopósido**). Recomendamos el **BEAM** por su menor toxicidad. En pacientes que no pueden ser transplantados, **gencitabina**, 1,250 mg/m² IV, durante 30 minutos, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas, es una opción para el tratamiento con

intención paliativa.

Nota. El esquema **DHAP** produjo respuestas parciales en 76% y respuestas completas en 17% de los pacientes con linfoma de Hodgkin con recurrencia precoz (< 12 meses de la QT inicial, n=29 pacientes). La tasa de éxito de recolección de células madre hematopoyéticas periféricas después del primer ciclo de **DHAP** o después de la QT en dosis altas fue de 96% [*Ann Oncol* 13:1628, 2002]. La SG y la supervivencia libre de la segunda falla para pacientes sometidos a 2 ciclos de **DHAP** seguidos de transplante autólogo de consolidación (para los que respondieron) son de 81 y 62%, respectivamente (n=29 pacientes con recurrencia precoz, tiempo mediano de observación de 30 meses) [*Ann Oncol*

16:116, 2005]. Estudios del registro *Autologus Blood and Marrow Transplant Registry* mostraron una supervivencia libre de enfermedad de 38% y SG de 50% en 3 años con transplante autólogo de médula [*J Clin Oncol* 17:534, 1999]. Esos trabajos incluyen apenas a los pacientes que alcanzaron la remisión y fueron transplantados. No existe diferencia en la tasa de respuesta entre el esquema **DHAP** (62,8%, IC de 95%: 55-69%) y el esquema **ICE** (63,5%, IC de 95%: 56-70%) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 8509, 2009]. Los pacientes con linfoma de Hodgkin movilizan un número reducido de células CD34+, lo que dificulta la recolección de las células madre y su tratamiento con transplante. El estadio de la enfermedad, la fibrosis medular y el uso anterior de agentes alquilantes son los responsables por la baja

cantidad de esas células en el momento de la recolección. En algunas situaciones, debemos asociar la recolección de la médula ósea por vía pélvica a las células obtenidas por aféresis. La supervivencia está relacionada directamente a la cantidad de células infundidas. Es importante planificar el esquema terapéutico a ser administrado, para permitir la recolección de una cantidad adecuada de células CD34+. Muchas veces es interesante, estratégicamente, dejar la RT (campo limitado) para después del transplante de médula ósea, con el objetivo de conservar al máximo la cantidad de células CD34+. La asociación de **doxorubicina liposomal peguilada**, 15 mg/m², **gencitabina**, 1,000 mg/m², y **vinorelbina**, 20 mg/m², todas en los D1 y D8 cada 21 días (obs: las dosis deben ser reducidas en los

pacientes previamente transplantados), mostró respuestas globales del 75% (17% de remisión completa) en los pacientes previamente tratados con dos regímenes y hasta inclusive en pacientes que habían recibido un transplante autólogo de médula ósea como esquema de rescate [*Ann Oncol* 18:1071, 2007].

Consejo. El condicionamiento para el transplante conduce a una toxicidad aumentada para los pulmones. Nuestra experiencia mostró hemorragia pulmonar por daño alveolar difuso en una porción significativa de pacientes transplantados, con mortalidad elevada.

Pacientes que presentan recurrencia después de 12

meses de la quimioterapia inicial

Recomendación. Los pacientes que ya recibieron **ABVD** pueden ser rescatados con **ABVD** nuevamente, considerándose la dosis acumulada de **doxorubicina** y evaluándose, cuidadosamente, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, seguido de RT en el lecho no irradiado (campo limitado). En caso que el paciente no responda al **ABVD**, considerar QT en dosis altas con suporte hematopoyético, utilizando el régimen de condicionamiento con **CBV** o **BEAM**.

Nota. La cura de los pacientes tratados nuevamente con **ABVD** es del 57% [*J Clin Oncol* 15:1638, 1997]. El

principal factor pronóstico en pacientes recurrentes sometidos a transplante de médula es la quimiosensibilidad del tumor [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:599, 1997]. Pacientes que responden a 1 ó 2 ciclos de rescate y después son sometidos a transplante de médula tienen SG del 55% en 5 años [*Lancet* 359:2065, 2002]. La función de la RT como consolidación después del transplante de médula aún no fue definida por la ausencia de estudios aleatorizados [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:3, 1996].

Pacientes jóvenes que presentaron recurrencia después de un transplante autólogo

Recomendación. Considerar transplante no mieloablativo con el

esquema de **fludarabina**, 25 mg/m², por 5 días, y melfalan, 140 mg/m².

Nota. El estudio del *European Bone Marrow Transplantation Registry*, con 90 pacientes con linfoma de Hodgkin tratados con uno a seis regímenes previos a la QT, reveló que el transplante no mieloablativo de médula ósea (minitransplante) está asociado a una supervivencia del 60% en el primer año y del 49% en el segundo año. En ese grupo, 68% de los pacientes ya habían recibido un transplante autólogo anteriormente [*Blood* 100:4310, 2002]. El grupo italiano confirmó esos hallazgos [*Blood* 112:*abstr* 460, 2008].

Consejo. Ese procedimiento debe ser indicado a pacientes jóvenes que presentaron recurrencia después del

primer transplante autólogo. Se debe prestar atención para el desarrollo de enfermedad del injerto contra huésped aguda, la cual puede manifestarse por eritema cutáneo, diarrea y deterioro del estado general.

34 . Linfomas No Hodgkin. Grado Bajo

Actualizado el 18/08/09, después de ASCO 2009

Jacques Tabacof y Bernardo Garicochea

C82

CLASIFICACIÓN

La clasificación más actualizada de las neoplasias linfoides es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente en su cuarta revisión [*Blood* 112:4384, 2008]. En este capítulo, abordaremos apenas las formas foliculares de los linfomas no

Hodgkin que presentan curso clínico indolente. Esa clasificación gradúa los linfomas foliculares de acuerdo con la cantidad de centroblastos por campo de gran aumento. **Grado I**: 0 a 5 centroblastos por campo de gran aumento; **Grado II**: 6 a 15; **Grado III**: > 15; **IIIa**: centrocitos presentes; **IIIb**: ausencia de centrocitos residuales.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Tomografía computarizada del tórax, abdomen y pelvis, biopsia de médula ósea bilateral. La evaluación de laboratorio debe incluir hemograma completo, DHL, beta2-microglobulina, electroforesis de proteínas, ácido úrico, calcio iónico, funciones renal y hepática, serologías para hepatitis B y

C y anti-VIH.

Nota. Se recomienda la confirmación diagnóstica por un hematopatólogo experimentado, incluyendo el análisis inmunohistoquímico para CD20. El monitoreo del reordenamiento de IgH-bcl-2 por PCR fue utilizado como marcador de la enfermedad residual mínima, y la conversión para la negatividad se correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad (SLD) más prolongada; entretanto, en nuestro medio no está disponible rutinariamente [*Blood* 91:2955, 1998].

ESTADIFICACIÓN (*ANN ARBOR*, SIMPLIFICADO)

Estadio I: comprometimiento de una

única región linfática, o estructura linfoide, o un único local extralinfático. **Estadio II**: comprometimiento de dos o más regiones linfáticas del mismo lado del diafragma. **Estadio III**: comprometimiento de regiones linfáticas en ambos lados del diafragma. **Estadio IV**: comprometimiento de uno o más órganos extra ganglionares (hígado, médula ósea, pulmones) asociado o no al comprometimiento ganglionar.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA EL LINFOMA FOLICULAR (FLIPI)

Factores pronósticos adversos: edad ≥ 60 años; estadio *Ann Arbor* III y IV (avanzado); nivel de hemoglobina ≤ 12 g/dL; número de sitios ganglionares ≥

5; DHL sérico elevado [*Blood* 104:1258, 2004].

Nº de factores	Pronóstico	Supervivencia en 5 años (%)	Supervivencia en 10 años (%)
0-1	Bueno	90	70,7
2	Intermedio	77,6	51
≥ 3	Pobre	52,5	35,5

TRATAMIENTO

Enfermedad localizada (estadios I y II)

Recomendación. Radioterapia (RT) regional (del área ganglionar comprometida y del área contigua, en

los dos sentidos), de 30 a 36 Gy, con *boost* en las áreas clínicamente afectadas, hasta 36 a 40 Gy.

Nota. Pacientes en los estadios I y II NO deben ser seguidos sin tratamiento (evaluar y aguardar). La RT es recomendable, ya que puede ser curativa en aproximadamente 50% de esos pacientes que fueron extensamente estadificados [*J Clin Oncol* 14:1282, 1996; *Br J Cancer* 69:1088, 1994]. La experiencia del *MD Anderson Cancer Center* y del grupo australiano muestra un beneficio con el uso de la quimioterapia (QT) **COP-Bleo** en asociación a la RT, y esta asociación está siendo investigada en un estudio aleatorizado [*Ann Oncol* 7:157, 1996; *J Clin Oncol* 21:2115, 2003].

Enfermedad avanzada (estadios III y IV)

Los pacientes en estadios avanzados presentan una supervivencia mediana prolongada, entre 7 y 10 años, lo que dificulta la evaluación del impacto real de las diversas modalidades de tratamiento. La enfermedad evoluciona progresivamente para las fases de resistencia a los múltiples medicamentos, y en algunos casos “se transforman” en linfomas agresivos con un pronóstico extremamente desfavorable.

Pacientes adultos mayores y asintomáticos (> 60 a 65 años)

Recomendación. Solamente

seguimiento. Un período de seguimiento cuidadoso, sin tratamiento, es útil para observar el comportamiento clínico de la enfermedad.

Nota. No existe evidencia definitiva de que la administración de poliquimioterapia precoz modifique la supervivencia. El tratamiento debe administrarse cuando surjan síntomas relacionados al volumen tumoral, compresión de estructuras, alteraciones hematológicas o síntomas generales. El tiempo mediano hasta la necesidad de tratamiento es de aproximadamente 2,5 años, y cerca del 20 % de los pacientes nunca requirieren tratamiento [*Lancet* 362:516, 2003].

Pacientes adultos mayores y

sintomáticos

Recomendación. **R-CVP** (**rituximab**, 375 mg/m² IV, en el D1, **ciclofosfamida**, 750 mg/m² IV, en el D1, **vincristina**, 1,4 mg/m² IV, en el D1 [dosis máxima 2 mg], **prednisona**, 100 mg VO, del D1 al D5, repetidos en intervalos de 21 días) por 6 ciclos, seguidos de mantenimiento con **rituximab**, 375 mg/m² IV, cada 3 meses, por 2 años, o **rituximab** aislado, 375 mg/m², semanalmente, en 4 dosis, seguido de mantenimiento por 2 años.

Pacientes jóvenes

Recomendación. **R-CHOP** (**rituximab**, 375 mg/m², en el D1, y **ciclofosfamida**, 750 mg/m² IV,

doxorubicina, 50 mg/m² IV, **vincristina**, 1,4 mg/m² IV – máximo de 2 mg – y **prednisona**, 100 mg VO, del D1 al D5) cada 21 días, por 6 ciclos, seguido de mantenimiento con una dosis de **rituximab**, 375 mg/m², cada 3 meses, por 2 años.

Nota. La combinación de **rituximab** con QT es considerada la mejor opción de tratamiento para los linfomas de grado bajo CD20 positivos. Existen cuatro estudios aleatorizados en primera línea con un evidente beneficio en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG): **R-CVP** *versus* **CVP** [*Blood* 105:1417, 2005]; **R-MCP** *versus* **MCP** (**mitoxantrona**, **clorambucilo**, **prednisolona**) [*J Clin Oncol* 25:1986, 2007]; **R-CHOP** *versus* **CHOP** [*Blood*

106:3725, 2005]; **R-CHVP IFN** *versus* **CHVP IFN** [*Blood* 112:4824, 2008]. Un metaanálisis con siete estudios aleatorizados y 1,943 pacientes analizados confirmó un beneficio en términos de SG con la adición del **rituximab** a la QT en el tratamiento inicial de los linfomas indolentes [*J Natl Cancer Inst* 99:706, 2007]. El estudio cooperativo con seguimiento más prolongado ya informado, el cual incluyó más de 500 pacientes comparando **R-CHOP** *versus* **CHOP**, mostró un aumento en el tiempo libre de progresión y SG, recomendando la inmunoquimioterapia, independientemente del puntaje FLIPI [*Blood* 112:*abstr* 2599, 2008]. Sin embargo, todos esos estudios evidenciaron que a pesar del efecto beneficioso de la adición del **rituximab**, los tratamientos actuales son apenas

capaces de retardar la recurrencia de la enfermedad, inclusive con un impacto positivo en la supervivencia. Con la intención de aumentar la duración de las respuestas y eventualmente de la SG, el **rituximab** fue utilizado en el mantenimiento después del tratamiento inicial con QT, **rituximab** aislado o QT con **rituximab**. El estudio aleatorizado SAKK muestra beneficios con la utilización de **rituximab**, 375 mg/m² IV, cada 8 semanas, en 4 dosis, después de la inducción con **rituximab**, para los pacientes con linfoma folicular. En ese estudio, los pacientes en mantenimiento con **rituximab** presentaron una supervivencia mediana libre de eventos de 23 meses, en comparación con 12 meses para el grupo sin mantenimiento [*Blood* 103:4416, 2004]. En ASCO 2009, la actualización de ese estudio, con una

mediana de seguimiento de 8,9 años, continuó mostrando un gran beneficio con el tratamiento prolongado, mostrando 20% de los pacientes sin recurrencias a los 8 años [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 8512, 2009]. El estudio del *Eastern Cooperative Oncology Group* E1496, con 311 pacientes, evaluó el impacto del **rituximab** en 4 dosis semanales consecutivas, cada 6 meses, por 2 años, después de 6 a 8 ciclos de **CVP**. En ese estudio, la SLP fue significativamente superior en el brazo sometido al mantenimiento en comparación al brazo de observación (68 *versus* 33% a los 3 años), y la SG también fue superior en el brazo de mantenimiento [*J Clin Oncol* 27:1607, 2009]. El estudio *European Organization for Research and Treatment of Cancer* 20981 aleatorizó 465 pacientes previamente tratados

(40% apenas con **clorambucilo**) entre **CHOP** *versus* **R-CHOP**. Una segunda aleatorización de los 334 pacientes con respuesta evaluó la función del mantenimiento con **rituximab**, 1 dosis cada 3 meses, por 2 años, u observación. La actualización de esos resultados después de una mediana de 6 años de seguimiento confirmó un aumento en la SLP; mediana de 3,7 años para el mantenimiento con **rituximab** y 1,3 año en el brazo de control. La SG a los 5 años fue del 74% para el mantenimiento y del 64 % en el brazo de observación (*P* = 0,07) [*Blood* 112:*abstr* 836, 2008]. El grupo alemán *German Low Grade Lymphoma Study Group* (GLSG) mostró un beneficio significativo en el tiempo de respuesta (*P* = 0,001) y una tendencia al aumento de la supervivencia (*P* = 0,056) en pacientes con linfomas foliculares y de

la zona del manto recurrentes, tratados con el esquema de mantenimiento con **rituximab** (375 mg/m² semanal, por 4 semanas, en los meses 3 y 9) después de la inducción con **R-FCM** (**rituximab**, **fludarabina**, **ciclofosfamida** y **mitoxantrona**) [*Blood* 108:4003, 2006]. Un metaanálisis de los principales estudios, el cual evaluó la función del **rituximab** en el mantenimiento, confirmó su beneficio en términos de SG en segunda o más líneas de tratamiento [*J Natl Cancer Inst* 101:2048, 2009]. El estudio PRIMA, en curso en varios países, definirá mejor la función del mantenimiento con **rituximab**, 375 mg/m², cada 2 meses, después de la inducción con **rituximab** y QT. No utilizamos un mantenimiento con **interferón-alfa** debido a la toxicidad y a los resultados conflictivos sobre su valor en términos de SLD y de

SG. Un estudio aleatorizado del grupo GELA, cuyos resultados fueron positivos [*J Clin Oncol* 16:2332, 1998], condujo a la aprobación del **interferón-alfa** por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de mantenimiento en linfomas de grado bajo. Entretanto, un estudio aleatorizado del *Southwest Oncology Group* 8809 [*J Clin Oncol* 18:2010, 2000] no mostró beneficio del uso de **interferón-alfa** para el tratamiento de mantenimiento, después de la QT intensiva (**ProMACE-MOPP**), en el linfoma no Hodgkin de grado bajo.

Pacientes con recurrencia después de R-CVP o R-CHOP

Recomendación. **R-FCM** (**rituximab**, 375 mg/m² IV, en el D1,

fludarabina, 25 mg/m² IV, del D2 al D4, **ciclofosfamida**, 200 mg/m² IV, del D2 al D4, y **mitoxantrona**, 8 mg/m² IV, en el D2). Considerar programas de transplante de médula ósea para ese grupo de pacientes.

Nota. El régimen de **R-FCM** fue estudiado por el grupo alemán GLSG en comparación con **FCM**, de forma aleatorizada, en pacientes con linfoma de grado bajo recidivado. El brazo con **rituximab** fue superior en términos de tasa de respuesta, SLP y SG. La supervivencia fue del 90% en 2 años en el brazo **R-FCM** *versus* 70% en el **FCM** (*P* = 0,943) [*Blood* 104:3064, 2004]. Observar la dosis acumulada de antraciclina en el paciente y, en caso de ser necesario, excluir **mitoxantrona**. Un estudio multicéntrico europeo

aleatorizado con 140 pacientes (CUP *trial*) reveló un aumento de la supervivencia en los pacientes con linfoma de grado bajo recurrente y sensible al **CHOP**, sometidos a transplante de médula ósea autólogo (con o sin purga de médula), al compararlos con **CHOP** [*J Clin Oncol* 21:3918, 2003]. Una serie de 153 pacientes con linfomas foliculares recurrentes, sometidos a transplante autólogo purgado con un cóctel de anticuerpos monoclonales en el *Dana Farber Cancer Institute*, presentó una supervivencia del 69% en 12 años [*Blood* 94:3325, 1999]. Un estudio aleatorizado del grupo cooperativo francés *Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang* (GOELAMS) comparó un grupo de 172 pacientes que recibió **R-CHOP** seguido de TAMO purgado *versus* **R-CHOP** con

mantenimiento bimestral con **rituximab**. Después de 9 años de seguimiento, la SLP fue mayor en el grupo transplantado (64 *versus* 39%, *P* = 0,004), aunque el efecto en la SG no fue diferente, posiblemente debido a la tasa elevada de segundas neoplasias y mielodisplasia observada en el grupo transplantado [*Blood*, 113:995, 2009]. Una experiencia similar fue observada por el grupo del *St. Bartholomew Hospital en Londres*, el cual incluyó 121 pacientes tratados con irradiación corporal total y **ciclofosfamida**, rescatados con médula ósea autóloga purgada, y reveló resultados alentadores mostrando una meseta en la curva de duración de la remisión alrededor del 48 % a los 12 años, aunque con frecuencia elevada del síndrome mielodisplásico [*J Clin Oncol* 25:2554, 2007]. Un reciente análisis del

registro europeo con 693 pacientes mostró SLP del 31% y SG del 52% a los 10 años. La irradiación corporal total fue relacionada a la alta frecuencia de leucemia y mielodisplasia [*Leukemia* 21:2324, 2007]. La observación de una meseta en la curva de supervivencia de los pacientes transplantados en esos tres estudios muestra que tal vez el transplante autólogo pueda curar algunos pacientes con linfoma folicular. Algunas series de pacientes tratados con transplante alogénico de médula ósea muestran una meseta en la curva de supervivencia después de más de 5 años de seguimiento, sugiriendo, eventualmente, la posibilidad de cura del 60 al 70% de los pacientes con esa modalidad de tratamiento [*Leuk Lymphoma* 34:129, 1999; *J Clin Oncol* 18:702, 2000]. Un análisis de 113 pacientes del Registro Internacional de

Transplante de Medula Ósea (IBMTR) reveló una tasa de supervivencia del 49% y de recurrencia del 16% en 3 años [*Blood* 92:1832, 1998]. En nuestro servicio, los familiares de los pacientes con menos de 55 años son clasificados en el sistema HLA y, basados en los datos previos, discutimos la indicación de transplante alogénico como la única modalidad posiblemente curativa en el linfoma folicular avanzado. Además de eso, consideramos el uso de varios regímenes no mieloablativos (minitransplantes), con la intención de minimizar los efectos tóxicos de los regímenes de condicionamiento, reduciendo así la toxicidad relacionada al transplante, pero sin eliminar el efecto injerto *versus* neoplasia. Debido a la menor toxicidad, ese recurso permite el tratamiento de pacientes con edad bastante avanzada o con

comorbilidades [*J Clin Oncol* 16:2817, 1998]. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 acoplados al Y90 (**ibritumomab tiuxetan/Zevalin®**) y **I-131** (**tositumomab/Bexxar®**) son importantes armas terapéuticas para el tratamiento de linfomas de grado bajo en varias fases de la evolución y son usados rutinariamente en algunos países, aunque aún no están disponibles en nuestro medio [*J Clin Oncol* 20:2453, 2002; *J Clin Oncol* 19:3918, 2001]. En la primera línea, 76 pacientes tratados con un curso de **tositumomab** presentaron 75% de remisiones completas y SLP del 59% en 5 años [*N Engl J Med* 352:441, 2005]. En un estudio que incluyó 34 pacientes con linfomas de grado bajo recurrentes, **ibritumomab tiuxetan** produjo 26% de respuestas completas y 56% de respuestas parciales [*J Clin Oncol*

17:3793,1999].

Consejo. Premedicar **rituximab** con **acetaminofén**, 750 mg VO, y **difenhidramina**, 50 mg IV. Antes de la primera dosis, recomendamos **dexametasona**, 20 mg IV. Iniciar la infusión con 50 mg/h y aumentar en 50 mg/h, cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Cerca de 33% de los pacientes presentan reacción infusional en las primeras 2 horas: escalofríos, fiebre, cefalea, rinitis, prurito y vasodilatación. Aunque raramente, puede presentar *rash* cutáneo, broncoespasmo e hipotensión. Los pacientes con más de 25,000 células neoplásicas/mm³ en sangre y aquellos debilitados merecen cuidados especiales. En el caso de reacción, la infusión debe ser interrumpida y

reiniciada, después de la resolución de los síntomas, en la mitad de la velocidad en la cual fue interrumpida. En los pacientes de riesgo alto, se deben monitorear los niveles de electrolitos para la posible identificación del síndrome de lisis tumoral [*Semin Oncol* 27:53, 2000]. Las infusiones subsecuentes de **rituximab** pueden ser realizadas durante 90 minutos, utilizándose la premedicación [*Blood* 109:4171, 2007]. En pacientes candidatos a QT en dosis altas, evitamos el uso de **fluradabina** antes de la recolección de células madre hematopoyéticas.

35 . Linfomas No Hodgkin. Grados Intermedio y Alto

Actualizado el 28/08/09, después de ASCO 2009

Jacques Tabacof y Bernardo Garicochea

C83

CLASIFICACIÓN

La clasificación más reciente de las neoplasias linfoides es la cuarta actualización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [*Blood* 112:4384, 2008]. Aquí abordaremos apenas las formas agresivas de los linfomas no Hodgkin de células B, tales

como: linfoma no-Hodgkin difuso de grandes células B, linfoma de grandes células B mediastínico, linfoma de células del manto y linfoma de Burkitt. Los linfomas derivados de los precursores de células B o T (linfomas linfoblásticos) serán abordados en el capítulo sobre leucemias agudas.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Tomografías computarizadas (TC) del tórax, abdomen y pelvis, biopsia de médula ósea bilateral. La evaluación laboratorial debe incluir hemograma completo, deshidrogenasa láctica (DHL), ácido úrico, calcio iónico, funciones renales, hepáticas, serología para HIV y hepatitis B y C. La evaluación del líquido

cefalorraquídeo está indicada para los pacientes con linfoma de Burkitt y con otros tipos de linfomas agresivos comprometiendo el anillo de Waldeyer, senos del rostro, testículo y con dos o más locales extraganglionares comprometidos. Se recomienda realizar ecocardiograma para pacientes con riesgo mayor de toxicidad por antraciclina. Realizar tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC), de estar disponible.

Nota. Los criterios de respuesta para linfomas del *International Working Group* fueron recientemente revisados incorporando la PET-TC y análisis de la médula ósea por inmunohistoquímica (IHQ) y citometría de flujo para la detección de enfermedad residual

mínima [*J Clin Oncol* 25:579, 2007]. Recomendamos firmemente la incorporación del examen de PET-TC en la estadificación inicial y en la evaluación de la respuesta de los linfomas ávidos, como el linfoma difuso de grandes células. El mapeo con galio, utilizado ante la imposibilidad de realizar el examen de PET-TC, puede detectar la enfermedad residual, principalmente si el pretratamiento es positivo [*J Clin Oncol* 8:1966, 1990].

ESTADIFICACIÓN (ANN ARBOR, SIMPLIFICADO)

Ver *Capítulo 34, Linfomas No Hodgkin. Grado Bajo.*

Índice Pronóstico

Internacional (IPI)

Factores pronósticos (total de cinco parámetros)

Factores de pronóstico adverso – Edad > 60 años; estadio *Ann Arbor* III y IV (avanzado); índice de desempeño por la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2; número de sitios extraganglionares > 1; DHL sérica elevada [*N Engl J Med* 329:987, 1993].

Riesgo bajo – Número de factores: ninguno o apenas 1; respuesta completa (RC) = 87%, supervivencia del 73% en 5 años.

Riesgo intermedio bajo – Número de factores: 2; RC = 67%, supervivencia

del 51% en 5 años.

Riesgo intermedio alto – Número de factores: 3; RC = 55%, supervivencia del 43% en 5 años.

Riesgo alto – Número de factores: 4 ó 5; RC = 44%, supervivencia del 26% en 5 años.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INICIAL

Linfoma difuso de células grandes

Enfermedad localizada (estadios I y II)

Recomendación. **RCHOP – rituximab**, 375 mg/m² IV, en el D1, en combinación con **CHOP** (**ciclofosfamida**, 750 mg/m² IV, en el D1, **doxorubicina**, 50 mg/m² IVP, en el D1, **vincristina**, 1,4 mg/m² IV, en el D1 – dosis máxima de 2 mg – y **prednisona**, 100 mg VO, del D1 al D5, repetidos con intervalos de 21 días) por 4 ciclos, seguidos de radioterapia (RT) de campo comprometio, 4,000 cGy (con *boost* hasta 5,500 cGy).

Nota. Los pacientes con enfermedad limitada, pero con por lo menos un factor pronóstico adverso (DHL elevada, edad > 60 años, índice de desempeño 2), presentan una supervivencia del 70% en 5 años con **CHOP** x 3 y RT. Los pacientes en el estadio I sin ninguno de

esos factores pronósticos presentan una excelente supervivencia del 90% en 10 años. Un estudio 0014 del *Souhwest Oncology Group* (SWOG), el cual incluyó apenas pacientes con por lo menos un factor desfavorable, mostró un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión con la incorporación de **rituximab** a 3 ciclos de **CHOP** y RT. La comparación con el control histórico SWOG 8736 mostró una supervivencia libre de progresión, en 4 años, del 88 *versus* 78% con y sin **rituximab**, respectivamente. La supervivencia fue del 92% en 4 años con el uso del anticuerpo monoclonal [*J Clin Oncol* 26:2258, 2008].

Consejo. Los pacientes con enfermedad voluminosa u otros factores pronósticos desfavorables

deben ser tratados como en los estadios avanzados (III y IV). Después del primer ciclo, disminuir el tiempo de infusión del **rituximab** para 90 minutos [*Leuk Lymphoma* 48:1875, 2007].

Enfermedad avanzada (estadios III y IV)

Recomendação. **Rituximab**, 375 mg/m² IV, en el D1, en combinación con **CHOP** (**ciclofosfamida**, 750 mg/m² IV, **doxorubicina**, 50 mg/m² EV, **vincristina**, 1,4 mg/m² IV – máximo de 2 mg – y **prednisona**, 100 mg VO, del D1 al D5, repetidos cada 21 días) por 6 a 8 ciclos. Premedicar **rituximab** con **acetaminofén**, 750 mg VO, **difenhidramina**, 50 mg IV, y **dexametasona**, 20 mg IV,

principalmente en la primera dosis de **rituximab**. La velocidad de infusión es de 50 mg/h en la primera hora pudiendo ser aumentada en 50 mg/h cada 30 minutos, en la ausencia de reacción durante la infusión, hasta un máximo de 400 mg/h.

Nota. La supervivencia con 8 ciclos de **CHOP** fue del 33% en 6 años en el estudio intergrupo [*N Engl J Med* 328:1002, 1993]. Tres protocolos aleatorizados y uno con control histórico revelaron evidente beneficio con la asociación de **rituximab-CHOP**. El estudio francés aleatorizado (GELA 98,5) mostró una superioridad de la combinación de **CHOP** y **rituximab**, en comparación al tratamiento con apenas **CHOP** (RC de 76 *versus* 63%, *P* = 0,005; supervivencia libre de

enfermedad a los 12 meses: 69 *versus* 49%; supervivencia global (SG) a los 12 meses: 83 *versus* 68%) [*N Engl J Med* 346:235, 2002]. Los resultados de ese estudio, con 7 años de seguimiento, continúan mostrando una superioridad de la combinación de **rituximab-CHOP** , inclusive en pacientes con factores de riesgo desfavorables [*J Clin Oncol* 25: *abstr* 8009, 2007]. Un análisis retrospectivo de subgrupo reveló que los pacientes con bcl-2 positivo por IHQ fueron los que más se beneficiaron de la adición del anticuerpo monoclonal. El estudio con la participación de tres grupos cooperativos americanos (ECOG, *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) y SWOG), el cual incluyó 632 pacientes mayores de 60 años, también reveló un aumento significativo de la supervivencia libre de falla al tratamiento del 39% en 3 años con

CHOP para 52% con **RCHOP** (HR=0,64; IC de 95%: 0,47-0,85; *P* = 0,003) y de la SG de 57 para 67% (HR=0,72; IC de 95%: 0,52-1,00; *P* = 0,05) [*J Clin Oncol* 24:3121, 2006]. Una segunda aleatorización de pacientes con respuesta fue realizada con un grupo designado para la observación y otro para el mantenimiento con **rituximab**, reveló un beneficio solamente para aquellos tratados con **CHOP** en la fase de inducción. Sin embargo, preferimos utilizar el régimen francés sin mantenimiento. Un estudio canadiense realizado con la población de Columbia Británica evaluó los resultados del tratamiento de pacientes adultos con linfomas agresivos antes y después de la incorporación del **rituximab** al **CHOP** en la práctica clínica. En la era posterior al **rituximab**, las tasas de supervivencia fueron significativamente

superiores [*J Clin Oncol* 23:5027, 2005]. Para elucidar la función del **rituximab** asociado al **CHOP**, en comparación con **CHOP**, en pacientes de 18 a 60 años y con IPI favorable (0 ó 1 factor pronóstico negativo), fue realizado el estudio *Mabthera International Trial* (MINT), el cual reveló una superioridad favoreciendo al brazo con **rituximab** y quimioterapia (QT) con **CHOP** (o **CHOP** equivalente – esquemas **CHOEP-21**, **MACOP-B** y **PMitCEBO**), en comparación al brazo con **CHOP** (o equivalente), en el primer análisis interino con 326 pacientes. El beneficio fue evidente en términos de remisión completa, el tiempo para la progresión y la SG. Ese estudio consagra el uso de **rituximab** y **CHOP** cada 21 días, por seis ciclos, en los pacientes de 18 a 60 años con linfoma difuso de grandes células e IPI favorable [*Lancet Oncol*

7:379, 2006]. El grupo cooperativo alemán *Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodkin-Lymphome* (DSHNHL) publicó los resultados del estudio aleatorizado en los pacientes mayores de 60 años, que comparó **CHOP** cada 21 días *versus* **CHOP** con **G-CSF** con intervalo entre ciclos de 14 días (**CHOP-14**) [*Blood* 104:634, 2004]. En ese estudio, la supervivencia en 5 años fue de 53,3% para **CHOP-14** y de 40,6% para **CHOP** cada 21 días. Subsecuentemente, el mismo grupo alemán mostró que la adición de **rituximab** al **CHOP-14** mejora significativamente las tasas de supervivencia libre de eventos y SG. En ese estudio denominado Ricover60, el mejor resultado en términos de SG fue obtenido con 6 ciclos de **RCHOP-14** [*Lancet Oncol* 9:105, 2008]. El análisis inicial de una comparación directa entre

RCHOP-14 RCHOP-21 fue presentada en la ASCO 2009 por un grupo británico. En ese estudio aleatorizado con 1,080 pacientes, las tasas de RC fueron similares en los dos brazos, así como la toxicidad. Los datos de supervivencia aún no estaban disponibles [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 8506, 2009]. Cuando usamos **RCHOP-14** realizamos apenas 6 ciclos, y cuando utilizamos **RCHOP-21**, 6 a 8 ciclos. Con el objetivo de mejorar los resultados del tratamiento de los linfomas agresivos con IPI desfavorable, algunos grupos evaluaron el uso de QT en dosis altas con transplante autólogo de células progenitoras como parte del tratamiento inicial, obteniendo resultados conflictivos [*Bone Marrow Transplant* 24:271, 1999]. En nuestro servicio, consideramos como candidatos a ese tratamiento más intensivo a pacientes jóvenes con IPI de

riesgo intermedio y alto, que respondieron a 6 ciclos de **RCHOP**. El régimen de QT en dosis altas usado es **CBV** o **BEAM**, y el rescate hematológico se realiza con células madre periféricas. Una publicación del grupo francés *Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang* con 207 pacientes que presentaron hasta dos factores pronósticos adversos del IPI reveló un beneficio en la supervivencia libre de eventos en el grupo que fue transplantado en primera línea en relación al grupo de control tratado con 8 ciclos de **CHOP** [*N Engl J Med* 350:1287, 2004]. Los pacientes con riesgo intermedio alto (IPI ajustado por edad), transplantados y tratados con **CHOP**, obtuvieron SG del 74 *versus* 44% en 5 años.

Linfoma de grandes células B mediastínico

Recomendación. **RCHOP** cada 21 días por 6 a 8 ciclos.

Nota. El linfoma primario de mediastino es una entidad clínico-patológica distinta del linfoma difuso de grandes células y presenta un patrón genético propio. A pesar de no existir estudios aleatorizados, los resultados de los estudios de fase II inicialmente mostraron un beneficio con los regímenes de tercera generación, seguido de lRT mediastínica [*Blood* 94:3289, 1999]. Un análisis retrospectivo de la Columbia Británica, el cual incluyó 153 pacientes, confirmó un mejor pronóstico en comparación con el linfoma difuso de grandes células

B. Los regímenes de **MACOP-B** o **VACOP-B** fueron superiores al **CHOP**, con una supervivencia en los pacientes con menos de 65 años del 87 *versus* 71% a los 5 años. En la era más reciente fue usado el régimen **RCHOP**, con una supervivencia, en la misma población, del 81% a los 5 años, resultado estadísticamente similar al **MACOP-B**/**VACOP-B**. En ese estudio retrospectivo, la recomendación rutinaria de RT mediastinal no presentó beneficios en términos de supervivencia [*Ann Oncol* 17:123, 2006]. En nuestro servicio comenzamos a usar el régimen de **RCHOP**, reservando la RT apenas para los casos seleccionados, principalmente utilizando el examen de PET-TC al término de la QT. Desarrollado en el NCI, el régimen de **DA-EPOCH-R** que incorpora el **rituximab** al régimen de infusión

EPOCH con dosis ajustadas a la neutropenia se mostró superior al mismo régimen sin el **rituximab** en una comparación histórica [*Blood* 99:2685, 2002]. En ese estudio con 58 pacientes, en el cual sólo muy pocos recibieron RT como consolidación, la supervivencia libre de progresión y la SG fueron del 93 y 100%, respectivamente, en 3 años de seguimiento, para el grupo con **rituximab** contra 67 y 78% para el grupo sin el anticuerpo monoclonal [*Ann Oncol* 19 (supl 4):*abstr* 43, 2008]. El régimen **RCHOP-21** es nuestra elección, reservando la RT para casos seleccionados en la ausencia de estudios aleatorizados definitivos.

LINFOMAS RECURRENTES

Recomendación. Los pacientes con linfomas recurrentes deben ser sometidos a QT de rescate, con una probabilidad de respuesta entre 55 y 75%, utilizando alguno de los siguientes regímenes. Por el momento, preferimos el régimen de **R-ICE** por 3 ciclos en los pacientes con linfomas CD20 positivo. Los pacientes con linfomas recurrentes y sensibles al régimen de rescate deben ser sometidos a la QT en dosis altas y al rescate hematológico con células madre de sangre periférica o de médula ósea (transplante autólogo de médula ósea).

Nota. El estudio de Parma mostró una superioridad del transplante autólogo para los pacientes recurrentes y quimiosensibles, en comparación

apenas a la QT de rescate en dosis convencionales (**DHAP**) [*N Engl J Med* 333:1540, 1995]. El régimen **R-ICE** presenta un buen perfil de toxicidad y permite una adecuada recolección de células CD34 en la mayoría de los pacientes [*Blood* 103:3684, 2004]. El estudio CORAL, en curso en Europa, compara de forma aleatorizada el régimen **R-ICE** con el régimen **R-DHAP** [*Ann Oncol* 17:31, 2006]. En la ASCO 2009, los primeros resultados fueron presentados mostrando la equivalencia de los dos regimenes en términos de tasa de respuesta, recolección de células, supervivencia libre de eventos y SG. Los factores de pronóstico malo identificados fueron recurrencia en menos de un año y exposición previa a **rituximab** [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 8509, 2009].

Regímenes de rescate

R-ICE – **rituximab**, 375 mg/m², en el D1; **ifosfamida**, 5 g/m², en infusión de 24 h (**mesna** 1:1 en el mismo frasco), en el D2; **etopósido**, 100 mg/m², durante 60 minutos, del D1 al D3, y **carboplatino**, AUC de 5, en el D2, durante 1 h [*Ann Oncol* 14:5, 2003].

R-DHAP – **rituximab**, 375 mg/m² IV, en el D1; **dexametasona**, 40 mg IV, del D1 al D4; **cisplatino**, 100 mg/m², en infusión continua durante 24 h, en el D1; **citarabina**, 2,000 mg/m² IV, durante 2 h, de 12/12 h, en 2 dosis, iniciadas al término de la infusión del **cisplatino** en el D1. Repetir cada 21 ó 28 días [*Blood* 71:117, 1988].

ESHAP – **etopósido**, 40 mg/m² IV,

durante 60 minutos, del D1 al D4; **metilprednisolona**, 500 mg IV, durante 15 minutos, del D1 al D4; **cisplatino**, 25 mg/m², en infusión continua de 24 h, del D1 al D4, **citarabina**, 2,000 mg/m² IV, durante 2 h, en el D5. Repetir cada 21 días [*J Clin Oncol* 12:1169, 1994].

EPOCH – **etopósido**, 50 mg/m²/día IV, en infusión continua, del D1 al D4; **doxorubicina**, 10 mg/m²/día IV, en infusión continua, del D1 al D4; **vincristina**, 0,4 mg/m²/día IV, en infusión continua, del D1 al D4; **ciclofosfamida**, 750 mg/m² IVP, en el D5; **prednisona**, 60 mg/m² VO, del D1 al D5. Repetir cada 21 días [*J Clin Oncol* 18:3633, 2000].

Consejo. **Etopósido**, **doxorubicina**

y **vincristina** pueden ser mezcladas en la misma solución. No limitar las dosis de **vincristina**.

LINFOMA DE LAS CÉLULAS DEL MANTO

Recomendación. **Rituximab**, 375 mg/m², en el D1 de cada ciclo, asociado a **Hyper-CVAD** (desarrollado para el tratamiento de LLA) por 4 ciclos, seguidos de transplante autólogo o alogénico de médula. Los pacientes mayores de 65 años fueron tratados sólo con el régimen **Hyper-CVAD** por 8 ciclos. En ese programa de tratamiento, el régimen **Hyper-CVAD** (ciclos impares) es alternado con el régimen de **metotrexato** y **citarabina** en dosis altas (ciclos pares). El

Hyper-CVAD consiste en **ciclofosfamida**, 300 mg/m² IV, durante 3 h, de 12/12 h, del D1 al D3 (total de 6 dosis); **mesna** en infusión continua, en la misma dosis de **ciclofosfamida**, iniciar junto a la primera dosis de **ciclofosfamida** y finalizar 6 h después de la última dosis; **vincristina**, 2 mg IV, en los D4 y D11; **doxorubicina**, 50 mg/m² IV, en el D4; **dexametasona**, 40 mg IV, del D1 al D4 y del D11 al D14; **metotrexato** y **citarabina** en dosis altas (ciclos pares) consiste en **metotrexato**, 200 mg/m² IV, durante 2 h, y 800 mg/m² IV, en infusión de 24 h, en el D1; **leucovorina**, 15 mg IV, de 6/6 h, por 8 dosis, iniciando 24 h después del término de la infusión de **metotrexato** (incrementar la dosis para 50 mg de 6/6 h si el nivel sérico del **metotrexato** es > 20 micromol/L

al término de la infusión, > 1 micromol/L 24 h después, o > 0,1 micromol/L 48 h después del término de la infusión de **metotrexato**; continuar con esas dosis hasta el nivel sérico < 0,1 micromol/L); **citarabina**, 3 g/m² IV, durante 2 h, de 12/12 h, en los D2 y D3 (4 dosis); y **metilprednisolona**, 50 mg IV, de 12/12 h, del D1 al D3. El factor de crecimiento de granulocitos es utilizado en los ciclos pares e impares, con inicio en el día siguiente al término de la QT hasta neutrófilos > 5,000.

Nota. Debido a los resultados insatisfactorios con los regímenes quimioterapéuticos **COP** y **CHOP**, varios grupos investigaron las formas alternativas de tratamiento de esa

nueva entidad. Uno de los mejores resultados en los estudios de fase II fue publicado por el grupo del *MD Anderson Cancer Center* utilizando el régimen **Hyper-CVAD**, perfeccionado con la adición de **rituximab** [*J Clin Oncol* 23:7013, 2005]. El grupo alemán *German Low Grade Lymphoma Study Group* (GLSG), el cual aleatorizó 122 pacientes, mostró superioridad de las tasas de respuesta global (RG) y RC con la adición de **rituximab** a **CHOP**, en comparación a **CHOP**; entretanto, sin beneficios en términos de SG [*J Clin Oncol* 23:1984, 2005]. El grupo europeo de linfoma de células del manto aleatorizó 122 pacientes después de la QT de inducción del tipo **CHOP** para el transplante autólogo de médula ósea (TAMO) con RT en el régimen de condicionamiento *versus* mantenimiento con **interferón-alfa**. El

brazo tratado con TAMO presentó un aumento de la supervivencia libre de progresión (39 *versus* 17 meses), pero sin beneficio en la SG [*Blood* 105:2677, 2005]. Para los pacientes recurrentes, el uso del esquema **FCM-R** (**fludarabina**, **ciclofosfamida**, **mitoxantrona** y **rituximab**) mostró superioridad al **FCM** clásico en un estudio de fase III con 29% de RC contra cero del grupo sin el anticuerpo monoclonal y con ventaja significativa en la SG [*J Natl Cancer Inst* 99:706, 2007]. Los nuevos esquemas son prometedores e incluyen el **bortezomib** que puede, como medicamento aislado, producir respuestas en hasta 33% y estabilización en otros 33% de los pacientes tratados con 1,3 mg/m² en los D1, D4, D8 y D11, cada 21 días [*J Clin Oncol* 24:4867, 2006], y la

combinación de **rituximab** con **talidomida**, la cual mostró RC del 31% en un estudio de fase II [*Blood* 104:2269, 2004], o **lenalidomida** como medicamento único, 25 mg/día, por 21 días, en ciclos de 4 semanas, por 52 semanas, la cual mostró respuesta del 35%, siendo 12% RCs [*J Clin Oncol* 26:4952, 2008].

LINFOMA DE BURKITT

Riesgo bajo

Definición. Pacientes con apenas una masa extra abdominal o enfermedad abdominal totalmente resecada y DHL normal.

Recomendación. Tres ciclos del

régimen A llamado **CODOX-M** (**ciclofosfamida**, **doxorubicina**, **vincristina** y **metotrexato**). Ver dosis, a continuación, en *Riesgo Alto*. La profilaxia del sistema nervioso central (SNC) con **metotrexato** y **citarabina** intratecal (IT) forma parte del protocolo de tratamiento, y la RT está recomendada apenas para los pacientes con comprometimiento intracerebral o testicular.

Nota. La extrema agresividad de esos linfomas caracteriza una situación de emergencia oncológica. La estadificación debe realizarse rápidamente y debe incluir una evaluación del líquido cefalorraquídeo. Las medidas para el tratamiento del síndrome de lisis tumoral, como la hidratación vigorosa, **alopurinol** y

monitoreo hidroelectrolítico, deben ser adoptadas inmediatamente después del diagnóstico para disminuir el riesgo de complicaciones. La supervivencia libre de enfermedad con el régimen **CODOX-M** es del 98% [*J Clin Oncol* 14:925, 1996].

Riesgo alto

Definición. Todos los pacientes que no cumplan con los criterios de riesgo bajo.

Recomendación. Cuatro ciclos de QT, alternando un ciclo del régimen A (**CODOX-M**) con el régimen B, llamado **IVAC** (**ifosfamida**, **etopósido** y **citarabina** en dosis altas) (A B A B). El régimen A (**CODOX-M**) consiste en

ciclofosfamida, 800 mg/m² IV, en el D1, y 200 mg/m² IV, del D2 al D5; **doxorubicina**, 40 mg/m² IV, en el D1; **vincristina**, 1,5 mg/m² IV, en los D1 y D8, en el primer ciclo, y en los D1, D8 y D15 en el tercer ciclo; **metotrexato**, 1,200 mg/m² IV, durante 1 h, seguido de 240 mg/m²/h por 23 h IV por infusión continua en el día D10; **leucovorina**, 192 mg/m², 36 horas después del inicio de la infusión de **metotrexato**, seguido de 12 mg/m² IV, de 6/6 h, hasta que los niveles séricos de **metotrexato** permanezca < 50 nmol/L; **citarabina** IT, 70 mg, en los D1 y D3; **metotrexato** IT, 12 mg, en el D15. El régimen B (**IVAC**) consiste en **ifosfamida**, 1,500 mg/m² IV, del D1 al D5 (con **mesna**); **etopósido**, 60 mg/m² IV, del D1 al D5; **citarabina**, 2 g/m² IV, de 12/12 h, en los D1 y D2 (total de 4 dosis);

metotrexato IT, 12 mg, en el D5.

Nota. La supervivencia libre de eventos de los pacientes de riesgo alto tratados con **CODOX-M/IVAC** es del 80% [*J Clin Oncol* 14:925, 1996]. La introducción del **rituximab** en asociación al régimen **Hyper-CVAD** en el tratamiento del linfoma de Burkitt se mostró factible y eficaz y es una sólida opción de tratamiento con una supervivencia estimada del 89% en 3 años [*Clin Lymphoma Myeloma* 8:S57, 2007].

Consejo. Los pacientes con infiltración del SNC al momento del diagnóstico deben recibir tratamiento IT adicional con **metotrexato** y **citarabina** en las mismas dosis, en los dos primeros ciclos. En el régimen A:

citarabina IT, en el D5, y **metotrexato** IT, en el D17; y en el régimen B: **citarabina** IT en los D7 y D9 [*J Clin Oncol* 14:925, 1996].

36 . Linfoma. Sitios Especiales

Actualizado el 15/09/09, después de ASCO 2009

Yana Novis, Ricardo Marques y Poliana Patah

C85

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Como estadificar

Recomendación. Examen físico detallado, incluyendo la

determinación del índice de desempeño por la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y la evaluación cognitiva por la escala *Mini-mental State Examination.* Resonancia nuclear magnética (RNM) de encéfalo, examen oftalmológico completo, líquido cefalorraquídeo con investigación citológica, bioquímica y de células neoplásicas, tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis, biopsia de médula ósea bilateral, hemograma, serología para VIH, fosfatasa alcalina, electroforesis de proteínas, DHL, beta2-microglobulina, urea, creatinina y electrólitos.

Nota. Estos requisitos mínimos de estadificación fueron recientemente establecidos por el *International*

Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) [*J Clin Oncol* 23:5034, 2005]. La gran mayoría de los pacientes presenta una enfermedad confinada al sistema nervioso central (SNC). El comprometimiento sistémico ocurre solamente entre el 7 y 10% de los pacientes y, habitualmente, durante la fase terminal [*Cancer* 73:1383, 1994]. El examen del líquido cefalorraquídeo debe realizarse en todos los pacientes, excepto en aquellos con lesión en la fosa posterior o desvío de la línea media, debido al riesgo de herniación. La citología positiva (meningitis linfomatosa) ocurre en aproximadamente 25% de los pacientes al momento de la presentación [*Ann Neurol* 38:202, 1995]. La elevación de las proteínas del líquido cefalorraquídeo ocurre en el 85% de los pacientes, aunque los niveles raramente superan

los 150 mg/dL [*Cancer* 34:1293, 1974]. La invasión ocular ocurre en el 20% de los pacientes [*Oncology* (*Williston Park*) 63:9, 1995]. La determinación del pronóstico para ese subtipo de linfoma puede realizarse a través de un índice, desarrollado recientemente por el IELSG, el cual considera los siguientes datos: 1) edad superior a 60 años; 2) índice de desempeño mayor que 1; 3) DHL elevado; 4) concentración proteica elevada en el líquido cefalorraquídeo; 5) comprometimiento de las regiones profundas del cerebro (región periventricular, ganglios de la base, sistema reticular y/o cerebelo). Cada variable recibe el valor de 0, si es favorable, y 1, si es desfavorable. De acuerdo con el puntaje del paciente, la supervivencia en 2 años puede ser estimada de la siguiente forma: 0 a 1, 85%; 2 a 3, 57%; 4 a 5, 24% (pacientes

tratados con dosis altas de **metotrexato** [**MTX**]) [*J Clin Oncol* 21:266, 2003]. La utilización de la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) aún es tema de debate como herramienta de estadificación en los linfomas primarios del SNC. El examen de PET-TC muestra tener buena sensibilidad para la detección de enfermedad viable en el SNC, médula espinal y nervios periféricos, y enfermedad sistémica, aunque no para la detección de comprometimiento ocular [*Nucl Med Commun* 28:834, 2007].

Consejo. No utilizar la elevación de las proteínas del líquido cefalorraquídeo o aumento de la celularidad como únicos criterios de daño meníngeo. No utilizar corticoides, en lo posible, antes

de la biopsia, ya que puede ocasionar un resultado falso negativo [*Neurosurg Rev* 21:48, 1998].

Tratamiento de los pacientes inmunocompetentes

Recomendación. Quimioterapia (QT) con dosis altas de **MTX**, **vincristina** y **procarbazina** por 5 ciclos, asociada a la QT intratecal con **MTX** por 5 ciclos, seguida de radioterapia (RT) y 2 ciclos de **ara-C** después del término de la RT (ver siguiente esquema). Si el paciente tiene más de 60 años de edad, no administrar RT, reservándola a los casos de recurrencias.

Nota. La neurotoxicidad está

caracterizada por el deterioro de la memoria, alteraciones del comportamiento, demencia, ataxia de marcha e incontinencia urinaria, los cuales ocurren entre 80 y 90% de los pacientes en el grupo etáreo entre 50 y 60 años que reciben RT después de QT con dosis altas de **MTX** [*J Clin Oncol* 16:859, 1998; *J Clin Oncol* 18:3144, 2000]. Esa misma toxicidad neurológica es rara en los pacientes con menos de 50 años o en aquellos con más de 50 años que son tratados con QT exclusiva. La RT asociada a la **dexametasona** es capaz de inducir respuesta rápida en la mayoría de los pacientes, sin embargo, la duración de la respuesta es corta (10 a 18 meses) y la recurrencia ocurre en 90% de los pacientes [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:9, 1992]. Teniendo como objetivos mejorar la supervivencia y reducir la

toxicidad del tratamiento en pacientes con diagnóstico de linfoma primario de SNC, fue recientemente publicado un estudio utilizando QT en dosis altas, seguida de transplante autólogo de médula y RT de cerebro total hiperfraccionada [*J Clin Oncol* 24:3865, 2006]. De los 30 pacientes que participaron del estudio, 21 completaron todo el tratamiento hasta el fin de la RT y todos obtuvieron una remisión completa. El tratamiento consistió en 3 ciclos de **MTX**, 8 g/m² IV, en 4 h en los D1, D10 y D20 (rescate con **leucovorina**, 24 h después, con 15 mg/m² de 6/6 h hasta la eliminación del **MTX**). Para la movilización de células madre, los pacientes recibieron **ara-C**, 3 g/m², en los D30 y D31, asociado a **tiotepa**, 40 mg/m², en el D31 (**G-CSF** iniciado en el D35 hasta el fin de la recolección de células). El

condicionamiento utilizó **carmustina**, 400 mg/m², en el D50, y **tiotepa**, 5 mg/kg, en los D51 y D52. La infusión de células madre ocurrió en el D56. La RT total de cerebro fue iniciada en el D90, total de 45 Gy o 50 Gy (2 ciclos de 1 Gy/día). La probabilidad de supervivencia fue del 87% en 5 años. La incidencia de leucoencefalopatía fue de 16,7%. Otro estudio recientemente publicado reportó una eficacia moderada de la QT intensiva seguida de transplante autólogo de médula ósea para pacientes con recurrencia o refractarios a **MTX** en dosis altas. La terapia de rescate consistió en 2 ciclos de **citarabina** en dosis altas en combinaciones con **etopósido** (**CYVE**). La QT de condicionamiento para el transplante incluyó **tiotepa**, **busulfano** y **ciclofosfamida**. La supervivencia libre de progresión fue del 58% en 2

años [*J Clin Oncol* 26:2512, 2008]. Recomendamos RT aisladamente para aquellos pacientes sin condiciones clínicas de realizar QT. Los pacientes tratados inicialmente apenas con QT deben recibir RT cuando exista recurrencia. En un estudio que incluyó 27 pacientes con progresión o primariamente refractarios a dosis altas de **MTX**, la tasa de respuesta fue de 74% [respuesta completa (RC) de 37% y respuesta parcial (RP) de 37%] [*J Clin Oncol* 23:1507, 2005], con un período mediano libre de progresión de 9,7 meses (57,6 meses para los pacientes con RC y 9,7 meses para RP). Fue observada neurotoxicidad tardía en 4 (15%) de los pacientes irradiados. Para los pacientes con recurrencia, después de la RT y/o QT, **temozolomida**, 150 mg/m² VO, del D1 al D5, cada 28 días, mostró una tasa de respuesta del 26%

(5 RC y 1 RP) en 23 pacientes tratados en un protocolo de fase II prospectivo conducido por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) [*Eur J Cancer* 40:1682, 2004]. La **temozolomida**, 150 mg/m² VO, del D1 al D5, cada 28 días, asociada al **rituximab**, 375 mg/m² IV, en el D1, mostró una tasa de respuesta objetiva del 53% en un estudio retrospectivo con 15 pacientes [*Neurology* 63:901, 2004] y 5 RC en 7 pacientes tratados en otro protocolo clínico [*Cancer* 101:139, 2004]. Por lo tanto, recomendamos esa estrategia como rescate para los pacientes con linfoma B y CD20 positivo. Otra opción es el uso de **PCV - procarbazina**, 60 mg/m² VO, del D8 al D21, **lomustina**, 110 mg/m², en el D1, y **vincristina**, 2 mg, en los D8 y D29, que mostró un índice de respuesta global en 6 de 7 pacientes tratados (4

pacientes con RC), incluyendo respuestas duraderas entre 12 y 39 meses [*Neurology* 54:1707, 2000]. De acuerdo con estudios de farmacocinética, el **rituximab** tiene penetración en el SNC que varía del 1 al 4%, a pesar de ser una molécula grande. En un estudio publicado recientemente, el **rixutimab** fue adicionado al esquema original **MPV** descrito anteriormente [*J Clin Oncol* 25:4730, 2007]. En ese estudio de fase II con 30 pacientes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas de tasa de respuesta o supervivencia global (SG) en comparación con los controles históricos, pero la muestra es pequeña y el tiempo de seguimiento muy corto. Ese estudio presenta una interesante propuesta de individualización de dosis de RT con base en la respuesta inicial

después de 5 ciclos del esquema **MPV**, pero la adición de **rituximab** fue asociada a una mayor incidencia de neutropenia y a la necesidad de un suporte con factores de crecimiento [*J Clin Oncol* 25:4730, 2007]. El racional para esa adición son los estudios de los linfomas en otros lugares, en los cuales la asociación del **rituximab** a la QT condujo a una tasa de RC superior, así como una ventaja en la SG [*N Engl J Med* 346:235, 2002].

Consejo. Todos los pacientes deben tener un reservorio de Ommaya, colocado para la administración de QT intratecal, antes del inicio del tratamiento. Durante la administración de dosis altas de **MTX**, ocurre una rápida excreción renal del medicamento, resultando en

concentraciones urinarias elevadas, las cuales exceden su solubilidad en la orina, pudiendo ocurrir precipitación intratubular e insuficiencia renal. Esa complicación puede evitarse con la hidratación vigorosa (3L de líquidos/24 h, iniciando la hidratación 12 horas antes de la infusión y continuando por 36 horas después del término de la infusión) y uso de **bicarbonato de sodio** (**NaHCO3**, 50 mEq/L) para mantener el pH urinario alcalino. La administración de **MTX** no debe iniciarse hasta que el débito urinario sea > 150 mL/h y el pH urinario > 7. Las dosis altas de **MTX** no deben utilizarse, si la depuración de creatinina no es mayor de 60 mL/min.

Esquema de tratamiento [*J Clin Oncol* 20:4643, 2002]: iniciar con

dexametasona, 4 mg VO, de 6/6 h, en la semana 1; disminuir 4 mg/semana a lo largo de 6 semanas.

Semanas 1, 5 y 9: **procarbazina**, 100 mg/m²/día VO, por 7 días; **vincristina**, 1,4 mg/m²/día IV (no exceder 2,8 mg); **MTX**, 2,5 g/m² IV, durante 2 h; **leucovorina**, 20 mg VO, de 6/6 h, por 12 dosis; iniciar 24 h después del inicio del **MTX**.

Semanas 2, 4, 6, 8 y 10: **MTX** intra-Ommaya, 12 mg/dosis; **leucovorina**, 10 mg VO, de 12/12 h, por 8 dosis; iniciar 24 h después del **MTX**.

Semanas 3 y 7: **vincristina**, 1,4 mg/m² IV (no exceder 2,8 mg); **MTX**, 2,5 g/m² IV, durante 2 h; **leucovorina**,

20 mg VO, de 6/6 h, por 12 dosis; iniciar 24 h después del inicio del **MTX**.

Semana 11: realizar RNM de encéfalo. Si es < 50 años, proseguir con RT: RT de cerebro total (45 Gy en 25 fracciones de 180 cGy/día); 30 a 40 Gy en el globo ocular invadido por el linfoma. Para pacientes con RC, la RT de cerebro total está constituida de 36 Gy divididos en 2 fracciones diarias de 1,2 Gy (total de 15 días). Si es > 60 años, administrar 2 dosis de **ara-C** con las dosis descritas para las semanas 16 y 19.

Semana 16: realizar RNM de encéfalo y administrar **ara-C**, 3 g/m²/día IV, durante 3 h, por 2 días.

Semana 19: **ara-C**, 3 g/m²/día IV, en 3

h, por 2 días.

Tratamiento de pacientes con SIDA

Recomendación. RT total del cerebro.

Nota. El linfoma primario del SNC ocurre en una fase avanzada del SIDA, con un recuento de CD4, en general, inferior a 50/mm³ [*Semin Oncol* 25:492, 1998]. La respuesta a la RT es aproximadamente del 50 a 60%, con una supervivencia corta (cerca de 3 a 4 meses) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:601, 1997]. Un pequeño protocolo con 15 pacientes mostró RC en los 7 pacientes con el uso de QT exclusiva (**MTX**, 3,0 g/m² IV, cada 14 días, por un

máximo de 6 dosis); también se presentaron dos muertes por sepsis [*AIDS* 11:1725, 1997]. Por eso, en los pacientes con SIDA, recomendamos la RT aislada.

LINFOMA NO HODGKIN RELACIONADO CON EL SIDA (EXCEPTO DEL SNC)

Como estadificar

Recomendación. Hemograma, DHL, beta-2microglobulina, eletroforesis de proteínas, ácido úrico, urea, creatinina, eletrolitos, determinación de la carga viral, CD4 y CD8, exámenes de imágenes (TC del tórax, abdomen y pelvis), líquido cefalorraquídeo (quimiocitológico e

investigación de células neoplásicas) y biopsia de médula ósea bilateral.

Nota. La mayoría de los pacientes con linfoma relacionado al SIDA se presenta con síntomas B [*JAMA* 261:719, 1989]. El comprometimiento de la médula ósea está presente en el 20% de los pacientes, y una infiltración mayor del 50% está asociada a una supervivencia significativamente menor [*Blood* 98:2358, 2001]; esa infiltración, en 25% de los casos, está asociada a la invasión meníngea [*Blood* 98:2358, 2001]. El comprometimiento meníngeo ocurre en 20% de los pacientes, siendo en su mayoría asintomáticos [*JAMA* 266:84, 1991]. Desde que se reconozca precozmente y sea tratado adecuadamente, el comprometimiento meníngeo no afecta la supervivencia, al

contrario de lo que ocurre con el linfoma en otras situaciones clínicas [*Cancer* 68:2466, 1991]. El comprometimiento gastrointestinal es frecuente; el del hígado ocurre en 10 a 25% de los pacientes; la presencia de masa rectal asociada al dolor al evacuar no es común [*N Engl J Med* 311:565, 1984; *JAMA* 266:84, 1991].

Consejo. Debido a las alteraciones en la médula ósea provocadas por el VIH o por los medicamentos antivirales, nunca se debe atribuir anemia, plaquetopenia o neutropenia al linfoma, sin comprobación histológica. La invasión de las meninges es frecuentemente asintomática; el examen del líquido cefalorraquídeo debe ser realizado rutinariamente en esos pacientes.

Tratamiento

Recomendación. **M-BACOD** (en dosis reducidas) – **ciclofosfamida**, 300 mg/m² IV, en el D1, **doxorubicina**, 25 mg/m² IV, en el D1, **vincristina**, 1,4 mg/m² IV, en el D1, **bleomicina**, 4 U/m², **dexametasona**, 3 mg/m² IV, del D1 al D5, **MTX**, 200 mg/m² IV, en 3 h, en el D15, profilaxis para el SNC en el primer ciclo con **ara-C**, 50 mg IT, en los D1, D8, D15 y D22. Adicionar RT para el SNC (2.400 cGy) si el líquido cefalorraquídeo o la médula ósea son positivos. Administrar 2 ciclos y reevaluar. Si la respuesta es completa, administrar 2 ciclos adicionales (total de 4 ciclos); si la respuesta es parcial, administrar 2 ciclos adicionales y reevaluar. Si la respuesta es completa, después de

esos 2 ciclos, administrar 2 ciclos más (total de 6); si la respuesta es parcial, suspender el tratamiento y considerar los cuidados de soporte.

Nota. El uso de **M-BACOD** en dosis reducidas fue comparado a las dosis habituales en un estudio aleatorizado y no mostró beneficio en la supervivencia, apenas un aumento de la toxicidad y del número de infecciones oportunistas en las dosis habituales [*N Engl J Med* 336:1641, 1997]. No existió beneficio con el uso de **G-CSF** en el grupo con dosis habituales. La respuesta en los pacientes con CD4 < 100/mm³ fue significativamente menor en ese y en otros estudios [*J Clin Oncol* 19:2171, 2001; *Blood* 101:4653; *Blood* 100:1984, 2001], mostrando que ese es un factor importante en la

determinación de la respuesta y de la supervivencia. La administración de QT concomitante al tratamiento antirretroviral de gran actividad disminuyó la mortalidad y la cantidad de infecciones oportunistas, al compararla a la QT aislada [*Cancer* 91:155, 2001]. La combinación de los dos tratamientos está asociada a anemia moderada o grave, y el 20% de los pacientes desarrollan neuropatía autonómica grave [*Cancer* 91:155, 2001]. Esos hallazgos se deben, en parte, a la sobreposición de la toxicidad de los antirretrovirales (mielosupresión con el **AZT** y neuropatía periférica con el uso de **DDI**, **D4T** y **zalcitabina**) con la QT. Los protocolos que evalúan la interacción de los medicamentos antirretrovirales con la QT son escasos. Un único estudio que evaluó la combinación de **CHOP** con **estavudina**

, **lamivudina** e **indinavir** mostró una reducción de la depuración de **ciclofosfamida**, pero sin repercusión en la toxicidad clínica [*J Clin Oncol* 19:2171, 2001]. El esquema **CHOP - ciclofosfamida**, 750 mg/m² IV, en el D1, **doxorubicina**, 50 mg/m² IV, en el D1, **vincristina**, 1,4 mg/m² IV, en el D1 (dosis máxima de 2 mg), y **prednisona** , 100 mg VO, del D1 al D5 – fue comparado a los esquemas con intensidad de dosis mayor (**ACVB**), sin mostrar un aumento de la tasa de respuesta o de la supervivencia; ese mismo estudio comparó **CHOP** convencional con las dosis reducidas en 50% y no mostró un aumento de la supervivencia (principalmente debido a las muertes no relacionadas al linfoma), aunque la tasa de respuesta fue superior (63 *versus* 39%) [*J Clin Oncol* 19:2171, 2001]. Por lo tanto, **CHOP**

puede ser una alternativa, aunque los resultados de los estudios anteriores sean preliminares.

LINFOMA DE ESTÓMAGO

Como estadificar

Recomendación. Endoscopía digestiva alta con biopsias múltiples del estómago, investigación de *H. pylori*, exámenes de imágenes (TC del tórax, abdomen y pelvis), biopsia de médula ósea bilateral, hemograma, DHL, electroforesis de proteínas, beta2-microglobulina, urea, creatinina y enzimas hepáticas y serológicas.

Nota. El linfoma de estómago puede considerarse una enfermedad

localizada en la presentación clínica, ya que solamente 10% de los pacientes se presentan en el estadio III o IV [*J Clin Oncol* 19:3861, 2001]. El linfoma extranodal de células B de la zona marginal (anteriormente denominado linfoma de grado bajo del tipo MALT) es responsable por 40% de los casos. En cambio el linfoma de grado alto ocurre en 55% de los pacientes, 70% de los cuales presentan un componente de grado bajo asociado (probablemente indicando una transformación previa del linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal) [*J Clin Oncol* 19:3874, 2001]. La asociación de la infección gástrica por el *H. pylori* está bien descrita en la literatura, y la determinación de la presencia de esta bacteria debe ser realizada en todos los pacientes con linfoma gástrico [*N Engl J Med* 330:1267, 1994; *N Engl J Med*

330:1310, 1994]. Esos pacientes deben ser seguidos indefinidamente, considerándose que las recurrencias tardías no son comunes [*Clin Cancer Res* 11:3349, 2005]. En una publicación reciente, se mostró que el linfoma MALT con componente de grado alto y el linfoma MALT puro presenta pronóstico y evoluciones clínicas similares y mejores de los observados en el linfoma de grado alto tipo difuso de grandes células B del estómago [*Ann Hematol* 88:417, 2009].

Consejo. El examen anatomopatológico debe ser siempre revisado por un patólogo con experiencia, ya que la determinación precisa de la histología (grado bajo *versus* alto, con componente de grado bajo *versus* de alto) es fundamental

para la determinación del tratamiento. Otro punto importante es la estadificación del linfoma gástrico. Existen varias estadificaciones propuestas en la literatura, pero no existe un consenso en la mayoría de los estudios publicados. Una estadificación simple y fácil de ser reproducida es la de *Ann Arbor* modificado. Esa estadificación establece una correlación con la profundidad de la infiltración en la pared gástrica a semejanza de la estadificación de los tumores gástricos [*World J Gastroenterol* 14:2388, 2008].

Estadio IE1: Mucosa y submucosa

Estadio IE2: *muscularis propia* y subserosa

Estadio IIE1: Ganglios linfáticos

perigástricos

Estadio IIE2: Ganglios linfáticos regionales

Estadio III: Ganglios linfáticos de los dos lados del diafragma

Estadio IV: Comprometimiento visceral u otro local extraganglionar

Tratamiento de linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal (MALT) o linfoma de grado bajo

Estadio IE asociado a *H. pylori*

Recomendación. Erradicación del *H.*

pylori con **omeprazol**, 20 mg VO, 2 veces/día, por 14 días, **claritromicina**, 500 mg VO, 2 veces/día, por 14 días, y **amoxicilina**, 1 g VO, 2 veces/día, por 14 días, o **rabeprazol**, 20 mg VO, 2 veces/día, asociado a la **amoxicilina**, 1g VO, 2 veces/día, por 5 días, seguido por **rabeprazol**, 20 mg VO, 2 veces/día, más **claritromicina**, 500 mg VO, 2 veces/día, más **tinidazol**, 500 mg VO, 2 veces/día, por más 5 días.

Nota. La erradicación del *H. pylori* induce a la regresión completa del linfoma en 75 a 85% de los pacientes [*Recent Results Cancer Res* 156:116, 2000]. La respuesta, en general, ocurre en las primeras 4 a 6 semanas después del tratamiento, sin embargo, algunas respuestas pueden ocurrir en hasta 18

meses [*Lancet* 345:1591, 1995; *J Natl Cancer Inst* 89:1350, 1997]. La presencia del gen con mutaciones bcl-10 o t(11;18) identifica aquellos pacientes cuyo linfoma no responde después de la erradicación del *H. pylori* [*Blood* 95:4014, 2000; *Lancet* 357:39, 2001]. El resultado, a largo plazo, de una serie de pacientes tratados prospectivamente con el esquema triple de antibióticos mostró la erradicación del *H. pylori* en 98% de los casos (88/90), con regresión completa del linfoma en 56 pacientes (62%) y recurrencia en apenas 4 [*Gut* 53:34, 2004]. Recomendamos el seguimiento con endoscopía digestiva alta y biopsia cada 4 semanas, hasta la resolución completa del linfoma. Si el *H. pylori* no es erradicado, se puede intentar un segundo curso de antibióticos. Después de la desaparición del linfoma, se

recomienda endoscopía cada 4 meses, en los primeros 2 años de seguimiento, aunque la periodicidad y el mejor modo de seguimiento no estén claros en la literatura. Para los pacientes que no responden al tratamiento del *H. pylori* o que sufren recurrencia, se recomienda RT (ver *Estadio IIE*).

Estadio IIE asociado al *H. pylori*

Recomendación. RT externa y erradicación del *H. pylori* con el esquema descrito anteriormente (ver *Estadio IE*).

Nota. La experiencia del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) con RT externa mostró RC histológica en 100% de los 17 pacientes tratados, y no existió recurrencia después del

seguimiento mediano de 27 meses [*J Clin Oncol* 16:1916, 1998]. Un estudio publicado recientemente confirma los datos del MSKCC y muestra una remisión completa del 96% con supervivencia libre de progresión del 94% en 10 años [*Radiother Oncol* 87:405, 2008]. Además, en aquellos pacientes que presentaron falla terapéutica en la erradicación, después del tratamiento del *H. pylori*, la tasa de remisión con rescate utilizando RT fue del 89% [*Radiother Oncol* 87:405, 2008]. Similares hallazgos fueron observados en un estudio menor italiano con pacientes que no respondieron al tratamiento del *H. pylori* y QT [*Ann Oncol* 20:465, 2009].

Estadio IE o IIE sin asociación al *H. pylori*

Recomendación. RT externa.

Nota. La RT externa es el tratamiento de elección. El tratamiento quirúrgico, con o sin RT, es capaz de propiciar una supervivencia próxima del 90% [*Gastroenterology* 119:1191, 2000]. En un estudio multicéntrico que incluyó 750 pacientes, el tratamiento con cirugía mostró un resultado similar a la RT, con una supervivencia en 42 meses del 86% para los pacientes tratados con cirugía en comparación con 91% para pacientes tratados con RT [*J Clin Oncol* 23:7050, 2005]. El tratamiento radioterapéutico es la terapia de elección en esos casos.

Estadio III o IV con o sin asociación al *H. pylori* y recurrencia después del

tratamiento con radioterapia

Recomendación. **Rituximab**, 375 mg/m² IV, por 4 semanas consecutivas, seguidas de mantenimiento con **rituximab**, 375 mg/m² IV, dosis única, cada 8 semanas, por 4 dosis. En caso de persistencia de la enfermedad o recurrencia después de **rituximab**, se debe considerar QT sistémica con **cladribina**, 0,12 mg/kg IV, en 2 h, por 5 días, cada 4 semanas.

Nota. Esos casos son raros, ya que el tratamiento locorregional es capaz de curar la mayoría de los pacientes. El **rituximab** fue evaluado en un grupo de 27 pacientes y mostró un índice de respuesta del 77% (RC clínica y patológica del 46% y RP del 31%) [*J Clin*

Oncol 23:1979, 2005]. Considerándose la indolencia de esa enfermedad en la recurrencia, y en analogía a los beneficios de los esquemas de mantenimiento en los otros subtipos de linfoma indolente [*Blood* 103:4416, 2004], sugerimos un mantenimiento con **rituximab**. La **cladribina** fue recientemente estudiada en 18 pacientes con linfoma primario de estómago, en los cuales se produjo un índice de RC del 100% (IC de 95%: 81 a 100%) [*J Clin Oncol* 20:3872, 2002] y respuestas de duración prolongada. Como segunda opción, recomendamos el **clorambucilo**, que fue capaz de inducir RC en 18 de 21 pacientes tratados después de una media de 12 meses [*J Clin Oncol* 13:2524, 1995]. La mejor manera de administrar este quimioterapéutico no está bien definida en la literatura. Recomendamos una de

las siguientes opciones: administrar 0,4 mg/kg (dosis única) cada 14 días, aumentar 0,1 mg/kg cada 2 ciclos hasta leucopenia leve (neutrófilos < 3,000/mm³) o documentación de respuesta, no exceder 0,8 mg/kg en ese esquema; administrar 0,2 mg/kg/día, por 21 días, cada 6 semanas; y administrar 0,1 mg/kg/día continuamente. Una opción adicional de tratamiento con excelentes resultados en linfoma MALT gástrico o extragástrico es la combinación **fludarabina** y **rituximab** con supervivencia libre de progresión del 100 y 89%, respectivamente [*Cancer* no prelo *Aug* 11, 2009].

Tratamiento de linfoma de grado alto (linfoma difuso de grandes células del estómago)

Estadios IE y IIE

Recomendación. Cuatro ciclos de **R-CHOP** (**rituximab**, 375 mg/m², en el D1, **ciclofosfamida**, 750 mg/m² IV, en el D2, **doxorubicina**, 50 mg/m² IV, en el D2, **vincristina**, 1,4 mg/m² IV, en el D2 [dosis máxima de 2 mg], y **prednisona**, 100 mg VO, del D1 al D5, cada 21 días), seguidos de RT externa. Para los pacientes con infección por el *H. pylori*, se recomienda su erradicación.

Nota. El racional para adicionar **rituximab** al esquema de QT se origina en los estudios de linfomas ganglionares, en los cuales la asociación de **rituximab** a la QT mostró

tasas de RC superiores, aumento de supervivencia libre de enfermedad, así como un beneficio en la SG [*N Engl J Med* 346:235, 2002]. La combinación **R-CHOP** fue recientemente probada en 15 pacientes con enfermedad limitada, con 87% de los pacientes obteniendo RC [*Ann Oncol* 15:1086, 2004]. Aunque tradicionalmente el tratamiento haya sido realizado con cirugía, la combinación de QT seguida de RT se muestra ampliamente consolidada en la literatura, como una forma de tratamiento con resultados similares o superiores a los de la cirugía [*J Clin Oncol* 19:3874, 2001; *Eur J Cancer* 35:928, 1999; *Leuk Lymphoma* 33:531, 1999; *Ann Oncol* 8:419, 1997]. La preocupación inicial con el riesgo de perforación gástrica no fue confirmada en los diversos estudios citados anteriormente, siendo, por lo tanto,

rara. La consolidación locorregional con RT no fue utilizada en todos los estudios, aunque exista un fuerte motivo, debido al estándar de recurrencia en los pacientes tratados apenas con QT y, en contrapartida al linfoma, generalmente en los estadios iniciales. En aquellos pacientes tratados inicialmente con cirugía, se recomienda la administración de 4 ciclos de **R-CHOP**, como QT adyuvante [*Am J Hematol* 64:175, 2000; *Eur J Cancer* 35:928, 1999]. A los pacientes con infección por el *H. pylori*, se recomienda su erradicación, ya que existen relatos de regresión del linfoma de grado alto después de la erradicación de la bacteria [*J Clin Oncol* 19:2041, 2001].

Estadios IIIE y IV

Recomendación. De 6 a 8 ciclos de **CHOP** (como fue descrito anteriormente en *Estadios IE y IIE*), asociado a **rituximab**, 375 mg/m² IV, en el D1 de cada ciclo.

Nota. El tratamiento del linfoma de estómago en estadios IIIE y IV sigue los mismos principios de los otros linfomas agresivos. Por lo tanto, se justifica la adición de **rituximab** a los pacientes con linfoma CD20 positivo, en analogía a los otros linfomas agresivos en los cuales la inclusión del anticuerpo monoclonal aumentó la tasa de respuesta y la SG [*N Engl J Med* 346:235, 2002].

LINFOMA PRIMARIO DE PIEL

Como estadificar

Recomendación. Exámenes de imágenes (TC del tórax, abdomen y pelvis), hemograma, DHL, enzimas hepáticas, albúmina, beta2-microglobulina y biopsia de médula ósea bilateral, excepto cualquier recomendación contraria para cada uno de los subtipos. La estadificación tiene el objetivo de descartar los otros linfomas con comprometimiento secundario de piel. Los linfomas de piel serán abordados a continuación en orden de frecuencia.

Nota. El término linfoma primario de piel se refiere a un grupo de linfomas que presenta comprometimiento primario de piel, sin daño sistémico en

el momento de la presentación. Histológicamente son clasificados de acuerdo con la propuesta realizada por la EORTC [*Blood* 90:354, 1997]. La imunohistoquímica con la determinación del tipo de linfocito (T o B) es fundamental en la clasificación y tratamiento.

Micosis fungoide

Estadificación

T1: placas o manchas localizadas comprometiendo < 10% de la superficie corporal; **T2**: placas o manchas generalizadas (> 10% de la superficie corporal); **T3**: uno o más tumores cutáneos; **T4**: eritrodermia generalizada. **N0**: sin comprometimiento clínico ganglionar;

N1: ganglios linfáticos aumentados clínicamente, sin comprometimiento histológico; **N2**: ganglios linfáticos clínicamente normales, pero con comprometimiento histológico; **N3**: ganglios linfáticos aumentados clínicamente y con comprometimiento histológico. **M0**: sin comprometimiento visceral; **M1**: comprometimiento visceral. **B0**: sin células atípicas circulantes (< 5%); **B1**: células atípicas (Sézary) circulantes (≥ 5% de los linfocitos).

Clasificación TNM

IA: T1N0M0; **IB**: T2N0M0; **IIA**: T1-2N1M0; **IIB**: T3N0-1M0; **IIIA**: T4N0M0; **IIIB**: T4N1M0; **IVA**: T1-4N2-3M0; **IVB**: T1-4N0-3M1.

Tratamiento del estadio IA

Recomendación. **Mostaza nitrogenada** tópica – 10 a 20 mg diluidos en 100 mL de agua tibia y aplicados en todo el cuerpo diariamente, hasta la remisión, con 6 meses de mantenimiento o RT localizada con haz de electrones, seguida de **mostaza nitrogenada** de mantenimiento – 10 a 20 mg/100 mL/día, por 6 meses, o fotoquimioterapia con PUVA (Psoralénico y Rayos Ultravioleta A).

Nota. La RC de las lesiones a la **mostaza nitrogenada** tópica se presenta alrededor del 70 al 80% de los casos [*J Am Acad Dermatol* 20:416, 1989; *Arch Dermatol* 132:1309, 1996]. El principal efecto colateral de la

mostaza nitrogenada, en el corto plazo, es la reacción de hipersensibilidad que puede ser revertida, diminuyéndose la concentración. A largo plazo, ese tratamiento está asociado al desarrollo de cáncer de piel (carcinoma epidermoide), hiperpigmentación o hipopigmentación [*J Am Acad Dermatol* 14:1029, 1986]. La RT localizada para esas lesiones pequeñas o circunscritas induce a una respuesta rápida en el 97% de los pacientes tratados [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:109, 1998], pero no es más eficaz que el tratamiento tópico. Después de la RT, se debe mantener la **mostaza nitrogenada** durante 6 meses [*Cancer* 40:2851, 1977]. La administración de la fotoquimioterapia (PUVA) es igualmente eficaz en ese estadio y asociada a los mismos riesgos de una segunda

neoplasia de piel [*J Am Acad Dermatol* 33:234, 1995]. Aconsejamos el uso del tratamiento tópico con **mostaza nitrogenada**.

Tratamiento de los estadios IB y IIA

Recomendación. Irradiación total de la piel con haz de electrones, seguida de **mostaza nitrogenada** o fotoquimioterapia (PUVA) adyuvante.

Nota. Aunque no existan estudios aleatorizados comparando el tratamiento tópico con la RT, recomendamos la irradiación total de la piel con electrones, debido al mayor índice de respuesta [*Arch Dermatol* 135:26, 1999; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:839, 1994]. La

complementación de la RT con tratamiento tópico adyuvante [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:951, 1999] o fotoquimioterapia adyuvante [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:1027, 1997] prolonga la duración de la respuesta y disminuye el riesgo de recurrencia. Los casos seleccionados pueden ser tratados solamente con **mostaza nitrogenada**, con índices de respuestas del 50 al 70% [*J Am Acad Dermatol* 20:416, 1989; *Arch Dermatol* 135:26, 1999] o PUVA, con índices de respuestas del 50 a 80% [*J Am Acad Dermatol* 33:234, 1995]. Para los pacientes que fallaron al tratamiento inicial con PUVA o mostaza tópica, la RT (irradiación total de la piel con haz de electrones) es la mejor elección.

Tratamiento del estadio IIB

Recomendación. Irradiación total de la piel con haz de electrones, seguida de fototerapia extracorporal (fotoféresis).

Nota. La presentación en la fase tumoral de la enfermedad empeora sensiblemente el pronóstico y, en general, requiere el tratamiento combinando de las dos modalidades. La supervivencia libre de enfermedad en 36 meses, en este estadio, en pacientes tratados sólo con RT, dependen de la extensión del comprometimiento de la piel (50% para los pacientes con < 10% de la superficie de la piel y 0% para los pacientes con > 10%) [*Cancer* 77:1912, 1996]. Aunque las cantidades de pacientes tratados sea pequeña, el uso de la fototerapia extracorporal administrada durante o después de la

RT aumenta el período libre de enfermedad y de la supervivencia en ese grupo de pacientes [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:987, 1995].

Tratamiento del estadio III

Recomendación. PUVA e **interferón-alfa** (máximo de 18 MU SC 3 veces/semana) durante 2 años o fototerapia extracorporal (fotoféresis) e **interferón-alfa**.

Nota. El pronóstico de ese grupo de pacientes es muy desfavorable, a pesar de una respuesta inicial al tratamiento entre 30 y 70% [*Arch Dermatol* 123:897, 1987; *J Am Acad Dermatol* 33:234, 1995]. El tratamiento combinado, aunque no evaluado en estudios aleatorizados, conduce a un

índice mayor de respuesta, y algunos pacientes muestran una respuesta duradera [*J Clin Oncol* 13:257, 1995]. La fototerapia extracorporal presenta los mismos índices de respuesta [*J Am Acad Dermatol* 27:427, 1992], pero con una toxicidad aguda menor para la piel. La asociación con el **interferón-alfa** muestra aumentar el índice y la duración de la respuesta [*J Am Acad Dermatol* 35:946, 1996]. Recomendamos el uso de la fotoféresis asociada al **interferón**.

Tratamiento del estadio IV y de la enfermedad recurrente después de múltiples tratamientos tópicos

Recomendación. **CHOP** y terapia tópica (irradiación con electrones o

PUVA) o **CHOP** seguido de **interferón-alfa**, 3 a 6 MU SC 3 veces/semana.

Nota. La mayoría de los regímenes quimioterapéuticos resulta apenas en control paliativo. A pesar de tasas de respuestas próximas del 90%, la duración de la media de respuesta es menor que 1 año [*Ann Intern Med* 121:592, 1994; *Hematol Oncol Clin North Am* 9:1109, 1995]. Los agentes quimioterapéuticos únicos, tales como: **gencitabina**, 1,200 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15 [*J Clin Oncol* 18:2603, 2000], y los análogos de la purina **fludarabina**, 20 a 25 mg/m², del D1 al D5, cada 28 días [*J Natl Cancer Inst* 82:1353, 1990], o **pentostatina**, 4 mg/m² IV, cada 14 días, hasta obtener una respuesta máxima [*J Am Acad*

Dermatol 36:950, 1997], también pueden utilizarse, con tasas de respuestas que varían entre 40 y 70%. Un análisis retrospectivo de 34 pacientes con linfoma cutáneo de células T (siendo 31 pacientes con micosis fungoide) tratados con **doxorubicina liposomal** mostró una tasa de respuesta del 88% con supervivencia libre de progresión mediana de 12 meses [*Cancer* 98:993, 2003] y buena tolerancia (apenas 6 pacientes presentaron alguna toxicidad de grado 3 ó 4). Fueron utilizados varios esquemas de dosis, no siendo posible determinar una dosificación específica. En analogía a otras enfermedades, recomendamos el uso de **doxorubicina liposomal peguilada**, 40 mg/m² IV, cada 21 a 28 días, debido a su perfil de toxicidad favorable. La RT local puede ser utilizada para la paliación de la

invasión ganglionar. En los pacientes con enfermedad refractaria o recurrente, cuyas células neoplásicas expresan el componente CD25 del receptor de **IL-2**, el uso de **denileukin diftitox** (fusión recombinante de **IL-2** con la proteína fusional de la toxina diftérica), 9 a 18 mcg/kg/día IV, por 5 días, cada 21 días, es una opción interesante de tratamiento, una vez que en un estudio de fase III la tasa de respuesta global fue del 30% [*J Clin Oncol* 19:376, 2001], con algunas respuestas de larga duración. El uso de **bexaroteno**, 300 mg/m²/día VO (análogo del ácido retinoico con especificidad para el receptor X), puede inducir una RP en alrededor de 45% de los pacientes, con una buena paliación de los síntomas cutáneos, adenopatías y mejora del prurito [*J Clin Oncol* 19:2456, 2001]. El uso del **bexaroteno**

está asociado a la hipertrigliceridemia, a la hipercolesterolemia y al hipotiroidismo [*J Clin Oncol* 19:2456, 2001; *N Engl J Med* 340:1075, 1999]. Un nuevo medicamento, el **vorinostat** (inhibidor de la histona deacetilasa), fue recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del linfoma T cutáneo refractario a múltiples líneas de tratamiento y mostró una buena respuesta clínica, principalmente en pacientes con síndrome de Sézary y cuadro de eritrodermia [*Blood* 109:31, 2007; *J Clin Oncol* 20:3109, 2007].

Linfoma cutáneo primario de células B

Consideraciones generales

El linfoma primario cutáneo de células B representa aproximadamente 20 al 25% de todos los linfomas cutáneos. En un consenso recientemente publicado, la EORTC y la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos formularon recomendaciones para el tratamiento y manejo de los tres principales subgrupos de linfomas B primarios de piel (LBPP) [*Blood* 112:1600, 2008].

Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal

Recomendación. RT o escisión quirúrgica.

Nota. La diseminación extracutánea en ese tipo de linfoma es

extremamente rara; por lo tanto, el tratamiento local es suficiente [*Am J Surg Pathol* 21:1307, 1997]. La cirugía puede ser una opción para los pacientes con una lesión única o con recurrencia en el área previamente irradiada [*J Clin Oncol* 17:2471, 1999]. En los pacientes con recurrencia en el área previamente irradiada, **rituximab** endovenoso o intralesional puede ser una alternativa a considerar [*Leuk Lymphoma* 47:1902, 2006; *Br J Dermatol* 155: 1197, 2006; *Blood* 112:1600, 2008].

Linfoma primario cutáneo de células foliculares

Recomendación. RT o 6 ciclos de **R-CHOP**.

Nota. Las lesiones localizadas o multicéntricas, pero de pequeña extensión, deben tratarse con RT [*J Clin Oncol* 14:549, 1996; *J Clin Oncol* 17:2471, 1999; *Blood* 112:1600, 2008]. El comprometimiento cutáneo extenso, las lesiones espesas o la recurrencia después de la RT deben tratarse con QT [*J Clin Oncol* 17:2471, 1999]. El comprometimiento sistémico es menor que 5%, y ese tipo de linfoma presenta un comportamiento indolente, con recurrencias cutáneas después de un largo período de remisión [*Cancer* 67:2311, 1991; *Blood* 95:3922, 2000; *Blood* 90:354, 1997]. El **rituximab**, en esa población, fue estudiado en 10 pacientes refractarios a varios tratamientos, con respuestas observadas en 7 pacientes (dos RCs de larga duración) [*Cancer* 89:1835, 2000; *J Dermatol* 30:683, 2003]. La dosis

utilizada es la misma que para los linfomas indolentes (ver *Capítulo 34. Linfomas No Hodgkin. Grado Bajo*).

Linfoma cutáneo primario de grandes células B de la pierna

Recomendación. Seis ciclos de **R-CHOP** asociado o no a la RT del campo involucrado.

Nota. Al contrario del comportamiento de los otros dos tipos de linfoma referidos anteriormente, ese tipo presenta un comportamiento agresivo, con recurrencias frecuentes y una tendencia alta de diseminación sistémica [*Blood* 93:3637, 1999; *Arch Dermatol* 132:1304, 1996; *Blood* 112:1600, 2008]. En general, ese linfoma se presenta en pacientes

adultos mayores y afecta a una o ambas piernas y expresa consistentemente la proteína bcl-2 [*J Clin Oncol* 16:2080, 1998]. Por lo menos un relato de la literatura muestra una remisión completa de duración prolongada en un paciente tratado con **rituximab** en ese subtipo agresivo de linfoma de piel [*Am J Clin Oncol* 24:237, 2001; *Arch Dermatol* 143:1144, 2007].

Linfoma cutáneo primario de células T

Linfoma cutáneo primario de grandes células T CD30-positivo

Recomendación. RT para lesiones localizadas. QT con **MTX**, 5 a 25 mg (no por m²)/semana IV hasta alguna

respuesta, y después mantenimiento cada 14 ó 28 días, por 6 a 9 meses, para las lesiones extensas.

Nota. Este grupo de pacientes presenta un pronóstico bueno (90 a 95% de supervivencia en 5 años), con rara diseminación para sitios extracutáneos, y tasa de regresión espontánea (parcial o completa) en alrededor de 40% [*Blood* 95:3653, 1999]. La RT es el tratamiento de elección, pues el 80% de los pacientes se presentan con lesión única o localizada en la región anatómica única (región anatómica definida como un área de hasta 15 × 15 cm) [*Blood* 95:3653, 1999]. La QT con **MTX** (en dosis bajas) es capaz de inducir una respuesta de duración prolongada en pacientes con lesiones extensas o

multicéntricas [*J Am Acad Dermatol* 34:470, 1996]. Iniciar con el esquema semanal, aumentando progresivamente la dosis conforme a la tolerancia y, después de obtener una respuesta, distanciar el tratamiento y realizar mantenimiento por 6 a 9 meses. La QT basada en **doxorubicina** muestra una tasa de alrededor de 60%, sin embargo, las respuestas son de duración corta, y las recurrencias, frecuentes [*Leukemia* 12:213, 1998].

Consejo. Siempre descartar linfoma sistémico CD30-positivo con comprometimiento cutáneo y linfoma de Hodgkin con invasión de la piel a través de la estadificación completa.

Papulosis linfomatoide

Recomendación. Lesión única: biopsia excisional para diagnóstico. Lesiones multifocales: considerar el área afectada, el comprometimiento estético y la extensión de la lesión. Si el área afectada no presenta riesgo estético, realizar seguimiento clínico por 4 a 6 semanas. Si existe regresión, continuar con el seguimiento. En el caso de persistencia o lesiones múltiples, **MTX**, 5 a 25 mg/semana IV, hasta obtener respuesta, y después mantenimiento, cada 14 ó 28 días, por 6 a 9 meses.

Nota. La papulosis linfomatoide y el linfoma cutáneo primario de grandes células T CD30-positivo son espectros de una misma enfermedad, y la diferenciación entre los dos no siempre

es posible en el momento del diagnóstico [*J Am Acad Dermatol* 28:973, 1993; *J Am Acad Dermatol* 36:765, 1997]. La coexistencia de papulosis linfomatoide y de linfoma cutáneo ocurre en cerca de 20% de los pacientes; el riesgo de linfoma sistémico está en alrededor de 4 y 12%, respectivamente, después de 10 y 15 años del diagnóstico [*Blood* 95:3653, 2000].

Linfoma cutáneo primario de grande células TCD30-negativo

Recomendación. QT sistémica.

Nota. Este grupo de pacientes presenta un comportamiento clínico agresivo (supervivencia del 15 al 20% en 5 años), y frecuentemente existe

comprometimiento sistémico por el linfoma [*Blood* 93:3637, 1999; *Blood* 90:354, 1997]. El mejor esquema de QT no está definido en la literatura, en virtud de la pequeña cantidad de pacientes tratados. Recomendamos 4 a 6 ciclos de **CHOP**, de acuerdo a la respuesta. Para los pacientes refractarios o con recurrencia, la **gencitabina** (1,200 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas) presentó una respuesta aproximada del 70% (10 en 14 pacientes tratados) [*J Clin Oncol* 18:2603, 2000]. La **doxorubicina liposomal peguilada** (20 mg/m² IV cada 28 días) fue utilizada en 10 pacientes, con respuesta en 9 (6 RCs y 3 RPs) [*Ann N Y Acad Sci* 941:214, 2001].

LINFOMA DE LA TIROIDES

Como estadificar

Recomendación. Ecografía (ECO) de la tiroides, biopsia por aguja fina para la determinación de monoclonalidad por medio de un análisis inmunohistoquímico, TC del cuello, tórax, abdomen y pelvis, mapeo con galio y exámenes de laboratorio (ver, en este capítulo, por ejemplo, *Estadificación del Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central*).

Nota. Representa apenas 2% de los linfomas no Hodgkin extraganglionares y 2% de los tumores de tiroides [*Cancer* 29:252, 1972]. En general, son linfomas de linaje de células B, pudiendo ser clasificados en grado bajo o alto. Según la clasificación de la OMS, los linfomas de células B de tiroides son clasificados

con los linfomas de zona marginal tipo MALT extraganglionares [*J Clin Oncol* 17:3835, 1999].

Tratamiento de los estadios IE y IIE

Recomendación. **R-CHOP** por 6 ciclos, seguido de irradiación externa 40-45 Gy.

Nota. La recomendación de adicionar **rituximab** al esquema **CHOP** es sólo una especulación del estudio en pacientes con linfomas ganglionares [*N Engl J Med* 24:235, 2002]. No existen estudios en pacientes con linfoma de tiroides. El control local con RT se obtiene en más del 75% de los pacientes, y el mediastino superior

debe incluirse en el campo irradiado, si la RT es la única modalidad terapéutica utilizada [*Cancer* 73:200, 1994]. En los estadios IE y IIE, el 85% de los pacientes alcanzan una remisión completa, pero entre 30 al 50% sufren recurrencia a distancia en 5 años [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:599, 1993; *Arch Surg* 126:1199, 1991]. El tratamiento combinado (RT y QT) aumentó significativamente la tasa de supervivencia libre de enfermedad en 5 años, en comparación con RT o QT aisladamente (91 *versus* 76 *versus* 50%, respectivamente) [*Cancer* 91:629, 2001]. Aunque el estudio original recomiende la administración inicial de RT, en comparación con los otros tipos de linfoma agresivo y los riesgos sistémicos, recomendamos el inicio del tratamiento por la QT.

Consejo. La cirugía radical seguida de irradiación local es una opción terapéutica viable para los tumores localizados, sin embargo, en general, está asociada a hipotiroidismo y al riesgo de la lesión del nervio laríngeo recurrente.

Tratamiento de los estadios IIIE, IV o recurrencia de los estadios I y II

Recomendación. **R-CHOP** por 6 a 8 ciclos.

Nota. La recomendación de adicionar **rituximab** al esquema **CHOP** es sólo una especulación del estudio en pacientes con linfomas ganglionares [*N Engl J Med* 24:235, 2002]. No existen

estudios en pacientes con linfoma de tiroides. En esos estadios, la supervivencia varía apenas entre 15 y 35% en 5 años [*Histopathology* 28:25, 1996].

Cabeza y Cuello

37 . Carcinoma de Células Escamosas

Actualizado el 03/09/09, después de ASCO 2009

Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C00 - C01 - C02 - C03 - C04 - C05 - C06 - C07 - C08 - C09 - C10 - C11 - C12 - C13 - C14

Estadificación (AJCC 2002)

T: varía de acuerdo con el sitio primario del tumor (ver a continuación). **N1**: ganglio linfático ipsilateral ≤ 3 cm; **N2**: ganglio linfático ipsilateral > 3 cm y ≤ 6 cm (**N2a**), múltiples ganglios linfáticos ipsilaterais < 6 cm (**N2b**) o

bilaterales o contralaterales ≤ 6 cm (**N2c**); **N3**: ganglio linfático(s) > 6 cm. **M1**: metástasis a distancia.

Cavidad nasal y senos paranasales

Seno maxilar. T1: tumor limitado al seno maxilar, sin erosión o destrucción ósea; **T2**: tumor con erosiones óseas, incluyendo extensión para el paladar duro y/o meato nasal medio; **T3**: invasión de alguna de las siguientes estructuras: pared posterior del seno maxilar, tejido subcutáneo, piso o pared medial de la órbita, fosa pterigoidea, senos etmoidales; **T4a**: invasión del contenido de la órbita anterior, piel de la mejilla, placas pterigoideas, fosa infratemporal, placa cribiforme, seno esfenoide o seno frontal; **T4b**: invasión

del ápex de la órbita, dura, cerebro, fosa craneal medial, nervios craneanos (excepto la división maxilar del nervio trigémino), nasofaringe o clivus.

Senos etmoidales y cavidad nasal. **T1**: tumor limitado a uno de los subsitios, con o sin invasión ósea; **T2**: tumor que invade dos subsitios de una misma región o tumor extensivo a la región adyacente dentro del complejo nasoetmoidal, con o sin invasión ósea; **T3**: invasión de alguna de las siguientes estructuras: pared medial o piso de la órbita, seno maxilar, paladar, placa cribiforme; **T4a**: invasión del contenido de la órbita anterior, piel de la nariz o mejilla, extensión mínima a la fosa anterior del cráneo, placas pterigoideas, seno esfenoide o seno frontal; **T4b**: invasión del ápex de la órbita, dura,

cerebro, fosa media del cráneo, nervios craneanos (excepto la división maxilar del nervio trigémino) o clivus.

Cavidad oral

Labio, trígono retromolar, piso de la boca, lengua, paladar duro, mucosa bucal. **T1**: ≤ 2 cm; **T2**: > 2 cm y ≤ 4 cm; **T3**: > 4 cm; **T4a**: invasión de las estructuras adyacentes, que incluye la capa muscular profunda de la lengua, el seno maxilar y la piel del rostro; **T4b**: invasión del espacio masticador, placas pterigoideas, base del cráneo o comprometimiento de la carótida interna.

Orofaringe

Base de la lengua, amígdalas, pilar amigdalino, paladar blando, pared faríngea. **T1**: ≤ 2 cm; **T2**: > 2 cm y ≤ 4 cm; **T3**: > 4 cm; **T4a**: invasión de la laringe, capa muscular profunda de la lengua, músculo pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula; **T4b**: invasión del músculo pterigoideo lateral, placas pterigoideas, nasofaringe lateral, base del cráneo o comprometimiento de la carótida.

Laringe (supraglótica)

T1: tumor confinado al sitio de origen con movilidad normal de la cuerda vocal; **T2**: invasión de estructuras adyacentes supraglóticas o glóticas, sin fijación de la laringe; **T3**: fijación de la cuerda vocal o extensión para alguna de las siguientes estructuras: área

postcricoide, espacio paraglótico, tejidos preepiglóticos y/o erosión mínima del cartílago tiroideo; **T4a**: invasión por medio del cartílago tiroideo o tejidos más allá de la laringe; **T4b**: invasión del espacio paravertebral, estructuras del mediastino o comprometimiento de la carótida.

Laringe (glótica)

T1: tumor confinado a una (**T1a**) o a ambas (**T1b**) cuerdas vocales, preservando la movilidad normal; **T2**: extensión supraglótica o subglótica o alteración de la movilidad de la cuerda vocal; **T3**: tumor confinado a la laringe, con fijación de la cuerda vocal o invasión del espacio paraglótico y/o erosión mínima del cartílago tiroideo; **T4a**: invasión por medio del cartílago

tiroideo o tejidos, más allá de la laringe; **T4b**: invasión del espacio paravertebral, estructuras del mediastino o comprometimiento de la carótida.

Laringe (subglótica)

T1: tumor confinado a la región subglótica con movilidad normal de la cuerda vocal; **T2**: extensión para la cuerda vocal con movilidad normal o disminuida; **T3**: tumor confinado a la laringe con fijación de la cuerda vocal; **T4**: invasión o destrucción del cartílago tiroideo.

Hipofaringe

T1: tumor confinado a un área de la

hipofaringe y ≤ 2 cm; **T2**: tumor confinado a dos o más áreas de la hipofaringe, o extensión a un sitio adyacente, o > 2 cm y ≤ 4 cm, sin fijación de la hemilaringe; **T3**: tumor > 4 cm o con fijación de la hemilaringe; **T4a**: invasión del cartílago cricoides o tiroideo, hueso hioide, glándula tiroidea, esófago o tejidos blandos del compartimiento central; **T4b**: invasión de la fascia prevertebral, estructuras del mediastino o comprometimiento de la carótida.

Clasificación

I-T1N0M0; **II**-T2N0M0; **III**-T3N0M0 ou T1-3N1M0; **IVA**-T4aN0-1M0 ou T1-T4aN2M0; **IVB**-T4bqqNM0 ou qqTN3M0; **IVC**-qqTqqNM1.

COMO ESTADIFICAR

Estadios I y II

Recomendación.
Nasofibrolaringoscopía directa (tumores de laringe e hipofaringe y endoscopía (tumores de hipofaringe y casos seleccionados de tumores de laringe). Evaluación con tomografía computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM) cervical (en casos seleccionados).

Nota. A pesar que los exámenes de imágenes no son obligatorios como parte de la estadificación, éstos son, en general, incluidos en el examen clínico para fines de estadificación y programación del tratamiento [*Otolaryngol Head Neck Surg* 119:628,

1998; *Arch Otolaryngol* 111:735, 1985]. Los estudios mostraron, en algunos pacientes, correlación entre la infección por el papiloma del virus humano (VPH) y la génesis del carcinoma epidermoide (CEC) de cabeza y cuello (CC). En esos casos, el pronóstico muestra ser superior. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo, que incluyó 156 pacientes tratados con RT aislada, se observó que los pacientes cuyos tumores presentaron expresión del p16 (INK4A), que está relacionada con la infección viral, obtuvieron tasas superiores de supervivencia libre de enfermedad (72 *versus* 34%, *P* = 0,0006) y supervivencia global (SG) (62 *versus* 26% *P* = 0,003) [*J Clin Oncol* 27:1992, 2009]. En estudios futuros serán mejor definidas las implicancias de este hallazgo en la selección del tratamiento.

Estadios III y IVM0 (enfermedad resecable e irresecable)

Recomendación. Evaluación con TC o RNM del rostro y cuello, rayos X de tórax, nasofibrolaringoscopía directa (prácticamente para todos los tumores) y endoscopía en casos seleccionados de tumores de hipofaringe y laringe (así como para los tumores de hipofaringe, la endoscopía no es obligatoria, debido a que la incidencia del segundo tumor primario sincrónico en el esófago es del 4%).

Nota. Los exámenes de imágenes pueden alterar la estadificación en más del 50% de los pacientes [*Otolaryngol Head Neck Surg* 119:628, 1998; *Arch Otolaryngol* 111:735, 1985]. La

tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) puede ser útil para los pacientes con enfermedad locorregional avanzada, en particular para aquellos con extenso comprometimiento ganglionar y/o invasión extracapsular [*Laryngoscope* 113:888, 2003; *Head Neck* 23:1056, 2001].

TRATAMIENTO INICIAL

Estadios I y II

Recomendación. La cirugía es uno de los tratamientos seleccionados en casi todos los sitios de la enfermedad. La radioterapia (RT) puede considerarse en reemplazo de la cirugía en los tumores de la cavidad nasal, cavidad oral, orofaringe, laringe

e hipofaringe, recomendando preferentemente la RT de intensidad modulada (IMRT) e hiperfraccionada, en particular en los tumores en estadio T2. Los tumores glóticos (T1N0) pueden tratarse con resección endoscópica a láser.

Nota. La opción quirúrgica es recomendada cuando está asociada a reducida morbilidad estética y funcional. Considerar el vaciamiento cervical electivo cuando el riesgo de metástasis en ganglios linfáticos es mayor que el 20% [*Eur Arch Otorhinolaryngol* 249:187, 1992], aunque la RT primaria sea una alternativa razonable para los pacientes clínicamente N0. El riesgo de metástasis ganglionares varía de acuerdo con la localización, el tamaño y

la profundidad del tumor primario. En esos casos, la cirugía puede ser restricta a las primeras estaciones de drenaje. Una opción considerada estándar para los pacientes con tumores glóticos de estadio T1N0 es la resección endoscópica a láser [*J Clin Oncol* 24:3693, 2006]. Puede considerarse como primera opción la RT en los tumores de cavidad nasal, cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, en particular si los resultados funcionales y/o estéticos con la cirugía no fueron los deseables. Las dosis, los volúmenes a tratarse y la necesidad de braquiterapia varían de acuerdo con el sitio y el tamaño del tumor primario. El uso de la IMRT reduce la tasa de xerostomía con similares tasas de SG y control locorregional [*J Clin Oncol* 27:*abstr* LBA6006, 2009]. Un metaanálisis, que

incluyó 6,515 pacientes, de varios sitios, en estadios III y IV (74%), mostró un beneficio absoluto del 6,4% ($P < 0,0001$) y de 3,4% ($P = 0,003$) en las tasas de control locorregional y SG en 5 años, respectivamente, con los esquemas de RT más agresivos (hiperfraccionada o acelerada) sobre la RT convencional. Ese beneficio fue más evidente para la RT hiperfraccionada en relación a la RT acelerada (8 *versus* 2%, $P = 0,02$) [*Lancet* 368:819, 2006]. Esos esquemas son una opción a considerar en los tumores precoces, del estadio T2, más voluminosos.

Consejo. Para todos los pacientes que reciben RT, es obligatoria la evaluación odontológica para prevenir los efectos adversos de la RT (como radionecrosis e infecciones de la

cavidad oral). En la población característica de los pacientes que presentan CEC de CC, es decir, individuos fumadores y portadores de otras comorbilidades, como las cardiovasculares, se recomienda, después de la RT aislada o quimiorradioterapia, el uso preventivo del **ácido acetilsalicílico**. Los estudios retrospectivos en pacientes tratados con RT mostraron un riesgo relativo de enfermedad vascular cerebral que varía del 2,0 a 5,1 en relación a la población general con características similares [*Laryngoscope* 112:1883, 2002]; [*J Clin Oncol* 20:282, 2002]. Pueden ser utilizadas otras estrategias como la ecografía (ECO) doppler de carótidas como seguimiento de estos pacientes y disminución de la dosis de RT para las carótidas. Los pacientes con cáncer de CC, con enfermedad local o localmente

avanzada, deben ser alentados a suspender el uso del tabaco, pues éste está asociado, según un estudio que incluyó 504 pacientes, a un mayor riesgo de muerte (HR=2,4, IC de 95%: 1,3-4,4 *P* = 0,006) [*J Clin Oncol* 27: 1969, 2009].

Estadios III y IV (enfermedad resecable)

Paciente candidato a la preservación del órgano

Recomendación. Recomendamos quimioterapia (QT) con **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en 2 horas, en los D1, D22 y D43 (o, alternativamente, 30 mg/m² IV, en 1 hora, semanalmente), administrada concomitantemente a la

RT con dosis ≥ 7,000 cGy, preferentemente con la técnica de la IMRT. Sin embargo, en pacientes relativamente jóvenes, sin comorbilidades relevantes y con tumores primarios de gran volumen y/o N2-3, recomendamos QT neoadyuvante con **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en el D1, **5-FU**, 750 mg/m²/día IV, por infusión continua, del D1 al D5, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas, con **G-CSF**, 300 mcg/día SC, del D6 al D16, y **ciprofloxacino** profiláctica, por 3 ciclos, seguido de quimiorradioterapia con **cisplatino** (como fue descrito previamente).

Nota. Dos estudios aleatorizados clásicos proporcionan soporte a la estrategia de preservación del órgano.

Ellos compararon la QT neoadyuvante con **cisplatino** y **5-FU**, seguida de RT *versus* laringectomía total, seguida de RT posoperatoria. Ambos mostraron una supervivencia equivalente en los pacientes con tumores avanzados y resecables de laringe [*N Engl J Med* 324:1685, 1991] e hipofaringe [*J Natl Cancer Inst* 88:890, 1996]. La importancia de la combinación de la QT con la RT en vez del abordaje secuencial fue mostrada por un estudio aleatorizado que incluyó 547 pacientes en estadios III y IV de laringe que comparó **cisplatino** y **5-FU**, seguidos de RT 7,000 cGy (esquema clásico), *versus* **cisplatino**, 100 mg/m, en los D1, D22 y D43, administrada concomitantemente a la RT *versus* RT aislada [*N Engl J Med* 349:2091, 2003]. En ese estudio, el brazo concomitante mostró mayores tasas de preservación

de laringe (supervivencia libre de laringectomía en 2 años del 88% para el esquema concomitante *versus* 75% para el secuencial *versus* 70% para la RT aislada). El **cisplatino** siempre debe ser utilizado a menos que sea contraindicado. En ese caso, el **carboplatino** es una alternativa, aparentemente inferior en términos de eficacia [*Med Oncol* 21:95, 2004]. Un metaanálisis indica que el beneficio en la supervivencia fue solamente observado con QT y RT concomitante (beneficio de la supervivencia en 5 años del 6,5%, $P < 0,0001$). Sin embargo, esos estudios de QT neoadyuvante utilizaron predominantemente **cisplatino** y **5-FU** [*Radiother Oncol* 92:4, 2009]. Recientemente, tres estudios aleatorizados que evaluaron la función de la QT neoadyuvante en la enfermedad localmente avanzada

resecable, utilizando **cisplatino**, **5-FU** y un taxano, mostraron resultados promisorios. Un estudio con 387 pacientes con tumores localmente avanzados evaluó **cisplatino** y **5-FU** con o sin **paclitaxel**, seguidos en ambos brazos de quimiorradioterapia concomitante al **cisplatino**. Ese estudio mostró superioridad del brazo de la neoadyuvancia con tres medicamentos en términos de mayores tasas de preservación del órgano (88 *versus* 73%, $P < 0,05$) [*J Clin Oncol* 23:8636, 2005]. Otro estudio aleatorizado, que incluyó 501 pacientes con enfermedad resecable e irresecable de diversos sitios en estadios III y IV (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, y laringe), comparó la QT de inducción con **cisplatino** y **5-FU** con o sin **docetaxel** seguido de quimiorradioterapia con **carboplatino**, semanalmente. La

combinación de la QT de inducción con los tres agentes fue superior a la QT de inducción con dos agentes en términos de supervivencia mediana (71 *versus* 30 meses, HR=0,7, IC de 95%: 0,54-0,9, *P* = 0,006) y supervivencia en 3 años (62 *versus* 48%, reducción de riesgo de muerte del 30%, *P* = 0,005) [*N Engl J Med* 357:1705, 2007]. Un estudio aleatorizado conducido por el *Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou* con 213 pacientes que presentaron enfermedad resecable T2-T4 en estadios III y IV, que incluyó hipofaringe y laringe, comparó la QT de inducción con **cisplatino** y **5-FU** con o sin **docetaxel** seguido de RT aislada en los casos de reducción de enfermedad > 50%. La combinación de la QT de inducción con los tres agentes fue superior a la QT de inducción con dos agentes en términos de tasas de

preservación de órganos en el plazo de 3 años (70,3 *versus* 57,5%, *P* = 0,03) [*J Natl Cancer Inst* 101:498, 2009]. Un análisis que comparó 195 pacientes tratados con **cisplatino**, **5-FU** y **docetaxel** provenientes de seis estudios de fase II con 585 pacientes tratados con **cisplatino** y **5-FU** provenientes de cinco estudios de fase III informó, con las debidas uniformizaciones de los criterios de selección de los pacientes, un mayor riesgo de muerte con el esquema de **cisplatino** y **5-FU** comparado al esquema de **cisplatino**, **5-FU** y **docetaxel** (con o sin **leucovorina**) (HR=1,85, IC de 95%: 1,37-2,49), correspondiendo al beneficio absoluto en la SG del 20% (*P* < 0,0001) en 2 años [*Anticancer Drugs* 15:331, 2004]. Basados en esos resultados, recomendamos **cisplatino**, **5-FU** y

docetaxel o **paclitaxel** neoadyuvante en pacientes jóvenes, sin comorbilidades severas y con tumores primarios T4 y/o comprometimiento ganglionar > N1. De estar disponible, recomendamos como tratamiento de rutina el uso de IMRT en los pacientes en que las parótidas estén incluidas en el campo de tratamiento, ya que esa técnica muestra una mejor preservación del flujo salivar [*J Clin Oncol* 27:*abstr* LBA6006, 2009]. El valor de la disección ganglionar en los pacientes con enfermedad N1 que alcanzan una respuesta completa es controvertido, sin embargo la mayoría de los autores no avala esa estrategia en los pacientes con una respuesta clínica completa después de la quimiorradioterapia. Para los pacientes con enfermedad N2 y N3, incluyendo a aquellos con respuesta clínica

completa, aún así se recomienda la disección ganglionar [*Lancet* 371:1695, 2008], a pesar de que esa estrategia es debatida por algunos grupos [*Head Neck* 25:791, 2003]. Ese paradigma, sin embargo, está cambiando a medida que el uso del examen por PET-TC muestra ser una herramienta bastante útil para la confirmación de la respuesta patológica completa después del tratamiento radioterapéutico con o sin QT. Varios estudios indican que los pacientes con ausencia de captación anormal de fluorodesoxiglicosis (FDG) en los ganglios linfáticos después del tratamiento, no necesitan de linfadenectomía. En esos estudios, el valor predictivo negativo varió del 90 al 100%. Sin embargo, ese examen presenta un bajo valor predictivo positivo, que varía del 15 al 71%, indicando que la captación anormal de

FDG en ganglios linfáticos cervicales, después del tratamiento radioterapéutico con o sin QT, puede representar solamente un componente inflamatorio sin necesariamente asociarse con la enfermedad metastásica cervical [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:991, 2005; *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:435, 2007; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:9, 2009]. La presencia de la invasión del cartílago y/o hueso es asociada, en series de RT aislada, a índices reducidos de preservación del órgano, aliados a altas tasas de falla locorregional. Sin embargo, un estudio reciente mostró que los protocolos de preservación de órganos son, a diferencia de lo informado anteriormente con la RT aislada, también factibles en pacientes con tumores de laringe en estadios T4 con

invasión de cartílago. Una serie que incluyó 36 pacientes con CEC de laringe en estadio T4 con invasión del cartílago evaluó la función de la QT de inducción con 1 ciclo de **cisplatino** o **carboplatino** y **5-FU** y, en caso de respuesta parcial o completa, quimiorradioterapia con **cisplatino** como agente único. La tasa de supervivencia enfermedad específica y SG en 3 años fue del 80 y 78%, respectivamente [*Laryngoscope* 119:1510, 2009]. Los tumores glóticos T3N0M0 son una excepción por los buenos resultados obtenidos con RT aislada [*Semin Radiat Oncol* 8:262, 1998]. Sin embargo, se considera a la RT cuando existe contraindicación para cirugía y quimiorradioterapia, o como un tratamiento alternativo para los tumores glóticos T3N0M0.

Paciente operado con márgenes libres de ganglios linfáticos negativos o ganglio linfático único ≤ 3 cm sin invasión extracapsular y T3 no voluminosos

Recomendación. En principio, para el tumor primario, la cirugía debe ser la resección con márgenes libres. Se recomienda el vaciamiento cervical de los cinco niveles en el caso que existan metástasis cervicales previas al tratamiento. Aunque no se encuentre evidencia clínica de metástasis cervicales, se debe considerar el vaciamiento cervical electivo cuando el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos es mayor que el 20%. Después de la cirugía, recomendamos RT adyuvante

cuando el riesgo de recurrencia es mayor que el 20%; esto comprende, de forma general, a los tumores de hipofaringe en estadio clínico T2N0 y tumores de otros sitios a partir del estadio T3N0.

Nota. Aunque sin evidencia clínica de metástasis cervicales, se debe considerar el vaciamiento cervical electivo cuando el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos es mayor que el 20% [*Eur Arch Otorhinolaryngol* 249:187, 1992]. La RT adyuvante está indicada cuando el riesgo de recurrencia es mayor que el 20%, en virtud de un mejor control locorregional obtenido con el tratamiento radioterapéutico [*Head Neck Surg* 6:720, 1984]. Un extenso estudio retrospectivo que incluyó 5,297

pacientes con enfermedad N1 a N3 mostró, en un seguimiento mediano de 4,4 años, un aumento en la SG en 5 años de los pacientes que recibieron la RT postoperatoria en comparación con aquellos que fueron solamente observados (46,3 *versus* 35,2%, $P < 0,001$). Ese beneficio se extendió no sólo a los pacientes con enfermedad N2 y N3, sino también a los pacientes con enfermedad N1 ($P = 0,001$). Los pacientes con CEC de varios sitios, que incluyó la orofaringe, hipofaringe, laringe y cavidad oral, fueron beneficiados con la RT postoperatoria [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:362, 2008].

Paciente operado con márgen comprometida, > N1 o N+ con extensión extracapsular o T3

voluminoso o T4

Recomendación. Tratamiento adyuvante con QT con **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en 2 horas, en los D1, D22 y D43 (o, alternativamente, 30 mg/m² IV, en 1 hora, semanal), administrada en concomitancia con la RT.

Nota. El uso de la QT combinada con RT postoperatoria se basa en cuatro estudios aleatorizados, que incluyeron pacientes con CEC resecables en estadio III o IV [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:999, 1996; *N Engl J Med* 350:1945, 2004; *N Engl J Med* 350:1937, 2004; *J Clin Oncol* 24:*abstr* 5507, 2006]. Asimismo, un reciente metaanálisis que evaluó la función de la quimiorradioterapia postoperatoria

versus la RT aislada mostró un beneficio del tratamiento multimodal en términos de control locorregional (HR=0,59, IC de 95%: 0,47-0,75, $P < 0,00001$) y SG (HR=0,8, IC de 95%: 0,71-0,9, $P = 0,0002$)) [*Head Neck* 29:38, 2007]. En conjunto, esos datos ofrecen soporte al uso de la quimiorradioterapia adyuvante postoperatoria en los pacientes con alto riesgo de recurrencia locorregional.

Paciente con enfermedad en estadios III y IV y no candidato a la preservación del órgano con quimiorradioterapia por edad avanzada y/o comorbilidades

Recomendación. **Cetuximab**, 400 mg/m² IV, en el D1 (dosis de ataque), seguido de 250 mg/m² IV,

semanalmente, hasta el final de la RT. En caso que el **cetuximab** no esté disponible, RT aislada.

Nota. La asociación de **cetuximab** y la RT fue comparada con la RT aislada en el estudio aleatorizado que incluyó 424 pacientes con CEC de CC en estadios III y IV de todos los sitios, excepto la cavidad oral. El brazo que contuvo **cetuximab** presentó tasas de control locorregional superiores en 2 años (50 *versus* 41%, HR=0,68, IC de 95%: 0,52-0,89, *P* = 0,005), así como la SG en 3 años (55 *versus* 45%) y la supervivencia mediana (49 *versus* 29,3 meses, HR=0,74, IC de 95%: 0,57-0,97, *P* = 0,03), en relación a la RT aislada (*N Engl J Med* 354:567, 2006). La toxicidad de grados 3 y 4 de la terapia multimodal fue de apenas 34%,

comparándose favorablemente al perfil de la toxicidad de la quimiorradioterapia concomitante. Recientemente fue informado un estudio de fase II aleatorizado que proporciona soporte adicional al uso de **cetuximab** concomitante a la RT. En ese estudio, con 153 pacientes con CEC de laringe (42%) e hipofaringe (58%) en estadios II y IVa, comparando 3 ciclos de QT de inducción con **cisplatino**, **5-FU** y **docetaxel** y, en caso de respuesta parcial o completa, los pacientes fueron aleatorizados para la quimiorradioterapia con **cisplatino** o **cetuximab** concomitante con la RT. La tasa de preservación de laringe después de 3 meses de la finalización del tratamiento en el brazo de la quimiorradioterapia y **cetuximab**-RT fue de 95 y 100%, respectivamente, con mayor toxicidad observada en el

brazo del **cisplatino** [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 6010, 2009]. Consideramos, sin embargo, debido a su baja toxicidad y alta eficacia, la combinación de **cetuximab** y RT como opción sólida para los pacientes con enfermedad localmente avanzada y no candidatos al tratamiento convencional de quimiorradioterapia. La RT aislada permanece como tratamiento alternativo cuando **cetuximab** no está disponible, recordando que sus resultados son inferiores a los obtenidos con cirugía seguida de RT [*Laryngoscope* 94:1355, 1984] o de quimiorradioterapia concomitante [*N Engl J Med* 349:2091, 2003].

Consejo. El **cetuximab** está asociado a la hipomagnesemia y, consecuentemente, a eventos

cardiovasculares: por lo tanto se debe monitorear los niveles séricos del magnesio [*N Engl J Med* 354:567, 2006].

Estadios III y IVM0 (enfermedad irresecable)

Recomendación. **Cisplatino**, 75 mg/m² IV, en el D1, **5-FU**, 750 mg/m²/día, por infusión continua, del D1 al D5, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas, con soporte hematopoyético, y **ciprofloxacino** profiláctica por 3 ciclos, seguida de **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en 2 horas, en los D1, D22 y D43 (o, alternativamente, 30 mg/m² IV, en 1 hora, semanal), administrada en concomitancia con la RT 7,000 cGy, preferentemente con la técnica

de IMRT.

Nota. El uso de QT neoadyuvante basada en taxano para los pacientes con tumores irresecables se fundamenta en tres estudios con resultados similares [*N Engl J Med* 357:1695, 2007; *J Clin Oncol* 24:*abstr* 5515, 2006; *J Clin Oncol* 27: *abstr* 6009, 2009]. De éstos, el más relevante es un estudio español, aleatorizado, que incluyó 439 pacientes con CEC irresecable de CP en estadios III y IV, que comparó el brazo de control de la quimiorradioterapia con **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en los D1, D22 y D43, administrada concomitantemete a la RT *versus* 3 ciclos de QT de inducción con **cisplatino** y **5-FU** (n=156) *versus* 3 ciclos de QT de inducción con **cisplatino**, **5-FU** y **docetaxel** (n=155),

seguidos de quimiorradioterapia. Con un seguimiento mediano de 37,6 meses, el tiempo para la falla al tratamiento del brazo de la quimiorradioterapia aislada comparado a los dos brazos de la QT de inducción seguida de la quimiorradioterapia fue de 5 y 12,5 meses, respectivamente (HR=0,57, IC de 95%: 0,45-0,74, $P < 0,0001$). La tasa de control locorregional fue también superior en el brazo de la QT de inducción (61,5 *versus* 44,5%, $P = 0,002$). En relación a los brazos de la QT de inducción, el tiempo para la falla al tratamiento para los pacientes que recibieron **cisplatino** y **5-FU** o **cisplatino**, **5-FU** y **docetaxel** fue de 12,3 y 13,4 meses, respectivamente [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 6009, 2009]

Estadio IVM1 (metástasis a distancia)

Recomendación. Recomendamos QT basada en platino, preferentemente **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en el D1 (o **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1), y **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV, por infusión continua, del D1 al D4, asociada a **cetuximab**, 400 mg/m² IV, en el D1 (dosis de ataque), seguido de 250 mg/m² IV semanalmente. En los pacientes cuyo acceso al **cetuximab** es limitado, se recomienda QT aislada como terapia inicial. El tratamiento debe ser individualizado. Recomendamos poliquimioterapia (poliQT) para los pacientes sintomáticos y con buen estado general (ver esquemas a continuación).

Nota. La recomendación de la adición de **cetuximab** a la QT en pacientes en estadio IV está basada en un estudio aleatorizado, que incluyó 444 pacientes con enfermedad metastásica o recurrente, que comparó **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en el D1 (o **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D1), y **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV, por infusión continua, del D1 al D4, con o sin **cetuximab**, 400 mg/m² IV, en el D1 (dosis de ataque), seguido de 250 mg/m² IV semanalmente. El brazo que contuvo **cetuximab** presentó ventaja en términos de SG en comparación con el brazo de la QT aislada (10,1 *versus* 7,4 meses, *P* = 0,036, HR=0,80, IC de 95%: 0,64-0,99, *P* = 0,04) [*N Engl J Med* 359:1116, 2008]. Los estudios aleatorizados (realizados antes de la era del **cetuximab**) mostraron que la poliQT no muestra beneficio de SG en

relación a la monoquimioterapia, a pesar de las mayores tasas de respuesta con la poliQT [*Semin Oncol* 21:311, 1994]. Por lo tanto, la indicación de la poliQT se restringe a los pacientes sintomáticos y con buen estado general, en quienes las mayores tasas de respuesta puedan traducirse en una adecuada paliación, con una razonable tolerancia al tratamiento.

Esquemas de monoterapia

Metotrexato, 30 a 60 mg/m² IV, semanalmente (n=88, respuesta global de 10 a 25%) [*J Clin Oncol* 10:1245, 1992; *J Clin Oncol* 7:1341, 1989].

Paclitaxel, 175 mg/m² IV, cada 3 semanas (o utilizar el esquema semanal de 80 mg/m² IV) (n=21, respuesta

global del 20%) [*Eur J Cancer* 32A:901, 1996].

Gencitabina, 1,000 mg/m² IV, en 30 minutos, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas (n=41, respuesta global del 13%) [*Ann Oncol* 5:543, 1994].

Vinorelbina, 20 mg/m² IV, semanalmente (n=16, respuesta global del 6%) [*Invest New Drugs* 12:231, 1994].

Consejo. La **vinorelbina** está asociada al síndrome agudo de dolor en los sitios tumorales, y los síntomas ocurren inmediatamente luego de la infusión. El **metotrexato** está contraindicado para los pacientes con tercer espacio (como derrame pleural, ascitis y edema de extremidades)

debido al aumento excesivo de toxicidad.

Esquemas de poliquimioterapia

DCF (n=174, respuesta global del 68%, respuesta completa del 8,5%). **Docetaxel**, 75 mg/m² IV, en el D1, **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en el D1, y **5-FU**, 750 mg/m² IV, en infusión continua, del D1 al D5, repetido cada 3 semanas [*N Engl J Med* 357:1695, 2007].

TIC (n=56, respuesta global del 59%, respuesta completa del 17%). **Carboplatino**, AUC 6 IV, en el D1, **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, en infusión de 3 horas en el D1, e **ifosfamida**, 1 g/m²/día IV, en infusión de 2 horas (con **mesna**, 500 mg/m² IV, antes y 4 horas

después de la **ifosfamida**), del D1 al D3, repetido cada 3 semanas [*Cancer* 91:1316, 2001]. Esquema bien tolerado en los adultos mayores.

TIP (n=52, respuesta global del 58%, respuesta completa del 17%). **Cisplatino**, 60 mg/m², en el D1, **paclitaxel**, 175 mg/m² IV, en infusión de 3 horas en el D1, e **ifosfamida**, 1g/m²/día IV, en infusión de 2 horas (con **mesna**, 500 mg/m² IV, antes y 4 horas después de la **ifosfamida**), del D1 al D3, repetido cada 3 semanas [*J Clin Oncol* 16:1325, 1998].

TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA

Recurrencia locorregional

Recomendación. Tratar con cirugía, en caso de ser posible, y, en caso existan márgenes positivos o invasión extranodal, se sugiere el tratamiento adyuvante con reirradiación asociada al **cisplatino** en la dosis de 100 mg/m² en los D1, D22 y D43, o, preferentemente, 30 mg/m² IV semanal. En los casos seleccionados en que la cirugía no es factible, recomendamos la reirradiación conformacional hiperfraccionada en la dosis de 1,5 Gy, 2 veces/día, por 5 días, cada 2 semanas, por cuatro veces, en asociación con **cisplatino**, 15 mg/m², en combinación con **paclitaxel**, 20 mg/m², siendo ambos los agentes administrados del D1 al D5, cada 2 semanas, por 4 ciclos. Antes de iniciar el tratamiento de rescate, recomendamos la estadificación por PET-TC.

Nota. En un estudio, 130 pacientes con cáncer de CC recurrente en el área previamente irradiada y rescatados con cirugía (presentaron, en general, márgenes positivos y/o invasión extranodal) fueron aleatorizados en el postoperatorio entre observación o reirradiación con **hidroxiurea** asociada al **5-FU**. Ese estudio mostró ventaja en términos de supervivencia libre de enfermedad, favoreciendo al brazo del tratamiento multimodal postoperatorio (HR=1,68, IC de 95%: 1,13-2,5, *P* = 0,01), sin presentar beneficio de la SG. A los 2 años, la toxicidad de grados 3 ó 4 fue superior en el brazo del tratamiento adyuvante (39 *versus* 10%, *P* = 0,06) [*J Clin Oncol* 26:5518, 2008]. Recomendamos esa estrategia en pacientes de alto riesgo y que presentan condiciones clínicas adecuadas para el tratamiento

multimodal. Se debe, sin embargo, realizar una evaluación clínica criteriosa previamente al tratamiento, en conjunto con la estadificación detallada para descartar la enfermedad a distancia. El examen por PET-TC puede detectar recurrencia locorregional más precozmente que otros exámenes de imágenes, así como metástasis a distancia. En caso que ese examen esté disponible, debe considerarse, en particular, cuando se pretende realizar una estrategia locorregional de alta morbilidad [*J Clin Oncol* 18:651, 2000]. Los pacientes con tumores de pequeño volumen, con buen desempeño, con recurrencia después de 1 año desde el tratamiento radioterapéutico anterior y que no presentaron una grave toxicidad tardía de piel y mucosa, son los mejores candidatos a la reirradiación [*Hematol Oncol Clin North Am* 13:825, 1999]. La

integración de la QT con **cisplatino** y **paclitaxel** a la reirradiación con hiperfraccionamiento es otra estrategia viable y asociada a las tasas de supervivencia en 1 y 2 años más favorables que las observadas en la población de pacientes tratados exclusivamente con QT o con soporte clínico, según el estudio de fase II del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) con 105 pacientes. La rigurosa selección de pacientes es extremadamente importante, debido a que la toxicidad de esos esquemas combinados presenta tasas de muerte secundarias al tratamiento del 7% [*J Clin Oncol* 25:4800, 2007]. Además, la reirradiación está asociada a los efectos adversos graves en el 18% de los pacientes (fibrosis, trismo, fístulas) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:377, 2001]. En caso que la cirugía o la reirradiación

no sean posibles, se recomienda QT paliativa (ver esquemas anteriores).

Recurrencia a distancia

Recomendación. QT individualizada (ver *esquemas anteriores*).

Nota. La selección del esquema debe individualizarse basada en la agresividad de la enfermedad, en la necesidad de respuesta para la paliación, en el índice de desempeño y en la edad del paciente.

38 . Carcinoma de Nasofaringe

Actualizado el 07/09/09, después de ASCO 2009

Ciro E. de Souza, Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C11

ESTADIFICACIÓN AJCC, 2002

T1: tumor confinado a la nasofaringe; **T2a**: invasión de la orofaringe y/o cavidad nasal sin extensión parafaríngea (infiltración posterolateral, más allá de la fascia faringobasilar); **T2b**: extensión parafaríngea (infiltración posterolateral más allá de

la fascia faringobasilar); **T3**: invasión de estructuras óseas y/o senos paranasales; **T4**: invasión del cráneo y/o pares craneanos, fosa infratemporal, hipofaringe, órbita o espacio masticador. **N1**: ganglio(s) linfático(s) unilateral(es) o en la línea media ≤ 6 cm, sobre de la fosa supraclavicular; **N2**: ganglios linfáticos bilaterales ≤ 6 cm, sobre la fosa supraclavicular; **N3**: ganglio(s) linfático(s) > 6 cm (**N3a**) o extensión para la fosa supraclavicular (**N3b**). **M1**: metástasis a distancia.

Clasificación (TNM)

I- T1N0M0; **IIA**: T2aN0M0; **IIB**: T1-2N1M0 ou T2bN0M0; **III**: T1-2N2M0 ou T3N0-2M0; **IVA**: T4N0-2M0; **IVB**: qqTN3M0; **IVC**: qqTqqNM1.

Nota. De acuerdo con la propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores de nasofaringe pueden clasificarse histológicamente en: carcinoma espinocelular queratinizante (**tipo 1**); carcinoma no queratinizante bien diferenciado (**tipo 2**); carcinoma no queratinizante poco diferenciado (**tipo 3**) y carcinoma de células basaloides, cuyo comportamiento es agresivo y el pronóstico malo.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Evaluación con tomografía computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM) cervical, TC del tórax, hemograma, pruebas de función hepática y renal y nasofibrolaringoscopía. En los

pacientes con alto riesgo de recurrencia (por ejemplo, T3, T4 y/o N2 y N3), recomendamos, de estar disponible, la estadificación con tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC).

Nota. Además de los exámenes invasivos y de imágenes para evaluar la extensión de la enfermedad locorregional [*J Comput Assist Tomogr* 23:984, 1999], consideramos importante realizar TC del tórax, en virtud del riesgo de metástasis torácicas al momento del diagnóstico [*ARJ Am J Roentgenol* 160:241, 1993], en particular si el examen por PET-TC no esté disponible. Un estudio que incluyó 202 pacientes con carcinoma de nasofaringe localmente avanzado, la mayoría del tipo 3, mostró superioridad

del examen por PET-TC en la estadificación de la metástasis óseas en comparación a la gammagrafía ósea (70 *versus* 37%, *P* = 0,006) [*J Clin Oncol* 24:599, 2006]. Como la PET-TC propicia la estadificación del cuerpo entero, las TCs del tórax, abdomen y pelvis se tornan dispensables.

TRATAMIENTO INICIAL

Estadios I y II

Recomendación. Radioterapia (RT), preferentemente con intensidad modulada (IMRT), en la dosis total de 7,000 cGy en fracciones diarias dirigidas al sitio primario. Las dosis dirigidas a las regiones cervicales bilaterales varían de acuerdo con la presencia o ausencia del

comprometimiento ganglionar, esto es, ganglio linfático negativo, 5,000 cGy; ganglio linfático positivo, 6,500 a 7,000 cGy. Para los pacientes en estadio IIB, considerar el tratamiento concomitante de quimioterapia (QT) y RT como está descrito para los estadios III y IV (ver a continuación).

Nota. A diferencia de otros sitios de la región de la cabeza y cuello, la cirugía, en los tumores de nasofaringe, no se realiza rutinariamente debido a la dificultad en obtener márgenes quirúrgicas libres, por la complejidad del acceso, por la morbilidad estética y funcional, y por las tasas elevadas de cura alcanzadas con la RT. Las tasas de control locorregional en 5 años con RT aislada en los estadios más precoces varían del 85 al 90%. Entre las técnicas

de RT, recomendamos la IMRT, basada en los resultados de dos pequeños estudios aleatorizados que mostraron una eficacia similar en relación a la RT conformacional y menor efecto perjudicial sobre la función salivar. El primer estudio aleatorizado (n=60) tuvo como objetivo primario la evaluación de la tasa de xerostomía y comparó la RT aislada 2-D en la dosis de 66 Gy *versus* RT con IMRT en igual dosis. Aunque con un número limitado de pacientes, ese estudio mostró que el brazo que recibió la IMRT presentó menores tasas de xerostomía grado ≥ 2 en 1año (39,3 *versus* 82,1%, *P* = 0,001) [*J Clin Oncol* 25:4873, 2007]. El segundo estudio de fase III incluyó 82 pacientes con carcinoma de nasofaringe (particularmente tipo 3) y comparó la IMRT *versus* RT convencional. Similarmente al anterior, en ese estudio

las tasas del flujo salivar parotídeo estimulado y total de los pacientes tratados con IMRT, a los 12 meses, fueron superiores en comparación a las de los pacientes tratados con RT convencional [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 6036, 2007]. Además de la disminución de la incidencia de xerostomía, un reciente estudio que incluyó 203 pacientes mostró que la IMRT es superior a la RT conformacional en relación a la calidad de vida global, gusto, olfato y estado general [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:356, 20081]. Los estudios preliminares muestran que los pacientes en estadio II con tumor voluminoso pueden beneficiarse del tratamiento con quimiorradioterapia al igual que el administrado a los pacientes en estadios III y IV [*J Clin Oncol* 18:2040, 2000].

Consejo. No debe realizarse biopsia del sitio primario antes de 10 semanas después de la finalización del tratamiento, debido a que muchos pacientes aún con tumor residual en ese período pueden presentar una respuesta patológica completa luego de algunas semanas [*Cancer* 85:1446, 1999].

Estadios III y IV

Recomendación.
Quimiorradioterapia concomitante con IMRT para los pacientes con riesgo moderado de metástasis (T3 y/o N1). Iniciar QT con **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en 2 horas, en los D1, D22 y D43, o alternativamente **cisplatino**, 40 mg/m² IV, en 2 horas, semanalmente, combinada con IMRT en la dosis de

7,000 cGy en fracciones diarias de 180 a 200 cGy. En los pacientes con enfermedad voluminosa por el tumor primario y/o comprometimiento ganglionar (T4 y/o N2-3) con riesgo elevado de metástasis a distancia, recomendamos QT sistémica de inducción (en vez de adyuvancia) seguida de quimiorradioterapia (como fue descrito anteriormente). Recomendamos como esquema de inducción la combinación de **cisplatino**, 75 mg/m² IV, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, ambos en el D1 y repetidos cada 3 semanas por 2 a 3 ciclos.

Nota. El estudio clásico informado por Al-Sarraf *et al*. comparó la combinación de QT con RT, seguida de QT adyuvante *versus* RT aislada [*J Clin*

Oncol 16:1310, 1998], y representó el "patrón oro" del tratamiento hasta pocos años atrás. En ese estudio de fase III (*Intergroup* 0099), 193 pacientes fueron aleatorizados para **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en los D1, D22 y D43, durante la RT, seguida de QT adyuvante con **cisplatino**, 80 mg/m² IV, en el D1, y **5-FU**, 1,000 mg/m² IV IC, del D1 al D4, cada 4 semanas, por 3 ciclos, *versus* RT aislada; el estudio mostró un aumento de la supervivencia libre de progresión en 3 años, de 24 para 69% (HR=4,34, IC de 95%: 2,47-7,69, $P < 0,001$), y de la supervivencia global (SG), de 47 para 78% (HR=2,5, IC de 95%: 1,29-4,84, $P = 0,005$) [*J Clin Oncol* 16:1310, 1998]. Sin embargo, sólo un pequeño número de pacientes logró recibir los 3 ciclos de QT adyuvante debido a la toxicidad asociada a la quimiorradioterapia, lo que perjudicó la

administración de los agentes propuestos en términos de dosis e intervalos programados. Dos estudios aleatorizados, uno en la población occidental y otro en la oriental, evaluaron el papel de la QT y RT concomitantes en comparación a la RT aislada sin QT adyuvante. Ambos estudios revelaron ventajas del tratamiento multimodal en términos de SG, cuestionando la verdadera función de la QT adyuvante luego de finalizado el tratamiento quimiorradioterapéutico. El primer estudio aleatorizado con 284 pacientes con cáncer localmente avanzado de nasofaringe comparó la RT aislada *versus* RT asociada al **cisplatino**, 20 mg/m²/día IV, combinado a **5-FU**, 400 mg/m²/día IV, ambos en infusión continua, por 4 días, en las semanas 1 y 5 de la RT. El brazo de la terapia combinada presentó un

aumento de la SG en 5 años, al compararlo con el brazo de RT aislada (54,2 *versus* 72,3%, *P* = 0,0022) [*J Clin Oncol* 21:631, 2003]. Esos resultados fueron confirmados por un segundo estudio aleatorizado con un diseño similar, pero en una población oriental (representado por el tipo histológico no queratinizante) [*J Clin Oncol* 23:6730, 2005]. Un metaanálisis que incluyó ocho estudios con 1,753 pacientes mostró que el beneficio absoluto de la adición de la QT a la RT es del orden del 6%. Ese beneficio solamente fue observado con la adición concomitante de la QT a la RT (HR=0,82, IC de 95%: 0,71-0,94; *P* = 0,006) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:47, 2006]. Un segundo metaanálisis, sólo con pacientes de área endémica (n=1,483), también mostró un beneficio de la quimiorradioterapia sobre la RT aislada

en términos de SG (HR=0,72; IC de 95%: 0,59-0,87) [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 6032, 2008]. En relación a la dosis de **cisplatino**, un estudio aleatorizado mostró que la dosis semanal concomitante a la RT también es eficaz (HR=0,71; IC de 95%: 0,5-1, *P* = 0,049) y puede utilizarse aunque no exista una comparación directa con el **cisplatino** administrado cada 3 semanas *versus* semanalmente [*J Natl Cancer Inst* 97:536, 2005]. La función de la QT de inducción es aún controvertida. Un análisis combinado de dos trabajos aleatorizados y de poblaciones similares totalizando 784 pacientes mostró un mejor control local y menor mortalidad específica por cáncer en los pacientes tratados con QT de inducción. La supervivencia libre de enfermedad en 5 años fue de 50,9 *versus* 42,7% (*P* = 0,14), y la supervivencia específica

por cáncer de 63,5 *versus* 58,1% (*P* = 0,014) [*J Clin Oncol* 23:1118, 2005]. Recientemente, un pequeño estudio aleatorizado con 65 pacientes comparó la QT de inducción conteniendo **cisplatino** y **docetaxel** por 2 ciclos seguida por RT concomitante al **cisplatino**, 40 mg/m² IV, semanalmente, *versus* quimiorradioterapia aislada. El brazo con QT de inducción resultó en un significativo aumento de la SG en 3 años (94,1 *versus* 67,7%; HR=0,24, IC de 95%: 0,078-0,74; *P* = 0,012). La toxicidad en ese brazo fue manejable, sin necesidad de postergar el inicio de la RT y sin comprometer la intensidad de la dosis de **cisplatino** durante la RT [*J Clin Oncol* 27:242, 2008]. Basado en esos datos, recomendamos en pacientes con una elevada posibilidad de metástasis a distancia (T4 y/o N ≤

2), QT de inducción (en reemplazo de la adyuvante) seguida de quimiorradioterapia basada en **cisplatino**.

SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO INICIAL

Recomendación. Realizar nasofibroscopía y exámenes de imágenes, preferentemente RNM de rostro y cuello además del examen por PET-TC, 3 meses luego de la finalización del tratamiento. Repetir la nasofibroscopía periódicamente y el TSH para monitorear la función tiroidea.

Nota . La combinación de RNM y PET-TC mostró mayor eficacia para la

detección de la lesión residual y recurrencia [*Radiology* 249:203, 2008]. El examen por PET-TC no debe realizarse antes de 3 meses de la finalización de la RT debido a la mayor ocurrencia de resultados falsos positivos. No existe una directriz estándar sobre la periodicidad de la nasofibroscopía, sin embargo, recomendamos que se realice cada 3 meses en los 2 primeros años, cada 4 ó 6 meses en los dos años siguientes y anualmente a partir del quinto año de seguimiento.

TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA

Enfermedad a distancia

Recomendación. QT paliativa basada en **cisplatino**. No existe directriz estándar en relación a la combinación más eficaz. Sugerimos uno de los dos esquemas: **BEC – cisplatino**, 100 mg/m² IV, en 120 minutos, en el D1, **epirubicina**, 80 mg/m²/día IV, en el D1, y **bleomicina**, 15 mg IV en *bolus*, en el D1, y 16 mg/m² IV, en infusión continua, del D1 al D5, repetir cada 4 semanas (últimos 3 ciclos sin **bleomicina**); **PBF – cisplatino**, 100 mg/m² IV, en 120 minutos, en el D1, **5-FU**, 650 mg/m²/día IV, en infusión continua, del D1 al D5, y **bleomicina**, 15 mg IV en *bolus*, en el D1, y 16 mg/m² IV en infusión continua, del D1 al D5, repetir cada 4 semanas. En los pacientes que no pueden recibir **cisplatino**, recomendamos la combinación de **carboplatino**, AUC 5

IV, en el D1, **gencitabina**, 1,000 mg/m², y **paclitaxel**, 70 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas.

Nota. Las tasas de respuesta parcial y completa para **BEC** son del 25% [*J Clin Oncol* 18:1324, 2000]; el **PBF** es asociado a tasas de respuestas parciales del 59% y completas del 20% [*J Clin Oncol* 9:1675, 1991]. Las remisiones prolongadas del orden del 10 al 15% son descritas con poliquimioterapia que contienen **cisplatino**, tales como los esquemas **BEC** y **PBF** [*J Clin Oncol* 18:1324, 2000]. En el caso que no se tolere el **cisplatino**, los esquemas alternativos incluyen **carboplatino**, **gencitabina** y **paclitaxel** (respuesta global del 78%); **carboplatino** y **paclitaxel** (respuesta global del 59%) [*Eur J Cancer* 34:2027,

1998]; y **carboplatino**, 300 mg/m², en el D1, y **5-FU**, 1,000 mg/m²/día IV, en infusión continua, del D1 al D3, administrado cada 3 semanas (respuesta global del 38%) [*Cancer Chemother Pharmaco*l 38:466, 1996].

Enfermedad locorregional exclusiva

Recomendación. Realizar la PET-TC antes de iniciar el tratamiento para evaluar mejor la extensión de la enfermedad. El rescate quirúrgico, seguido de RT y QT adyuvante, puede ser una opción de tratamiento en los casos seleccionados con criterios de resecabilidad, enfermedad de bajo volumen, en el cual sea posible obtener márgenes quirúrgicos libres. En los casos de enfermedad

irresecable o en aquellas en que la cirugía sea contraindicada, recomendamos reirradiación con propósito de cura. En los pacientes con buen estado general y sin restricciones clínicas, recomendamos iniciar con QT sistémica de inducción con **cisplatino**, 75 mg/m² IV, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, ambos en el D1, y repetir, cada 3 semanas, por 2 a 3 ciclos, seguida de reirradiación con **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en 2 horas, en los D1, D22 y D43 (o alternativamente con **cisplatino**, 40 mg/m² IV, en 2 horas, semanalmente).

Nota. Es de extrema importancia, ante la sospecha de una recurrencia, utilizar las mejores herramientas diagnósticas para excluir la enfermedad a distancia y definir mejor la extensión

de la recurrencia locorregional. Un metaanálisis que incluyó 21 artículos evaluó la función de la PET-TC en comparación con la TC o RNM en el diagnóstico de la recurrencia. La sensibilidad del examen por PET-TC fue superior a la de TC y al de la RNM (95 *versus* 76 *versus* 78%, *P* = < 0,001), así como la especificidad (90 *versus* 50 *versus* 76%, *P* < 0,001) [*Radiother Oncol* 85.327, 2007]. En los casos seleccionados de recurrencia locorregional, el tratamiento con reirradiación externa juntamente con la braquiterapia está asociado a tasas de control locorregional y supervivencia en 5 años del 23 y 16%, respectivamente. El pronóstico está directamente relacionado a la extensión de la recurrencia local. Las tasas de control locorregional en 5 años son del 35, 28 y 11%, en los estadios T1, T2 y T3,

respectivamente (*P* < 0,001). La reirradiación, principalmente si está combinada con la RT externa juntamente con la braquiterapia, está asociada a tasas de complicación tardía del orden del 26% (trismo, ototoxicidad, neuropatía de pares craneanos) [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:43, 1997]. Debido a las tasas insatisfactorias del control locorregional y de la supervivencia, se sugiere considerar, principalmente en las recurrencias localmente avanzadas, la administración de QT concomitante a la RT, con o sin la QT de inducción. En esos casos, la utilización de la QT de inducción se basa en el elevado riesgo de metástasis a distancia. Los pequeños estudios de fase II que utilizan esa táctica seguida de reirradiación mostraron resultados promisorios en términos de SG [*Am J*

Clin Oncol 28:464, 2005]. Recomendamos la estrategia de inducción a la combinación de **cisplatino** y **docetaxel**, la cual mostró utilidad en la enfermedad localmente avanzada [*J Clin Oncol* 27:242, 2008]. En el caso que no sea posible reirradiar, recomendamos el uso exclusivo de la QT (ver *esquemas anteriores*).

39 . Glándula Salivar

Actualizado el 15/08/09, después de ASCO 2009

Fernando C. Maluf, Antonio C. Buzaid y Fernando Sabino

C07 - C08

Estadificación (AJCC 2002)

T1: ≤ 2 cm, sin extensión extraparenquimatosa; **T2**: > 2 cm y ≤ 4 cm, sin extensión extraparenquimatosa; **T3**: > 4 cm y/o invasión extraparenquimatosa; **T4a**: invasión de piel, mandíbula, conducto auditivo y/o nervio facial; **T4b**: invasión de la base

del cráneo y/o placas pterigoideas y/o comprometimiento de la carótida. **N1**: ganglio linfático ipsilateral ≤ 3 cm; **N2**: ganglio linfático ipsilateral > 3 cm y ≤ 6 cm (**N2a**) o múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales ≤ 6 cm (**N2b**), o ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales ≤ 6 cm (**N2c**); **N3**: ganglio(s) linfático(s) > 6 cm. **M1**: metástasis a distancia.

Clasificación (TNM)

I: T1N0M0; **II**: T2N0M0; **III**: T3N0M0 o T1-3N1M0; **IVA**: T4aN0-1M0 o T1-4aN2M0; **IVB**: T4bqqNM0 o qqTN3M0; **IVC**: qqTqqNM1.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Tomografía

computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM) cervical (principalmente en tumores localmente avanzados) y rayos X del tórax (valor cuestionable). En los pacientes con tumores de alto grado, la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) puede ser útil en la estadificación.

Nota. No existe una directriz estándar. En relación al valor del examen por PET-TC, un estudio que incluyó a 34 pacientes comparó la TC *versus* PET-TC en términos de estadificación y mostró que el examen por PET-TC tiene una mayor sensibilidad en relación a la detección de metástasis para ganglios linfáticos cervicales (80,5 *versus* 56,1%, $P < 0,05$). Adicionalmente, se encontró

enfermedad a distancia en 2 pacientes [*J Nucl Med* 48:240, 2007].

Tratamiento

Estadios I y II

Recomendación. Resección del tumor con márgenes libres. Considerar radioterapia (RT) postoperatoria en los tumores precoces de riesgo alto (márgenes positivos, invasión perineural y/o comprometimiento de lóbulos profundos).

Nota. La supervivencia en 10 años obtenida con cirugía en estadios I y II es de 90% y 65%, respectivamente. Las tasas de supervivencia presentan

correlación con el grado del tumor. Aparentemente no existe diferencia de acuerdo con el sitio de origen (glándula parótida, glándula submandibular y glándulas salivares menores), así como con el tipo histológico (carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide cístico y adenocarcinoma) [*Head Neck Surg* 8:77, 1986]. Considerar RT postoperatoria en los tumores precoces de riesgo alto (márgenes positivas o que afectan los lóbulos profundos) [*Cancer* 40:2882, 1977]. Un estudio con 63 pacientes, la mayoría (62%) con invasión perineural presente, mostró beneficios en términos del control local (75 *versus* 49%) a favor de la RT postoperatoria [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:138, 2007]

Estadios III y IV (resecables)

Recomendación. Cirugía, considerando la resección del tumor primario y la disección ganglionar, seguida de RT postoperatoria si los márgenes son negativos, o quimioterapia (QT) con **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en 2 horas, en los D1, D22 y D43 (o alternativamente, 30 mg/m² IV, en 1 hora, semanal), administrada concomitantemente a la RT si los márgenes son positivos o exiguos.

Nota. Considerar RT postoperatoria en los tumores de alto grado, tumores localmente avanzados y en pacientes con comprometimiento ganglionar [*Otolaryngol Head Neck Surg* 136:783, 2007] por el probable beneficio en términos de control locorregional y supervivencia [*Int J Radiat Oncol Biol*

Phys 15:613, 1988]. En relación a la función de la quimiorradioterapia en los tumores de la glándula salivar, la literatura es muy escasa y se basa solamente en pequeñas series. Un estudio retrospectivo evaluó en 24 pacientes con enfermedad en estadio III y IV (83% con márgenes positivos o exiguos) la función de la QT basada en platino con RT luego de la cirugía. La supervivencia en 3 años de los pacientes tratados con RT y QT fue del 83 *versus* 44% de los pacientes tratados con RT aislada (P = 0,05) [*Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:687, 2009]. Un estudio retrospectivo que incluyó 207 pacientes identificó, en el análisis multivariante, factores de riesgo asociados a la recurrencia locorregional, tales como comprometimiento ganglionar, alto grado histológico, márgenes positivos y

enfermedad en estadio patológico T3 y T4 [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:982, 2007]. Otro estudio retrospectivo con 251 pacientes mostró que la disección ganglionar reduce la recurrencia ganglionar en 10 años del 26 para 0%, en comparación con solamente la resección del sitio primario (*P* = 0,0001). Ésta debe ser recomendada para los pacientes con tumores de alto grado, localmente avanzados, o para pacientes con ganglios linfáticos clínicamente comprometidos [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:988, 2007].

Estadio IVM0 (irresecable)

Recomendación. RT en dosis de 6,000 a 6,500 cGy, administradas en fracciones diarias durante 6 a 7 semanas. En los pacientes jóvenes y

sin comorbilidades, recomendamos el uso concomitante de la QT con platino.

Nota. El valor terapéutico de integrar QT a la RT es incierto, debido a la escasez de estudios que evalúan esta cuestión, sin embargo, recomendamos esta estrategia, en analogía a los otros tumores de cabeza y cuello, en los pacientes con buen índice de desempeño. Una pequeña serie que incluyó 17 pacientes con enfermedad localmente avanzada informó tasas de respuesta global del 76% y respuesta patológica completa del 24% obtenidas con el esquema de RT administrada de forma concomitante al **cisplatino**, **ciclofosfamida** y **pirarrubicina** [*Acta Otolaryngol* 126:1309, 2006].

Estadio IVM1

Recomendación. QT paliativa. No existe directriz estándar respecto a la combinación más eficaz debido a la ausencia de estudios con un número representativo de pacientes. Para los pacientes con carcinoma adenoide cístico recomendamos **cisplatino**, 80 mg/m² IV, en 120 minutos, en el D1, y **vinorelbina**, 25 mg/m² IV, en los D1 y D8, repetida cada 3 semanas, y para los pacientes con carcinoma mucoepidermoide o adenocarcinoma, recomendamos la combinación de **ciclofosfamida**, 500 mg/m² IV, **doxorubicina**, 50 mg/m² IV, y **cisplatino**, 50 mg/m² IV, en el D1, repetida cada 3 semanas, o **carboplatino**, AUC 5 IV, y **paclitaxel** , 175 mg/m² IV, en 3 horas, ambos en

el D1, cada 3 semanas.

Nota. En una pequeña serie que incluyó varios tipos histológicos de cáncer de la glándula salivar, la combinación de **cisplatino** y **vinorelbina** resultó en dos respuestas completas y dos parciales en 9 pacientes con carcinoma adenoide cístico [*Cancer* 91:541, 2001]. Un compilado de 5 estudios, que incluyó 43 pacientes con carcinoma adenoide cístico tratados con **ciclofosfamida**, **doxorubicina** y **cisplatino** (± **5-fluorouracil**), informó una tasa de respuesta del 28% [*Otolaryngol Head Neck Surg* 95:165, 1986; *Ann Oncol* 7:640, 1996; *Cancer* 60:2869, 1987; *Cancer* 62:2313, 1988; *Med Pediatr Oncol* 16:197, 1988; *J Clin Oncol* 8:1056, 1990; *Cancer* 47:645, 1981]. En

esa misma revisión, las tasas de respuestas para los pacientes con carcinomas mucoepidermoides (n=6) y adenocarcinomas (n=37) fueron de 83 y 62%, respectivamente. La combinación de **carboplatino** y **paclitaxel** fue evaluada en 14 pacientes con tumores recurrentes de la glándula salivar, observándose dos respuestas parciales [*Anticancer Res* 20:3781, 2000]. El **paclitaxel** fue asociado a tasas de respuestas del 21 y 29% en 14 y 17 pacientes con diagnóstico de carcinoma mucoepidermoide y de adenocarcinoma metastásico, respectivamente. Por otro lado, no hubo respuesta en los 14 pacientes con carcinoma adenoide cístico metastásico [*Head Neck* 28:197, 2006].

Consejo. Los pacientes con carcinoma adenoide cístico metastásico son altamente refractarios a la QT, por eso sugerimos solamente seguimiento cuando éstos son asintomáticos, principalmente si las metástasis son exclusivamente pulmonares, ya que la progresión es, por lo general, de naturaleza indolente [*Am J Surg* 174:495, 1997].

Carcinoma de Sitio Primario Desconocido

40 . Carcinoma de Sitio Primario Desconocido

Actualizado el 01/09/09, después de ASCO 2009

Daniela Freitas, Antonio C. Buzaid y Drauzio Varella

C80

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. La evaluación inicial debe incluir una historia clínica y examen físico completos (incluyendo examen ginecológico y evaluación de la próstata), hemograma, perfil bioquímico, tomografía computarizada (TC) del

tórax y abdomen (incluir pelvis para mujeres) y, de estar disponible, tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC). Otros exámenes, como endoscopía y mapeo óseo, sólo deben realizarse de forma direccionada, a partir de la sospecha clínica de un sitio primario identificable. Entre los marcadores tumorales, sólo la alfafetoproteína (AFP), gonadotrofina coriónica humana (beta-HCG) y antígeno prostático específico (PSA) conducirán a cambios de conducta, sin embargo, la solicitud de esos exámenes solamente está indicada cuando la presentación clínicopatológica presenta tumores de células germinales o de próstata, respectivamente.

Nota. La mayoría de los grupos que estudian sistemáticamente a los pacientes con carcinoma de sitio primario desconocido recomiendan una evaluación inicial básica, seguida de exámenes específicos solamente en casos seleccionados [*N Engl J Med* 329:257, 1993; *J Clin Oncol* 13:2094, 1995]. En centros de referencia, hasta el 20% de los pacientes derivados para evaluación de un tumor de sitio primario desconocido reciben el diagnóstico de carcinoma de órgano primario identificado o de sarcoma, melanoma o linfoma [*J Clin Oncol* 13:2094, 1995]. En la mayoría de los casos restantes, el sitio primario no es identificado, y los tumores son de linaje epitelial, siendo denominados carcinomas de sitio primario desconocido. Por definición, esos pacientes presentan enfermedad

metastásica, ya sea en ganglios linfáticos presumiblemente regionales, o en sitios que se suponen distantes del sitio primario [*J Clin Oncol* 12:1272, 1994]. La función del examen por PET-TC está bien establecida en los pacientes que se presentan con metástasis cervicales (ver ítem *Carcinoma Epidermoide Metastásico para Ganglios Linfáticos Cervicales*). Aunque exista alguna controversia sobre su función en los pacientes con metástasis extracervicales, los resultados de un reciente metaanálisis que incluyó 221 pacientes, mostraron que el examen por PET-TC puede ayudar en la identificación del tumor primario en el 41% de los casos, detectar otros sitios de metástasis en el 37% de los pacientes y alterar el manejo clínico en el 34,7% [*Cancer* 109:292, 2007]. Con relación a la

ubicación del sitio primario, permanece dudoso el impacto en la supervivencia de la mayoría de los pacientes con adenocarcinoma sin características especiales.

CONSIDERACIONES SOBRE LA PATOLOGÍA

El examen anatomopatológico es importantísimo e incluye, además de la hematoxilina/eosina, la inmunohistoquímica (IHQ). En casos seleccionados, pueden ayudar la citogenética y la microscopía electrónica. Desde el punto de vista histológico, aproximadamente el 60% de los casos de carcinoma de sitio primario desconocido son clasificados como adenocarcinomas moderados o bien diferenciados, el 30% como

adenocarcinomas poco diferenciados o carcinomas indiferenciados, el 5% como carcinomas epidermoides y aproximadamente el 3% como carcinomas neuroendocrinos. La IHQ es muy importante para identificar el sitio primario y principalmente para descartar la posibilidad de tumores de mejor pronóstico, como linfomas y tumores de células germinales. Ante la duda, se debe solicitar revisión de la lámina o estudios anatomapatológicos complementarios. En las autopsias, aproximadamente del 40 al 50% de los casos de tumores primarios se originan en los pulmones, páncreas y vías biliares [*Semin Oncol* 4:53, 1977; *Tumori* 79:321, 1993].

TRATAMIENTO

Adenocarcinoma sin características especiales

Descripción. Los pacientes con adenocarcinoma que no presentan características clínicopatológicas bien definidas representan aproximadamente el 60% de los casos. Los tumores presentan, en general, una diferenciación buena o moderada. Se presume que la mayoría de esos pacientes presentan tumores originados en los pulmones, páncreas y vías biliares.

Recomendación. Actualmente, recomendamos uno de los siguientes regímenes: **paclitaxel**, 200 mg/m², durante 1 hora, en el D1, y **carboplatino**, AUC 6, en el D1, con o sin **etopósido** oral, 50 mg,

alternando con 100 mg/día, del D1 al D10, cada 3 semanas (con **G-CSF**, 300 mg/día, del D5 al D12); o **gencitabina**, 1,250 mg/m², en los D1 y D8, y **cisplatino**, 100 mg/m², en el D1, cada 3 semanas; o **docetaxel**, 65 mg/m2, en el D1, y **carboplatino**, AUC 6, en el D1, cada 3 semanas; o **gencitabina**, 1,000 mg/m2, e **irinotecán**, 100 mg/m², ambos IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas.

Nota. El tratamiento de esos pacientes es paliativo. En los casos en que sólo se identifique un sitio de metástasis, la cirugía o radioterapia (RT) pueden ser las modalidades seleccionadas. En los casos en que exista una enfermedad diseminada, debe considerarse, para los pacientes con buena condición clínica, el

tratamiento sistémico con quimioterapia (QT). No existe un régimen quimioterapéutico claramente superior para los pacientes con adenocarcinoma de sitio primario desconocido sin características especiales. La comparación entre los resultados de los diversos estudios es complicada debido a la heterogeneidad de los casos incluidos y a la escasez de estudios de fase III. A pesar de esas limitaciones, los regimenes de **paclitaxel/carboplatino** y **gencitabina/cisplatino** presentan una toxicidad aceptable y una actividad razonable en esos pacientes. Esas combinaciones produjeron tasas de respuesta entre 39 y 55%, y una supervivencia global (SG) de 8 a 13 meses meses [*J Clin Oncol* 15:2385, 1997; *J Clin Oncol* 18:3101, 2000; *J Clin Oncol* 21:3479, 2003]. Un estudio de

fase II aleatorizado que comparó **gencitabina** y **cisplatino** *versus* **irinotecán** y **cisplatino** [*J Clin Onco*l 21:3479, 2003] mostró una actividad similar entre los esquemas. Otras opciones aceptables son **docetaxel**, 65 mg/m², y **carboplatino**, AUC 6, ambos en el D1, cada 3 semanas (respuesta global del 22% en 40 pacientes) [*Ann Oncol* 11:211, 2000]; y **gencitabina**, 1000 mg/m², en los D1 y D8, y **carboplatino**, AUC 5, en el D8, cada 3 semanas (respuesta global del 30,5% en 46 pacientes) [*Br J Cancer* 95:1309, 2006]. Un régimen no basado en platino con **gencitabina**, 1,000 mg/m², en los D1 y D8, y **docetaxel**, 75 mg/m², en el D8, cada 3 semanas, también mostró un perfil de toxicidad aceptable y una tasa de respuesta similar a los regímenes con platino (respuesta global del 40% en 35 pacientes y SG de 10

meses) [*Cancer* 100:1257, 2004]. La combinación de tres medicamentos, **carboplatino**, **paclitaxel** y **etopósido** , se mostró más promisoria, con tasas de respuesta global del 48% y más del 10% de respuesta completa, sin embargo, la mediana de la SG fue de 11 meses, similar a los otros estudios [*Cancer* 89:2655, 2000]. Un estudio aleatorizado de fase III con 198 pacientes comparó la combinación de **carboplatino**, **paclitaxel** y **etopósido** *versus* **gencitabina** e **irinotecán** por 4 a 6 ciclos seguidos de **gefitinib** hasta la progresión de la enfermedad y mostró tasas de respuesta (del orden del 20%) y SG (del orden de 8 meses) equivalentes con los dos esquemas, pero con un mejor perfil de toxicidad para la **gencitabina** e **irinotecán** [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4631, 2009]. La comparación entre otra combinación

triple, que incluyó **cisplatino** (35 mg/m²), **gencitabina** (1,000 mg/m²) y **vinorelbina** (25 mg/m²), aplicadas en los D1 y D8, cada 21 días, fue ligeramente superior a una combinación similar, que sustituyó la **vinorelbina** por el **paclitaxel** (70 mg/m²), presentando una SG, en este grupo, de 13,6 *versus* 9,6 meses [*Cancer* 107:2898, 2006]. La utilización de los esquemas con la combinación de tres medicamentos debe reservarse para los pacientes con buen índice de desempeño. El uso de anticuerpos monoclonales es cada vez más explorado en el tratamiento del adenocarcinoma del sitio primario desconocido. En la primera línea, fueron evaluados el **bevacizumab**, 15 mg/kg, en el D1, y **erlotinib**, 150 mg/día, en combinación con **carboplatino**, AUC 6, en el D1, y **paclitaxel**, 175 mg/m², en

el D1, cada 21 días. Luego de 2 ciclos iniciales, los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad continuaron con más de 2 ciclos para, posteriormente, iniciar el mantenimiento con **bevacizumab** y **erlotinib** hasta la progresión. La SG y la supervivencia libre de progresión en los pacientes evaluados fueron de 7 y 11,3 meses, respectivamente. La toxicidad registrada presentó niveles aceptables [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 4607, 2008]. Los estudios de tratamiento de segunda línea son escasos. Un estudio mostró que la combinación de **gencitabina**, 1,000 mg/m², en los D1 y D8, e **irinotecán**, 100 mg/m², en los D1 y D8, puede ser útil en algunos casos, produciendo una respuesta objetiva en 4 de 40 pacientes (10%) [*Cancer* 104:1992, 2005]. En segunda o tercera línea, la combinación de **bevacizumab**

y **erlotinib** produjeron respuestas objetivas en el 10% de los 47 pacientes tratados por más de 8 semanas [*J Clin Oncol* 25:1747, 2007].

Consejo. Los pacientes con bajo desempeño obtienen poco beneficio de la QT y, en ese subgrupo, tal vez sean más adecuadas las medidas de soporte.

Carcinomas y adenocarcinomas poco diferenciados e indiferenciados

Descripción. En estos pacientes, es fundamental que se excluya, por medio de las características clínicas y anatomopatológicas, la posibilidad de

tumores de células germinales extragonadales. Es decir, los pacientes jóvenes (de 20 a 40 años), del sexo masculino, con enfermedad predominantemente ganglionar (principalmente en el retroperitoneo y/o en el mediastino) o con una elevación de la AFP y/o beta-HCG deben tratarse, como se muestra a continuación, en el ítem *Síndrome del Tumor de Células Germinales Extragonadal*. Los estudios citogenéticos o moleculares (por ejemplo, hibridación fluorescente *in situ* - FISH) pueden, en ese grupo de pacientes, identificar aquellos con anomalías del cromosoma 12. Esas anomalías, características de los tumores de células germinales, están asociadas a las mejores tasas de respuesta a los esquemas de QT con **cisplatino** [*J Clin Oncol* 13:274, 1995]. En los casos de linfoma, melanoma y

sarcoma, son generalmente diagnosticados por IHQ y deben tratarse siguiendo los mismos principios utilizados para los tumores del sitio primario conocido.

Recomendación. Los pacientes que no presentan características de buen pronóstico deben tratarse de la misma manera que los pacientes con adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados, de acuerdo a lo discutido anteriormente.

Nota. En el caso específico de los regímenes basados en **paclitaxel** y **carboplatino**, se informaron tasas de respuesta similares en los pacientes con tumores más o menos diferenciados [*J Clin Oncol* 15:2385, 1997; *J Clin Oncol* 18:3101, 2000].

Consejo. En los casos de duda respecto a la presencia de tumores de células germinales, sugerimos que los pacientes clasificados en esta categoría y con buena condición clínica sean tratados con regímenes que contengan **cisplatino** (ver a *continuación*).

Síndrome del Tumor de Células Germinales Extragonadal

Descripción. Existe un subgrupo de pacientes con carcinomas de sitio primario desconocido que se sobrepone al denominado Síndrome del Tumor de Células Germinales Extragonadal [*Ann Intern Med* 94:181, 1981]. Esos pacientes, en general hombres con edad próxima a los 40 años, con enfermedad predominantemente en la

línea media (mediastino y/o retroperitoneo), niveles séricos elevados de AFP y/o beta-HCG y alteraciones citogenéticas del cromosoma 12, presentan tumores habitualmente sensibles a regímenes que incluyen **cisplatino** [*Ann Intern Med* 104:547, 1986].

Recomendación. Los pacientes con características clínicas del Síndrome del Tumor de Células Germinales Extragonadal, muchas veces portadores de carcinomas o adenocarcinomas poco diferenciados o indiferenciados, deben tratarse con regímenes que contengan **cisplatino**, como **PEB** (**cisplatino**, **etopósido** y **bleomicina**) o **VIP** (**etopósido**, **ifosfamida** y **cisplatino**) (ver *capítulo 23, Tumores de Células*

Germinales del Testículo).

Nota. En un estudio retrospectivo que incluyó 220 pacientes, el 76% presentaban carcinomas o adenocarcinomas poco diferenciados. Al ser sometidos a regímenes conteniendo **cisplatino**, produjeron 63% de respuesta global y 26% de respuesta completa, con supervivencia actuarial a los 10 años del 16% para la muestra como un todo y de 62% para los pacientes que presentaron una respuesta completa. En ese estudio, 34 pacientes presentaron características clínicas del Síndrome del Tumor de Células Germinales Extragonadal; en ellos, las tasas de respuesta global y completa fueron de 85 y 50%, respectivamente [*J Clin Oncol* 10:912, 1992].

Consejo. Para los pacientes con marcadores elevados, la cinética de esos marcadores proporciona datos importantes sobre la respuesta y la recurrencia. Siempre debe considerarse el tratamiento quirúrgico de las lesiones residuales, a semejanza del manejo de los pacientes con tumores germinales no seminomatosos [*J Clin Oncol* 19:682, 2001].

Carcinomas neuroendocrinos

Descripción. Esta familia de tumores tiene en común el origen embriológico y las características IHQs, como la positividad para los marcadores, tales como cromogranina, sinaptofisina y enolasa. Sin embargo, la localización anatómica, el cuadro clínico y el aspecto de esos tumores a la

microscopía óptica pueden ser bastante diversos. Una diferenciación importante es el reconocimiento de los tumores neuroendocrinos de pequeñas células o anaplásicos, de comportamiento en general agresivo, pero que responden a la QT basada en **cisplatino**. Otros tumores neuroendocrinos más indolentes presentan pronóstico más favorable [*J Clin Oncol* 12:1272, 1994]. En el caso de los pacientes con carcinomas de sitio primario desconocido con metástasis para el hígado, los pacientes con carcinomas neuroendocrinos tienen un mejor pronóstico. [*J Clin Oncol* 16:2105, 1998].

Recomendación. El tratamiento de pacientes con carcinomas neuroendocrinos de sitio primario

desconocido dependerá de la presentación y del cuadro histológico (agresivo *versus* no agresivo). Pacientes con tumores agresivos y con alto índice mitótico, en general de pequeñas células o anaplásicos, deben tratarse con regímenes similares a los utilizados en el carcinoma de pulmón de pequeñas células (ver *capítulo 5, Pulmón. Células Pequeñas*), mientras que los pacientes con tumores no agresivos son tratados con los esquemas utilizados en los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (ver *capítulo 49, Tumores Neuroendocrinos*).

Nota. En un estudio de fase II con 78 pacientes, de los cuales 62% presentaron un tumor neuroendocrino

pobremente diferenciado de sitio primario desconocido y 38% de sitio primario conocido, el régimen de **paclitaxel**, **carboplatino** y **etopósido** produjo una respuesta global del 53%, sin diferencia significativa entre el sitio primario desconocido y el conocido (55 *versus* 50%, respectivamente) y SG de 14,5 meses, nuevamente sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de sitio primario desconocido y conocido (14,1 *versus* 15,6 meses) [*J Clin Oncol* 24:3548, 2006]. Se debe individualizar el tratamiento de los pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados como los de islotes pancreáticos y los carcinoides, debido a que éstos presentan un comportamiento más indolente y poca respuesta a la QT (ver *capítulo 49, Tumores Neuroendocrinos*). El uso de 68 Ga-DOTA-NOC PET-TC (PET-TC

realizado luego de la aplicación de un análogo del receptor de somatostatina vinculada al galio radioactivo), aún no realizado rutinariamente en el Brasil, fue capaz de identificar el tumor primario en el 59% de los pacientes con neoplacia neuroendocrina del sitio primario desconocido [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 4599, 2009].

Carcinomatosis peritoneal en mujeres

Descripción. Un subgrupo de mujeres con carcinomatosis peritoneal presentó características de cáncer de ovario, a pesar que la neoplasia primaria no sea identificada en la laparotomía. Esas pacientes, especialmente aquellas con tumores de características papilíferas y/o serosas, y

muchas veces con elevación del CA-125, presentan un pronóstico más favorable de que otras pacientes con carcinomatosis peritoneal y supervivencia mediana de hasta 2,5 años [*Cancer* 66:1091, 1990; *Arch Ginecol Obstet* 278:53, 2008].

Recomendación. Las pacientes con carcinomatosis peritoneal y características anatomopatológicas papilíferas y/o serosas deben ser tratadas con regímenes para cáncer de ovario epitelial avanzado (ver *capítulo 15, Ovario. Epitelial*).

Nota. Así como en el cáncer de ovario de sitio primario identificado, la cirugía de citorreducción seguida de QT intraperitoneal puede ser una opción para la enfermedad restricta al

peritoneo [*Tumori* 87:67, 2001] (ver *capítulo 15, Ovario. Epitelial*).

Adenocarcinoma metastásico para ganglios linfáticos axilares en mujeres

Descripción. Muchas pacientes con adenocarcinoma metastásico exclusivamente para ganglios linfáticos axilares presentan un cáncer de mama ipsilateral oculto, y el pronóstico es similar al de pacientes con la misma estadificación axilar y sitio primario identificado. En algunos casos, es posible identificar el sitio primario por medio del examen físico, mamografía y ecografía (ECO). Cuando los otros exámenes son negativos, la resonancia nuclear magnética (RNM) de mama permite la identificación del sitio

primario en aproximadamente el 50 al 75% de los casos, alterando la conducta terapéutica, permitiendo, a veces, la conservación de la mama [*Ann Surg Oncol* 12:1045, 2005; *Oncology* 21:1521, 2007]. El examen por PET-TC también puede utilizarse en el intento de identificar el sitio primario [*Breast Cancer* 15:181; 2008]. La IHQ para los receptores de estrógeno, progesterona y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) es obligatoria para esas pacientes, y la positividad de receptores hormonales o HER-2 favorece el diagnóstico del cáncer de mama oculto.

Recomendación. Disección axilar completa (niveles I y II), seguida de QT adyuvante (ver *capítulo 1, Mama. Tratamiento Adyuvante*), seguida de

RT adyuvante, seguida de hormonoterapia (ver *capítulo 1, Mama. Tratamiento Adyuvante*) en pacientes con receptor hormonal positivo. El uso de **trastuzumab** en esas pacientes sigue los mismos principios utilizados en el cáncer de mama con sitio primario conocido.

Nota. El tratamiento de esas pacientes sigue los mismos principios del tratamiento para cáncer de mama de sitio primario identificado [*N Engl J Med* 329:257, 1993]. El tratamiento adyuvante hormonal y/o quimioterapéutico no fue evaluado de forma prospectiva y comparativa, sin embargo, es recomendado con base en los resultados obtenidos en las pacientes de igual estadificación y sitio primario identificado [*Lancet* 365:1687,

2005]. Si se identifican otros sitios de metástasis, el tratamiento es similar al del cáncer de mama metastásico (ver *capítulo 3, Mama. Enfermedad Metastásica*). La mastectomía radical modificada es una opción para las pacientes en que el sitio primario no es identificado por medio de métodos de imágenes, sin embargo el tratamiento local con RT debe ser ofrecido a las mujeres que rechazan la cirugía, ya que a pesar de la falta de estudios aleatorizados, la RT produjo resultados similares en los análisis retrospectivos [*Cancer* 66:1461, 1990; *Arch Surg* 125:210, 1990; *Ann Surg Oncol* 8:425, 2001; *Oncology* 71:456, 2006].

Adenocarcinoma en hombres con elevación del antígeno prostático específico o

inmunohistoquímica positiva para PSA

Descripción. Los hombres con adenocarcinomas metastásicos que se colorean en la IHQ para el PSA, o con PSA sérico elevado para la edad, inclusive sin un cuadro característico de cáncer de próstata metastásico, pueden ser tratados como si lo tuvieran.

Recomendación. El tratamiento de primera línea es la manipulación hormonal, según se utiliza en el cáncer de próstata de sitio primario identificado (ver *capítulo 27, Próstata. Enfermedad Metastásica Dependiente de Andrógenos*).

Nota. Se debe siempre sospechar de

primario en próstata, en hombres con metástasis exclusivas en el esqueleto y predominantemente blásticas [*N Eng J Med* 329:257, 1993].

Adenocarcinoma con caracteres anatomopatológicos y clínicos sugestivos de neoplasia de colon

Descripción. Con los avances en el tratamiento y mejora en la supervivencia de los pacientes con neoplasia metastásica de colon, los pacientes con adenocarcinoma de sitio primario desconocido con perfil inmunohistoquímico (CDX-2 positivo, CK20 positivo y CK7 negativo) y cuadro clínico (metástasis predominantemente

en hígado y/o peritoneo) sugestivos de cáncer colorrectal deben tratarse con los mismos principios de un tumor primario identificado en colon [*Lancet Oncol* 9:596, 2008].

Recomendación. El tratamiento de primera línea debe seguir los mismos principios que los tumores de colon (ver *capítulo 10, Colon*).

Nota. La experiencia del MDACC indica que pacientes con perfil inmunohistoquímico sugestivo de tumor primario de colon (CDX-2 positivo, CK20 positivo y CK7 negativo) presentan un gran beneficio con tratamientos dirigidos para ese tipo histológico [*Lancet Oncol* 9:596, 2008].

Carcinoma epidermoide metastásico para ganglios cervicales

Recomendación. Los pacientes con metástasis cervicales de carcinoma epidermoide deben someterse a la búsqueda del sitio primario en la región de la cabeza y del cuello, del esófago y de los pulmones, con examen endoscópico y PET-TC. En los casos en que el sitio primario es identificado, el abordaje sigue los principios convencionales. En los casos en que el sitio primario no es identificado, se recomienda el tratamiento definitivo del área cervical comprometida, pudiendo utilizarse concomitantemente la RT, cirugía y quimiorradioterapia (ver *capítulo 37, Cabeza y Cuello*).

Nota. El acometimiento de ganglios cervicales medios o altos puede implicar un mejor pronóstico. En esa situación, el sitio primario puede hallarse después de una evaluación cuidadosa, con especial atención a las amígdalas, en hasta el 50% de los casos [*Med Clin North Am* 80:153, 1996]. Algunos grupos están a favor de la amigdalectomía bilateral como parte de la investigación diagnóstica, siendo ese abordaje capaz de identificar el sitio primario entre el 18 al 47% de los casos, permitiendo un menor campo de RT en el tratamiento definitivo [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:291, 1997; *Br J Oral Maxillofac Surg* 46:283, 2008]. En caso que el sitio primario sea identificado, el tratamiento sigue los principios del cáncer de cabeza y cuello (ver *capítulo 37, Cabeza y Cuello*). El mapeo de cuerpo entero por PET-TC

viene siendo evaluado en la identificación del tumor primario de pacientes con metástasis cervicales. Un metaanálisis de 16 estudios con 302 pacientes mostró sensibilidad del 88% y especificidad del 75% en identificar el sitio primario y, en el 27% de los casos, existió una identificación de metástasis hasta entonces no visualizadas mediante otros métodos diagnósticos. Basado en esos resultados, el examen por PET-TC debe, siempre que sea posible, formar parte de la evaluación del carcinoma epidermoide metastásico para los ganglios cervicales de sitio primario desconocido [*Radiology* 210:177, 1999; *Cancer* 86:114, 1999; *Eur J Cancer* 35:1076, 1999; *J Nucl Med* 41:816, 2000; *Laryngoscope* 112:2009, 2002; *Cancer* 101:2641, 2004].

Consejo. El uso de RT de intensidad modulada (IMRT) en lugar de la RT tradicional produce el mismo beneficio clínico en estos pacientes, sin diferencias en la supervivencia, pero con una toxicidad significativamente menor (menos xerostomía, disfagia y fibrosis de piel), y debe considerarse siempre que sea posible [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1158, 2008].

Carcinoma epidermoide metastásico para ganglios inguinales

Recomendación. Cuando la histología revela un carcinoma epidermoide, los miembros inferiores y la región perineal y anorrectal deben evaluarse cuidadosamente en la búsqueda de un tumor primario. En

casos atípicos en que el tumor primario no se identifique, se recomienda un tratamiento definitivo por vaciamiento inguinal. La RT puede ser utilizada para la consolidación de los casos seleccionados. Otra opción a considerar es la combinación de QT con RT.

Nota. El sitio primario puede ser identificado en hasta el 99% de los casos de metástasis en ganglios linfáticos inguinales [*Cancer* 41:919, 1978]. Además del canal anal, en las mujeres, el sitio primario puede encontrarse en la vulva, vagina y cuello uterino y, en los hombres, el pene debe ser evaluado cuidadosamente. En una serie clásica de la literatura, la realización de una biopsia excisional del ganglio afectado, seguida de RT

adyuvante, mostró la posibilidad de cura en aproximadamente 1/3 de los pacientes y con baja morbilidad [*Cancer* 59:572, 1987]. En los casos de adenocarcinomas, melanoma o carcinomas indiferenciados, la manipulación clínica sigue los principios enunciados anteriormente.

Gliomas del Adulto

41 . Gliomas del Adulto

Actualizado el 12/09/09, después de ASCO 2009

Fernando C. Maluf, Artur Katz y Antonio C. Buzaid

C71

CLASIFICACIÓN

Astrocitoma (bajo grado – I y II; alto grado – III y IV). El astrocitoma de alto grado puede ser primario o secundario (aquel originado de la progresión de un astrocitoma de bajo grado). Los astrocitomas de bajo grado incluyen los tipos fibrilar, gemistocítico (peor pronóstico), protoplasmático

(denominados difusos), pilocítico juvenil (óptimo pronóstico) y xantoastrocitoma (óptimo pronóstico).

Oligodendroglioma (bajo grado – II; alto grado – III o anaplásico).

TUMORES DE BAJO GRADO

Astrocitoma, Oligodendroglioma y Oligoastrocitoma

Recomendación. En pacientes con edad superior a 40 años, independiente de la resección, o de edad menor a 40 años, sometidos a resección subtotal o biopsia, o con gliomas en progresión (por imágenes y/o clínica), recomendamos el

tratamiento con radioterapia (RT) seguido de quimioterapia (QT): preferentemente **temozolomida**, 200 mg/m² VO, del D1 al D5, cada 4 semanas, por 12 ciclos, o, alternativamente, el esquema **PCV** por 6 ciclos, que consiste en **procarbazina**, 60 mg/m² VO, del D8 al D21 (2 semanas); **CCNU**, 110 mg/m² VO, en el D1, y **vincristina**, 2 mg IVP, en los D8 y D29, cada 6 a 8 semanas. Aún no está claro el beneficio de la quimiorradioterapia concomitante con **temozolomida** en ese escenario, sin embargo, recomendamos esa estrategia para individuos jóvenes y sin comorbilidades. En pacientes ya irradiados o en aquellos con contraindicación para RT, recomendamos **temozolomida**, 200 mg/m² VO, del D1 al D5, cada 4

semanas, como agente único. En pacientes con edad inferior a 40 años, con resección máxima y asintomáticos, recomendamos inicialmente apenas seguimiento con resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro cada 4 a 6 meses.

Nota. Los pacientes con astrocitoma de bajo grado presentan una supervivencia mediana de 5 años, mientras que pacientes con oligodendrogliomas presentan una supervivencia mediana que varía de 10 a 16 años. No existe consenso en la literatura con relación al tratamiento ideal de los tumores de bajo grado de malignidad. Diversas series retrospectivas sugieren un mayor beneficio de la resección tumoral [*Neurosurgery* 63:700, 2008; *J Clin Oncol*

26:1338, 2008]. Consecuentemente, siempre que sea posible y seguro, se debe preferir la resección extensa sobre la biopsia estereotáxica, especialmente en pacientes que presentan tumores pasibles de ser completamente resecados sin secuela neurológica. El uso de RT aislada después de la cirugía, para todos los pacientes con glioma de bajo grado, es altamente cuestionable, ya que no muestran un impacto en la supervivencia global (SG) [*Lancet* 366:985, 2005]. Sin embargo, el tratamiento multimodal postoperatorio proporcionó datos más alentadores en términos de SG, como se observó en el estudio conducido por el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). Ese estudio, el RTOG 9802, evaluó la utilización de la RT aislada en la dosis de 54 Gy en 30 fracciones *versus* RT seguida de QT con el régimen **PCV** (

procarbazina, **CCNU** y **vincristina**) por 6 ciclos. Se incluyeron 251 pacientes adultos con gliomas de bajo grado (astrocitomas, oligoastrocitomas y aligodendrogliomas) y un elevado riesgo de progresión caracterizado por pacientes con edad menor a 40 años sometidos a resección subtotal o biopsia, o pacientes mayores de 40 años después de cualquier tipo de resección. Cuando se analizaron solamente los pacientes luego de 2 años de seguimiento, la adición del **PCV** luego de la RT mostró una reducción del riesgo de muerte de 48% (HR=0,52, IC de 95%: 0,3-0,9, *P* = 0,02) y de progresión de 55% (HR=0,45, IC de 95%: 0,28-0,69, *P* = 0,0004), sugiriendo un beneficio tardío con la utilización del esquema terapéutico combinado [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 2006, 2008]. La **temozolomida** es un

medicamento activo tanto en astrocitomas como en oligoastrocitomas y oligodendrogliomas de bajo grado y representa una sólida opción para los pacientes ya irradiados o en aquellos con restricciones para RT [*Ann Oncol* 14:1722, 2003; *J Clin Oncol* 21:646, 2003; *J Clin Oncol* 22:3133, 2004; *Cancer* 106:1759, 2006; *J Clin Oncol* 24:*abstr* 1561, 2006; *J Neurooncol* 89:179, 2008; *Neurology* 68:1831, 2007]. Las tasas de respuesta global (RG) varían de 15 a 61%, siendo mayores en pacientes con lesiones que presentaron algún grado de quiebra de barrera (47 a 61%) [*J Clin Oncol* 21:3710, 2003; *Ann Oncol* 14:1722, 2003] en relación a las lesiones no captantes (10 a 17%) [*Ann Oncol* 14:1715, 2003; *J Clin Oncol* 22:3133, 2004] y en pacientes con delección del cromosoma 1p ± 19q (RG de 72%,

n=18) [*Eur J Cancer* 42:2499, 2006]. En este último grupo de pacientes, las tasas de SG son también más favorables [*J Clin Oncol* 23:*abstr* 1501, 2005; *Neurology* 68:1831, 2007]. Cabe destacar que el tiempo para el inicio de respuesta es lento (aproximadamente 4 meses), con un tiempo mediano de 12 meses para la máxima respuesta [*J Clin Oncol* 22:3133, 2004]. Un importante factor predictivo de respuesta es la metilación del gen promotor de la O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT). Cuando está metilada, es decir, cuando la enzima no está activa, existe asociación con un aumento en el tiempo libre de progresión ($P < 0,0001$) [*Ann Neurol* 60:740, 2006]. La evaluación de la MGMT puede realizarse por medio de técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) o por medio de la técnica de reacción en cadena de

la polimerasa [*J Clin Oncol* 26:4189, 2008]. Los pacientes con oligoastrocitoma (también denominados de astrocitomas mixtos) presentan, por lo general, un pronóstico similar al de los pacientes con astrocitomas de bajo grado, aunque en una serie del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) su pronóstico fue similar al de aquellos con oligodendrogliomas de bajo grado [*Neurology* 54:1442, 2000].

Consejo. Las lesiones de bajo grado (excepto los astrocitomas pilocíticos, que tienen un aumento difuso de captación de gadolinio) son típicamente hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, siendo mejor visualizadas como lesiones brillantes con la técnica de recuperación inversa de la atenuación

de fluido (FLAIR). En general, esas lesiones no tienen captación de gadolinio. Si existe un aumento de captación en la RNM, se debe sospechar de la presencia de un astrocitoma de alto grado. La mayor parte de los astrocitomas de bajo grado progresan para alto grado, y los pacientes mueren como consecuencia de la transformación. En esos casos, la RNM muestra un aumento de la captación de contraste. Esos pacientes son tratados como si tuvieran astrocitomas de alto grado, a pesar de presentar un pronóstico mejor que los gliomas de alto grado *de novo*. El subtipo histológico gemistocítico presenta un comportamiento agresivo, así como un pronóstico más desfavorable (similar al astrocitoma anaplásico), comparado a otros tipos de astrocitomas de bajo grado, y nosotros

lo tratamos, así como otros autores, como un glioma de alto grado [*J Neurosurg* 74:399, 1991; *Neurosurgery* 48:187, 2001].

TUMORES DE ALTO GRADO

Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma Multiforme

Tratamiento en la presentación inicial

Recomendación. Citorreducción quirúrgica máxima seguida de RT (60 Gy en 30 fracciones) del campo comprometido (*involved field*) combinada con **temozolomida**, 75 mg/m²/día VO, administrada concomitantemente a la RT, seguida

de 6 a 12 ciclos de **temozolomida**, 200 mg/m² VO, del D1 al D5, cada 4 semanas. En pacientes adultos mayores (>70 años), considerar RT aislada en la dosis de 40 Gy en 15 fracciones, en 3 semanas o, en el caso que exista una restricción al uso de la RT, **temozolomida** aislada, 150 a 200 mg/m² VO, del D1 al D5, cada 4 semanas.

Nota. Generalmente, los pacientes con astrocitoma de grado III o anaplásico presentan una supervivencia mediana de 2 a 3 años, y los pacientes con glioblastoma, una supervivencia mediana de 12 meses. Los pacientes con gliomas de alto grado con resecciones totales muestran un beneficio en términos de la SG [*Neur Oncol* 10:1025, 2008; *J Clin Oncol* 27:

abstr y 13029, 2009]. Un estudio multicéntrico de fase III estableció un nuevo estándar en el tratamiento del glioblastoma multiforme. En ese estudio, 286 pacientes fueron aleatorizados para recibir sólo RT y 287 para RT concomitante a **temozolomida**, 75 mg/m²/día, por 6 semanas (cubriendo todo el período de la RT), seguida de 6 ciclos de **temozolomida**, 200 mg/m²/día VO, del D1 al D5, cada 4 semanas. Con un seguimiento mediano de 28 meses, el brazo con QT y RT mostró un aumento de la supervivencia después de 2 años (27,2 *versus* 10,9%) y 5 años (9,8 *versus* 1,9%) con una reducción de riesgo de muerte del 40% (HR=0,6, IC de 95%: 0,5-0,7 $P < 0,0001$) [*N Engl J Med* 352:987, 2005; *Lancet Oncol* 10:459, 2009]. A pesar que ese estudio ofreció en el brazo multimodal QT con **temozolomida** por

6 ciclos, el brazo control de los nuevos estudios en curso incorporó 12 ciclos de **temozolomida** por considerar a este tratamiento de fácil tolerancia y posología. Aunque los pacientes con astrocitoma anaplásico fueron poco representados en ese estudio, consideramos esa conducta extensiva a ellos por extrapolación y basados en dos metaanálisis que incluyeron 26 estudios aleatorizados que evaluaron la función de la RT con o sin QT concomitante, seguida de QT adyuvante [*Can J Neurol Sci* 34:402, 2007]. Un hallazgo cada vez más frecuentemente observado luego de la finalización del tratamiento con RT (en general asociada a la **temozolomida**) es la la pseudo progresión tumoral, definida como el empeoramiento de los síntomas (aumento del edema, de la intensidad de la captación de contraste

y del volumen de la lesión) originado de los efectos inflamatorios del tratamiento. Esa situación debe interpretarse con extrema cautela, ya que puede simular un cuadro de supuesta progresión tumoral precoz. Por ejemplo, un estudio que incluyó 51 pacientes tratados con esa combinación y que presentaron un aparente empeoramiento de la enfermedad reveló, en el 14% de los pacientes, necrosis aguda sin tumor residual en el espécimen quirúrgico [*J Neurooncol* 82:81, 2007]. En otro estudio, la presencia de una pseudo progresión fue comprobada en el 50% de los casos en los cuales la RNM realizada 4 semanas luego de la finalización de la RT fue sugestiva de progresión tumoral [*Cancer* 113:405, 2008]. Lamentablemente, los métodos diagnósticos actuales no son capaces

de discernir con elevada exactitud la pseudos progresión tumoral de la progresión precoz de la enfermedad. Una estrategia promisoria en este escenario puede provenir del análisis de la presencia de la metilación del promotor del gen de la enzima MGMT, el cual, cuando está presente, se correlaciona con mayor oportunidad de pseudo progresión. La pseudos progresión tumoral se presentó en 21 de los 23 pacientes (91%) portadores de la metilación del gen y en solamente 11 de los 27 pacientes (41%) en los cuales el gen no estuvo metilado. Además, la presencia de la metilación del gen de la MGMT puede ser un importante factor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento. Los pacientes en los cuales se comprobó la presencia de metilación del gen MGMT presentaron un tiempo

para la progresión tumoral significativamente más prolongado que los pacientes en los cuales la metilación del gen estuvo ausente [*J Clin Oncol* 26:2192, 2008]. Por lo tanto, en los pacientes en los que se constata la presencia y empeoramiento de las alteraciones radiológicas y/o clínicas precoces (4 semanas luego de la finalización de la RT) y que sugieren la progresión de la enfermedad, se puede solicitar la investigación de metilación del gen MGMT. En el caso que ese examen no se encuentre disponible, se debe aguardar por lo menos 2 meses, manteniéndose preferentemente el esquema basado en **temozolomida**, a menos que la magnitud del empeoramiento clínico no permita esa conducta o que aparezcan nuevas lesiones. Los pacientes mayores de 70 años con diagnóstico de glioma de alto

grado deben tratarse también con RT. Un estudio aleatorizado que incluyó 85 pacientes comparó la RT externa en la dosis de 1,8 Gy administrada por 5 días de la semana hasta una dosis total de 50 Gy *versus* solamente el tratamiento de soporte. En un seguimiento mediano de 21 semanas, el brazo que recibió un tratamiento radioterapéutico presentó una reducción de riesgo de muerte del orden de 0,47 (IC del 95%: 0,29 − 0,76, P = 0,002) [*N Engl J Med* 356:1527, 2007]. Otro tema destacado se refiere a la duración y a la dosis del tratamiento con RT en pacientes adultos mayores o con significativas comorbilidades y que presentan dificultad de locomoción al centro de tratamiento con RT. Un estudio aleatorizado, que incluyó 100 pacientes mayores de 60 años y un índice de desempeño de Karnofsky (KPS) ≥ 50%, comparó la RT estándar

aislada (60 Gy en 30 fracciones, en 6 semanas) *versus* RT aislada de corta duración (40 Gy en 15 fracciones, en 3 semanas). Las tasas de supervivencia mediana, en 6 meses, fueron similares en los dos brazos. Esa estrategia es una opción interesante, más práctica y de menor costo para esa población de pacientes [*J Clin Oncol* 22:1583, 2004]. Una opción para los pacientes mayores de 70 años, cuyos potenciales efectos colaterales de la RT son temerarios, es el uso de **temozolomida** como agente único. Un estudio de fase II, que incluyó 32 pacientes con edad media de 75 años, mostró tasas de respuesta parcial (RP) y estabilización de la enfermedad del 31 y 41%, respectivamente, con un tiempo libre de progresión de 5 meses [*Cancer* 100:2208, 2004].

Consejo. La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en los pacientes con glioma de alto grado es del orden del 7,5%, siendo generalmente diagnosticada en los primeros 2 meses luego de la cirugía [*J Neurosurg* 106:599, 2007]. A pesar de la elevada incidencia de TVP en esa población de pacientes, un estudio prospectivo y aleatorizado no mostró un beneficio de la profilaxia con **dalteparina** [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 2011, 2007]. Los pacientes tratados con **temozolomida** presentaron un riesgo de linfopenia, en particular en la fase de la concomitancia con la RT, con el consecuente mayor riesgo de infección por *Pneumocystis jiroveci* (previamente conocido como *P. carinii*). Debido a ese dato relevante, varios autores recomiendan el uso profiláctico de **trimetoprim** y **sulfametoxazol** en los

pacientes tratados en ese programa terapéutico [*J Clin Oncol* 20:1375, 2002; *N Engl J Med* 352:987, 2005]. Algunos pacientes presentan una importante toxicidad hematológica, especialmente trombocitopenia, luego del primer ciclo de tratamiento con **temozolomida**. Un estudio retrospectivo reciente sugiere que ese problema es más frecuente entre los pacientes que están recibiendo, concomitantemente, medicamentos anticonvulsivantes inductores de la enzima CYP3A4 (**fenitoína**, **carbamazepina**, **fenobarbital** y **primidona** y/o **heparina** de bajo peso molecular). Por ese motivo, se sugiere realizar hemogramas semanales durante el primer ciclo de tratamiento de la **temozolomida** en los pacientes que estén utilizando concomitantemente los medicamentos mencionadas [*J Clin*

Oncol 26:*abstr* 13019, 2008].

Tratamiento en la recurrencia

Recomendación. Considerar citorreducción quirúrgica adicional si existe un potencial para una re-resección óptima o en casos en los que tumor determine signos de hipertensión intracraneana. Luego de la cirugía, iniciar la QT de acuerdo con el tratamiento previo realizado y la respuesta obtenida anteriormente. Recomendamos **temozolomida**, 200 mg/m² VO, del D1 al D5, cada 4 semanas, hasta la progresión, en el caso que ésta no haya sido utilizada inicialmente. Recomendamos **temozolomida** prolongada de uso diario continuo VO, 50 mg/m², hasta la progresión, en el caso que exista

un intervalo superior a 6 meses entre el último ciclo de **temozolomida** y el momento de la nueva recurrencia, o interrupción del tratamiento previo no por refractariedad. Recomendamos la combinación de **irinotecán**, 125 mg/m², en pacientes que no toman anticonvulsivantes inductores de enzima, o 340 mg/m², en pacientes que toman antionvulsivantes inductores de enzima (**fenitoína**, **fenobarbital** y **carbamazepina**) IV durante 90 minutos, con **bevacizumab**, 10 mg/kg IV, ambos cada 2 semanas, en pacientes resistentes a la **temozolomida**. Otros regimenes que pueden considerarse luego de la falla a la **temozolomida** e **irinotecán**/**bevacizumab** incluyen **imatinib**, 400 mg, o **imatinib**, 400 mg VO/día (en pacientes que no toman anticonvulsivos inductores de

enzima), y 500 mg VO, 2 veces/día (en pacientes que toman anticonvulsivantes inductores de enzima), en combinación con **hidroxiurea**, 500 mg VO, 2 veces/día, o **carmustina** aislada, 200 mg/m² IV, cada 8 semanas.

Nota. Un estudio multicéntrico de fase II con **temozolomida** mostró una RG de 35 al 42% en los pacientes con astrocitoma u oligoastrocitoma anaplásicos [*J Clin Oncol* 17:2762, 1999]. Un estudio aleatorizado de fase II que incluyó 225 pacientes, y evaluó la **procarbazina** *versus* **temozolomida** en la primera recurrencia en los pacientes con glioblastoma (68% de ellos anteriormente tratados con el régimen que contenía nitrosurea), mostró un aumento de la SG en 6

meses (60 *versus* 44%, *P* = 0,019) en favor de la **temozolomida** [*Br J Cancer* 83:588, 2000]. El retratamiento con **temozolomida** puede también considerarse en los pacientes con enfermedad potencialmente sensible a ese agente. En ese contexto, la utilización de **temozolomida** en un régimen oral continúo en la dosis de 50 mg/m²/día presenta un potencial para revertir la resistencia causada por la enzima MGMT. Un estudio prospectivo, que incluyó 120 pacientes portadores de gliobastoma multiforme, evaluó ese abordaje en tres grupos de pacientes: progresión de la enfermedad entre los meses 3 a 6 durante el tratamiento con **temozolomida** adyuvante; progresión de la enfermedad luego del sexto mes, pero durante el tratamiento con **temozolomida** adyuvante (pacientes en los que el médico decidió mantener

la **temozolomida** luego de 6 ciclos); y progresión de la enfermedad luego de completar los 6 ciclos de **temozolomida** adyuvante. La supervivencia libre de progresión en 6 meses en los tres grupos fue del 28,6, 9,5 y 30,4%, respectivamente. En un análisis exploratorio, los investigadores también incluyeron pacientes portadores de astrocitoma anaplásico que presentaron progresión de la enfermedad luego, de por lo menos, 2 ciclos de **temozolomida**, y observaron una supervivencia libre de progresión, en 6 meses, de 42,1% [*J Clin Oncol* 26: *abstr* 2010, 2008]. La función del **bevacizumab** en el tratamiento de los gliomas de alto grado fue evaluado en varios estudios de fase II. En un estudio de fase II con 68 pacientes portadores de glioma recurrente de alto grado (glioblastoma – 35 pacientes, y

astrocitoma anaplásico − 33 pacientes) se evaluó la combinación de **irinotecán** , 125 mg/m² IV (340 mg/m² IV, si se usa en forma concomitante anticonvulsivos inductores de enzima), asociado a **bevacizumab**, 10 mg/kg IV, ambos administrados en los D1 y D15, cada 4 semanas. Ese régimen se administró en los primeros 32 pacientes, y los 36 restantes recibieron el régimen que consistió en **irinotecán**,125 mg/m² IV (350 mg/m² IV, se utilizó en forma concomitante anticonvulsivantes inductores de enzima), en los D1, D8, D15 y D22, asociado a **bevacizumab**, 15 mg/kg IV, administrado en los D1 e D22, cada 6 semanas. Fue informado solamente un evento de hemorragia cerebral. Fueron informados ocho eventos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (4 pacientes y una muerte), TVP (2 pacientes) e isquemia

cerebral (muerte de1 paciente). La tasa de respuesta objetiva, que incluyó a todos los pacientes, fue del 59%. La tasa de supervivencia libre de progresión, en 6 meses, para los pacientes con glioblastoma y astrocitoma anaplásico, fue del 43 y 61%, respectivamente [*Neuro Oncol* 11:80, 2009; *Clin Cancer Res* 13:1253, 2007]. Esos datos fueron confirmados por otros estudios [*Neurooncol* 89:113, 2008; *J Neurooncol* 91:329, 2009; *Neurology* 72:1217, 2009]. Un asunto de gran interés se refiere al papel del **irinotecán** (visto su modesta actividad como agente único) en la asociación con **bevacizumab**. Un estudio de fase II, que incluyó 48 pacientes con gliomas recurrentes de alto grado y que evaluó la eficacia de **bevacizumab** (como agente único) en la dosis de 10 mg/kg IV, administrado cada 2 semanas,

presentó una RG de 35% y supervivencia libre de progresión en 6 meses de 29%, mostrando cierta inferioridad en relación al **bevacizumab** e **irinotecán** [*J Clin Oncol* 27:740, 2009]. El uso de **bevacizumab** está actualmente siendo evaluado en la primera línea con **temozolomida**. El uso de un segundo régimen de QT asociada al **bevacizumab**, luego de la progresión a un primer régimen basado en la combinación de la QT con **bevacizumab**, no mostró ser efectivo [*Neur Oncol Epub ahead of print*, 2009]. Esa conclusión se basa en un estudio que incluyó 55 pacientes, en el cual se observó una supervivencia mediana libre de progresión de sólo 37 días y una supervivencia libre de progresión, a los 6 meses, en sólo el 2% de los casos. En ese contexto, se consideraron otras

opciones, con actividades que varían del 10 al 20%, incluyen **carmustina** e **irinotecán** (RG del 13 al 21%) [*J Clin Oncol* 22:4779, 2004; *Neuro Oncol* 6:134, 2004], e **imatinib** con o sin **hidroxiurea** (RG del 5 al 20%) [*J Clin Oncol* 26:4659, 2008; *Ann Oncol* 16:1702, 2005; *J Clin Oncol* 23:9359, 2005; *Clin Cancer Res* 12:4899, 2006; *J Neurooncol* 83:53, 2007; *J Clin Oncol* 23:36, 2005; *Neuro Oncol* 83:53, 2007].

Consejo. En los pacientes con gliomatosis cerebral, también es activa la **temozolomida**. Un estudio que incluyó 46 pacientes portadores de gliomatosis cerebral tratados con **temozolomida** mostró tasas de respuesta completa (RC), RP y mínima de 4, 4 y 11%, respectivamente, con

una tasa de enfermedad estable del 39% [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 2033, 2007]. La administración de **bevacizumab** parece ser posible en los pacientes que utilizan anticoagulantes, según un estudio retrospectivo que informó sólo una hemorragia cerebral en 21 pacientes evaluados [*Neuro Oncol* 10:355, 2008].

OLIGODENDROGLIOMA DE ALTO GRADO (ANAPLÁSICO)

Recomendación. Para los pacientes con presencia de la delección del cromosoma 1p ± 19q en el tumor, recomendamos, luego de la citorreducción máxima, QT con **PCV** o **temozolomida** y reservamos la RT para los casos de progresión de la enfermedad. Para los pacientes cuyo

tumor no presente delección del cromosoma 1p +19q o en que ésta no pueda ser investigada, recomendamos, luego de la citorreducción máxima, el tratamiento con RT; reservamos la QT con **PCV** o **temozolomida** para los casos de progresión de la enfermedad.

Nota. Los pacientes con oligodendroglioma anaplásico presentan una supervivencia mediana de 5 a 7 años. Un estudio aleatorizado, RTOG 94-02, que incluyó 289 pacientes, comparó **PCV** por 4 ciclos, cada 6 semanas, seguido de RT *versus* RT aisladamente. A pesar de las mayores tasas de supervivencia libre de progresión en el brazo con **PCV** seguido de RT (2,6 *versus* 1,7 años, reducción del riesgo relativo de progresión de

31%, IC de 95%: 0,52-0,91, *P* = 0,004), las tasas de SG fueron similares en los dos brazos (4,9 *versus* 4,7 años, HR= 0,90, IC de 95%: 0,66-1,24, *P* = 0,26). Es importante destacar que el 79% de los pacientes aleatorizados para recibir RT aislada recibieron **PCV** en la recurrencia. Independientemente del tratamiento inicial, la delección del cromosoma 1p ± 19q fue fuertemente asociada a tasas superiores de supervivencia en ambos brazos del estudio [*J Clin Oncol* 24:2707, 2006]. Estos datos fueron confirmados por un segundo estudio aleatorizado conducido por *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), que incluyó 368 pacientes con oligodendroglioma u oligoastrocitoma anaplásico, el cual comparó RT aislada *versus* RT seguida de 6 ciclos de **PCV**. Luego del seguimiento mediano de

aproximadamente 5 años, las tasas de supervivencia libre de progresión fueron superiores en el brazo de la RT y **PCV** (37 *versus* 23%, reducción relativa del riesgo de progresión del 32%, IC de 95%: 0,53-0,87, *P* = 0,0018). Sin embargo, no existió una diferencia en las tasas de la SG entre los dos brazos en 5 años (44 *versus* 37%, reducción relativa del riesgo de muerte del 15%, IC de 95%: 0,65-1,11, *P* = 0,23) [*J Clin Oncol* 24:2715, 2006]. En conjunto, esos estudios muestran que el uso precoz de la QT con **PCV**, en conjunción secuencial a la RT, no proporciona ventajas en términos de SG. La crítica a ambos estudios aleatorizados es la ausencia de un brazo de **PCV** aisladamente con RT en la progresión, y la ausencia de un esquema quimioterapéutico menos complejo y tóxico. Tres estudios de fase II que

incluyeron 115 pacientes con oligodendroglioma u oligoastrocitoma anaplásico tratados con **temozolomida** como primer tratamiento sistémico informaron una respuesta objetiva del 52% al 75% con tiempo mediano para una progresión que varía de 10,4 a 24 meses [*J Clin Oncol* 21:2525, 2003; *J Clin Oncol* 24:*abstr* 1561, 2006; *J Neurooncol* 79: 153, 2006]. Esos resultados son similares a las tasas de respuesta con **PCV** (RG del 75%, RC del 38%) [*J Clin Oncol* 12:2013, 1994]. Recientemente, se informó un estudio multicéntrico alemán con 319 pacientes portadores de gliomas anaplásicos (astrocitomas – 52,6%, oligodendrogliomas – 14,2% y oligoastrocitomas – 33,2%) que comparó la RT *versus* **PCV** *versus* **temozolomida** en la primera línea de tratamiento [*J Clin Oncol* 26:*abstr*

LBA2007, 2008]. Los pacientes fueron aleatorizados en la proporción de 2:1:1 para recibir un curso de 6 semanas de RT (54-60 Gy) *versus* 4 ciclos de **PCV** *versus* 8 ciclos de **temozolomida** (200 mg/m²/día, por 5 días consecutivos, cada 4 semanas). El tiempo mediano para la falla al tratamiento, el tiempo mediano libre de progresión y la supervivencia mediana no fueron diferentes entre la RT y los regímenes de QT. Basadas en la similitud de las tasas de SG, en la menor toxicidad tardía proveniente de la QT y en la elevada quimiosensibilidad de los oligodendrogliomas (en particular en aquellos con delección del cromosoma 1p ± 19q [*J Natl Cancer Inst* 90:1473, 1998], recomendamos iniciar el tratamiento con **temozolomida** en los pacientes con un perfil molecular favorable (o en caso que exista una

restricción a la RT). En los pacientes que fallaron al **PCV** y a la RT, se debe utilizar, cuando existe recurrencia, también **temozolomida**, la cual mostró una respuesta objetiva que varió del 25 al 42% [*J Clin Oncol* 19:2449, 2001; *Ann Oncol* 14:599, 2003]. Por otro lado, la tasa de respuesta con **PCV** es de sólo el 17%, de acuerdo con un estudio que incluyó 24 pacientes con enfermedad refractaria a la **temozolomida** [*Neurology* 63:904, 2004].

Melanoma

42 . Melanoma

Actualizado el 17/07/09, después de ASCO 2009

Rafael Schmerling y Antonio Buzaid

C43

MELANOMA CUTÁNEO

Estadificación del AJCC, 2009 (simplificado) [*J Clin Oncol in press*]

T1: ≤ 1 mm; **T2**: 1,01 a 2,0 mm; **T3**: 2,01 a 4,0 mm; **T4**: > 4,0 mm (**a**: sin ulceración, **b**: con ulceración, excepto en T1, en el cual **a** incluye tumores sin

ulceración y mitosis < 1/mm² y **b** incluye tumores con ulceración o mitosis < 1/mm². **N1**: un ganglio linfático positivo (**a**: micro, **b**: macrometástasis*); **N2**: dos a tres ganglios linfáticos positivos (**a**: micro, **b** : macro, **c**: metástasis en tránsito/satélite y sin metástasis ganglionares); **N3**: cuatro o más ganglios linfáticos positivos o coalescentes, o metástasis en tránsito/satélite con metástasis ganglionares. **M1**: metástasis a distancia para (**a**: piel, subcutáneo o ganglio linfático distante, **b**: pulmón, **c**: otros órganos o cualquier sitio de mestástasis con deshidrogenasa láctica [DHL] elevada).

*La macrometástasis es definida como el comprometimiento ganglionar detectado clínicamente o cuando existe extravasamiento ganglionar grosero.

Nota. En la versión de 2009 del AJCC se incluyó la presencia de mitosis como un factor pronóstico, en sustitución al nivel de Clark en tumores primarios ≤ 1 mm [*J Clin Oncol in press*]. El pronóstico de pacientes con comprometimiento ganglionar identificado como células aisladas es controvertido. Por ejemplo, una serie que utilizó la base de datos del *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) mostró que los pacientes con comprometimiento ganglionar ≤ 0,1mm presentan una supervivencia similar a los pacientes N0 [*Ann Oncol* 17:1578, 2006; *J Clin Oncol* 27:*abstr* 9005, 2009]. En contrapartida, una serie del *John Wayne Cancer Institute* mostró que los pacientes con metástasis ganglionar < 0,2 mm presenta un peor pronóstico

que los pacientes N0 [*Ann Surg Oncol* 14:2861, 2007]. A pesar de la controversia, el AJCC, por ahora, mantendrá rotulado como N1 cualquier grado de comprometimiento ganglionar.

Clasificación (TNM, simplificado)

Estadio I: T1-T2aN0M0 (supervivencia en 10 años = 90%)

Estadio II: T2b-T4bN0M0 (supervivencia en 10 años = 60%)

Estadio III: qqTN1-3M0 (supervivencia en 10 años = 45%)

Estadio IV: qqTqqNM1 (supervivencia en 10 años = 10%)

Como estadificar

Recomendación. En los pacientes en estadios clínicos I y II o con ganglio linfático centinela positivo microscópicamente, cuyo primario presenta Breslow < 4 mm y no presenta ulceración, se debe obtener como línea de base rayos X del tórax y DHL. En esos casos no existe indicación de tomografía computarizada (TC) o tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC). En los pacientes con comprometimiento nodal macroscópico o ganglio linfático centinela positivo microscópicamente, pero cuyo primario presenta Breslow > 4 mm o está ulcerado (clasificados como “ganglio linfático centinela positivo de alto riesgo”), obtener un hemograma, función hepática, DHL y TC del tórax y abdomen. Incluir TC de pelvis en el caso de tumores

primarios por debajo de la cicatriz umbilical y TC de cuello en pacientes con primario de cabeza y cuello. En pacientes en estadio clínico III (ganglio linfático palpable o metástasis en tránsito), recomendamos realizar TCs al igual que en pacientes con ganglio linfático centinela positivo de alto riesgo. De estar disponible, recomendamos, para estos pacientes, la realización de un examen por PET-TC. La resonancia nuclear magnética (RNM) del cerebro es opcional, debido a que la positividad es baja en la mayoría de las series. Realizar mapeo óseo, solamente si es clínicamente indicado. En los pacientes en estadio IV, además de los exámenes realizados en el estadio III, se debe incluir la RNM del cerebro, principalmente si el paciente es

tratado con agentes biológicos. De estar disponible el examen por PET-TC, debe siempre realizarse cuando los exámenes convencionales de imágenes muestren metástasis aparentemente única en pacientes en estadio IV y que son, por lo tanto, candidatos a resección quirúrgica.

Nota . En los estadios I y II no existe indicación de TC, RNM o PET-TC rutinariamente, debido a que la tasa de resultados verdaderos positivos es ≤ 1%, y la de falsos positivos se encuentra entre el 10 y el 20%. De esta forma, los hallazgos de los exámenes en esa situación merecen una investigación para descartar otras neoplasias o procesos benignos [*J Clin Oncol* 11:638, 1993]. El examen por PET-TC no mostró ser útil para ese

grupo de pacientes [*J Clin Oncol* 17:1508, 1999; *J Nucl Med* 41:1491, 2000; *Cancer* 89:1019, 2000; *J Am Acad Dermatol* 42:606, 2000]. En pacientes con sólo el ganglio linfático centinela positivo, el valor de la estadificación con las TCs es también muy limitado, con una tasa de verdaderos positivos que varía de 0,5 a 3,7% y con una tasa de falsos positivos que excede el 10% [*Arch Sug* 139:831, 2004; *J Clin Oncol* 24:2858, 2006; *Ann Surg Oncol* 14:2133, 2007]. Solamente los pacientes con ganglio linfático centinela positivo de alto riesgo, con tumor primario > 4 mm o ulcerado y presencia de macrometástasis, presentaron beneficios en los exámenes de imágenes. La experiencia con el examen por PET-TC en los pacientes con ganglio linfático centinela positivo mostró una tasa baja de verdaderos

positivos en un estudio y del 12% en otra pequeña serie [*Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:887, 2006; *Ann Surg Oncol* 14:2133, 2007]. Asimismo, en los pacientes en estadio clínico III, si los exámenes de imágenes son anormales, lo más probable es que aún se trate de un proceso benigno, ya que la tasa de resultados falsos positivos excede a la tasa de verdaderos positivos (10 a 20 *versus* 5 a 10%) [*J Clin Oncol* 13:2104, 1995; *Ann Surg Oncol* 4:252, 1997; *Ann Surg Oncol* 4:396, 1997]. Contrariamente a los que ocurre con los pacientes en estadios I y II, el examen por PET-TC mostró ser útil en la detección de metástasis en pacientes en el estadio clínico III, con una tasa de detección de metástasis a distancia superior al 30% que con la TC convencional [*Cancer* 89:1019, 2000; *J Am Acad Dermatol* 42:606, 2000; *J Clin*

Oncol 24:1178, 2006; *Ann Surg Oncol* 13:525, 2006].

Consejo. Nunca se debe tratar como enfermedad metastásica a los pacientes en estadios I a III sin comprobación mediante biopsia.

Tratamiento de los estadios I a III

Pacientes con pT ≤ 0,75 mm, sin mitosis y sin ulceración

Recomendación. Ampliación con 1 cm de margen. No existe indicación de investigación del ganglio linfático centinela, ni indicación de tratamiento adyuvante.

Nota. El pronóstico de esos pacientes es óptimo, con una tasa de cura que excede el 90% [*J Clin Oncol in press*]. Es preferible la radioterapia (RT) a la cirugía sólo en los casos de léntigo maligno o de melanoma léntigo maligno, cuando la cirugía necesaria para la remoción del tumor es extremadamente mutilante (por ejemplo, melanoma en el rostro), o no pueda realizarse debido a las condiciones clínicas del paciente (por ejemplo, pacientes muy ancianos) [*Arch Dermatol* 130:1008, 1994; *J Am Acad Dermatol* 43:477, 2000]. La relevancia pronóstica de la presencia de regresión en los pacientes con primarios finos es altamente controvertida [*J Natl Compr Canc Netw* 7:308, 2009]. En relación a la tasa de positividad del ganglio centinela en esos pacientes, un estudio reciente que abordó específicamente

ese punto no mostró un aumento en la tasa de positividad [*J Clin Pathol* 61:297, 2008]. Por ello, no recomendamos su realización basada solamente en ese parámetro.

Pacientes con pT > 0,76 mm y ≤ 4 mm, o pT ≤ 0,75 mm con ulceración, o con mitosis > 1/mm²

Recomendación. Ampliación del margen de acuerdo con Breslow: 0,76 a 2 mm - margen de 2 cm (realizar a 1 cm del margen si es necesario el injerto), > 2 mm - margen > 2 cm (2 cm en general son suficientes). De ser posible, realizar una investigación del ganglio linfático centinela en todos los pacientes.

Nota. El pronóstico de esos pacientes depende de la profundidad de Breslow, de la presencia o de la ausencia de ulceración y principalmente del estado histológico del ganglio linfático centinela [*J Clin Oncol in press*]. En relación al uso del **interferón-alfa** (**IFN**) en dosis baja (3 MU SC 3 veces/semana) en el tratamiento adyuvante, dos estudios aleatorizados mostraron un pequeño aumento del intervalo libre de la enfermedad, pero sin aumento de la supervivencia global (SG) en pacientes con Breslow > 1,5 mm (ganglios linfáticos clínicamente negativos) [*Lancet* 351:1905, 1998; *J Clin Oncol* 16:1425, 1998]. Su uso fue aprobado solamente en algunos países de Europa. Un estudio reciente conducido por el *Dermatologic Cooperative Oncology Group* (grupo alemán) con 840 pacientes en estadio II

comparó 18 meses de **IFN** en dosis baja *versus* 60 meses sin mostrar diferencia entre los brazos en términos de supervivencia libre de enfermedad [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 9032, 2008. En nuestro servicio, a la luz de los datos del EORTC que mostraron una mayor sensibilidad al tratamiento con **IFN** adyuvante en los pacientes con tumores primarios ulcerados (ver a continuación en *T > 4 mm o metástasis ganglionar*), fue discutido individualmente con los pacientes con tumores primarios > a 1,5 mm y ulcerados la utilización del **IFN** adyuvante en dosis baja (o dosis intermedia). No existe consenso sobre este tema.

Pacientes con T > 4 mm o metástasis ganglionar

Recomendación. En los pacientes con T > 4 mm y clínicamente N0, recomendamos la ampliación del margen (por lo menos 2 cm) y la investigación del ganglio centinela. En los pacientes con ganglio centinela positivo o con comprometimiento ganglionar clínico, se debe realizar una disección ganglionar completa. No existe un consenso sobre el mejor tratamiento adyuvante sistémico para el melanoma de alto riesgo, y la decisión debe ser siempre individualizada. En los pacientes con T > 4 mm y pN0 o cualquier T y con comprometimiento ganglionar microscópico (N1a), recomendamos uno de los tres esquemas de **IFN** adyuvante: **IFN**, 10 MU SC, de lunes a viernes, por 4 semanas (inducción), seguido de 5 MU SC, los lunes, miércoles y viernes, por 24 meses

(nuestra primera opción, basada en el estudio EORTC 18952); **IFN peguilado**, 6 mcg/kg SC semanal, por 8 semanas (inducción), seguido de mantenimiento con una dosis de 3 mcg/kg SC semanal, por un total de 5 años, con reducción de la dosis de 2 ó 1 mcg/kg para mantener el índice de desempeño (con base en el estudio EORTC 18991); el **IFN** en dosis alta, que consiste en la inducción de 20 MU/m² en 200 mL de SF IV durante 30 minutos, de lunes a viernes, por 4 semanas consecutivas, seguido de mantenimiento con 10 MU/m² SC los lunes, miércoles y viernes, por 11 meses (basado en el estudio del *Eastern Cooperative Oncology Group*, el ECOG 1684) . En los pacientes con comprometimiento ganglionar microscópico (estadio clínico III), recomendamos como única

opción **IFN** adyuvante en altas dosis (esquema del ECOG 1684). Sin embargo, si ese tratamiento no es viable, recomendamos la observación en lugar de cualquier otro esquema, o reducciones arbitrarias de dosis. Considerar sólidamente el uso de RT adyuvante (600 cGy 2 veces/semana por 5 fracciones) en los pacientes con comprometimiento ganglionar microscópico de por lo menos un ganglio linfático de la región cervical o comprometimiento macroscópico de más de cuatro ganglios linfáticos en la región axilar o inguinal o la presencia de una extensión extranodal.

Nota. El uso de **IFN** en dosis intermedia se basa en el estudio del EORTC 18952, que incluyó 1,388 pacientes para la observación o para

recibir **IFN**, 10 MU SC, por 1 mes (inducción), seguido de 10 MU SC, 3 veces/semana, por 1 año, o 5 MU SC, por 2 años [*Lancet* 366:1189, 2005]. Con un seguimiento mediano de 4,65 años, el grupo que recibió 25 meses de **IFN** presentó un aumento absoluto de 7,2% en el intervalo libre de metástasis a distancia (ILMD) y de 5,4% en la SG, y el grupo que recibió 13 meses de **IFN** presentó una tasa de ILMD del 3,2% y ningún aumento en la SG. La reducción relativa de riesgo de metástasis a distancia y de muerte, de acuerdo con la estadificación y el tratamiento recibido, es mostrada en la siguiente tabla:

	HR en el brazo 13 meses de **IFN**	HR en el brazo 25 meses de **IFN**

N	214	209	409	215	212	408
Estadio	IIB	III N1	III N2	IIB	III N1	III N2
ILMD	0,78	0,89	1,01	0,54	0,66	0,90
SG	0,71	1,02	1,09	0,54	0,73	0,97

Abreviaciones: HR, razón de riesgo; ILMD, intervalo libre de metástasis a distancia; SG, supervivencia global.

La tabla anterior muestra claramente que, en pacientes con bajo volumen de enfermedad (Breslow > 4 mm o comprometimiento ganglionar microscópico, rotulado como N1), la magnitud de la reducción de riesgo es mucho mayor, sin embargo, el impacto del tratamiento con **IFN** adyuvante en los pacientes con un alto volumen de enfermedad (rotulado como N2) es insignificante. El estudio EORTC 18991, que evaluó la función del **IFN**

peguilado en la adyuvancia, mostró resultados similares [*Lancet* 372:117, 2008]. En ese estudio, 1,256 pacientes con comprometimiento ganglionar fueron aleatorizados para **IFN peguilado** por 5 años *versus* observación, mostrando un aumento del intervalo libre de enfermedad (HR=0,84, IC de 95%: 0,73-0,98, *P* = 0,02) y una tendencia hacia el aumento del ILMD (HR=0,90, IC del 95%: 0,77 - 1,06, *P* = 0,20). Además, a similitud del estudio EORTC 18952, en un análisis de subgrupo también se observó que los pacientes con enfermedad ganglionar microscópica (N1) tuvieron una reducción del riesgo relativo significativamente mayor que los pacientes con enfermedad ganglionar macroscópica (N2). Según lo exhibido en la siguiente tabla, tanto el EORTC 18952 como el 18991 mostraron

claramente un impacto mayor con **IFN** adyuvante en los pacientes con enfermedad de bajo volumen (estadios IIB y IIIN1) y un impacto insignificante en los pacientes con enfermedad de alto volumen (estadios IIIN2). En la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2009, Eggermont *et al*. presentaron un análisis conjunto de ambos estudios del EORTC, el cual mostró un impacto significativo en la SG para los pacientes cuyas lesiones primarias fueron ulceradas y cuyo comprometimiento ganglionar fue microscópico. Esos datos sugieren que la presencia de ulceración y volumen de la enfermedad son fuertes marcadores de la sensibilidad al tratamiento con **IFN** adyuvante [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 9007, 2009]

Estudio	**IFN peguilado** X 5 años (EORTC 18991)		**IFN** dosis intermedia 25 meses (EORTC 18952)		
Status	N1	N2	IIB	N1	N2
N (**IFN** + Obs)	540	715	215	212	408
HR ILR	0,73	0,86	0,54	0,66	0,90
HR SLMD	0,75	0,94	0,58	0,69	0,92
HR SG	0,88	1,01	0,54	0,73	0,97

Abreviaciones: HR, razón de riesgo; ILR, intervalo libre de recurrencia; SLMD, supervivencia libre de metástasis a distancia; SG, supervivencia global.

Los fundamentos para la utilización del **IFN** en dosis altas se basa en tres estudios americanos conducidos por el

ECOG. El primero, E1684, mostró inicialmente un aumento tanto de la supervivencia libre de enfermedad como de la SG [*J Clin Oncol* 14:7, 1996]. Una reciente actualización de ese estudio, con seguimiento mediano de 12,6 años, continua mostrando un aumento de la supervivencia libre de enfermedad (HR=1,38; *P* = 0,02), pero no de la SG (HR=1,22; *P* = 0,18), posiblemente debido a otras causas competitivas de muerte [*Clin Cancer Res* 10:1670, 2004]. El segundo, E1690, comparó **IFN** en dosis alta *versus* **IFN** en dosis baja *versus* observación y mostró sólo un aumento del intervalo libre de enfermedad con **IFN** en dosis alta en el informe original [*J Clin Oncol* 18:2444,2000], pero que se perdió con el seguimiento de 6,6 años (HR=1,24; *P* = 0,09) [*Clin Cancer Res* 10:1670, 2004]. El tercero, E1694, comparó **IFN**

en dosis alta con la vacuna del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) modificada, un gangliósido denominado GM2-KLH/QS21. Ese estudio fue interrumpido debido a un aumento significativo de la supervivencia a favor del **IFN** [*J Clin Oncol* 19:2370, 2001]. Una reciente actualización mantiene los mismos hallazgos del informe inicial [*Clin Cancer Res* 10:1670, 2004]. Una duda persiste en relación al potencial efecto perjudicial de la vacuna que compromete la interpretación del beneficio del **IFN**. El estudio EORT 18961 comparó, en fase III (n=1,314), una vacuna con gangliósido GM2-KLH21 muy similar a la utilizada en el ECOG *versus* observación, y la vacuna presentó un impacto adverso en la supervivenvia en los pacientes en el estadio II, de acuerdo a lo presentado

en ASCO 2008, [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 9004, 2008]. De esta forma, el beneficio de la supervivencia del **IFN** observado en el estudio ECOG 1694 puede ser, por lo menos en parte, debido a un efecto adverso de la vacuna. En la ASCO 2008 también se presentó el resultado del *Sunbelt Melanoma Study*, que aleatorizó a 218 pacientes con metástasis en un único ganglio centinela para la observación *versus* **IFN** en dosis alta (estilo ECOG) [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 9003, 2008]. Con un seguimiento de 64 meses, ese estudio, con una inclusión inferior a la pretendida, no alcanzó el poder estadístico para detectar la diferencia en el intervalo libre de enfermedad (HR=0,82, IC de 95%: 0,47-1,40, *P* = 0,46) entre el grupo tratado y el observado. No obstante, al evaluar los tres estudios del ECOG con **IFN** en

dosis alta, se observa un discreto impacto en la supervivencia libre de enfermedad y un cuestionable impacto en la SG. Cabe destacar que los estudios que evaluaron dosis bajas de **IFN** (1 a 3 MU SC 3 veces/semana), que incluyen el EORTC 18871 [*Eur J Cancer* 40:390, 2004], la WHO#16 [*Lancet* 358:866, 2001], E1690 [*J Clin Oncol* 18:2444, 2000] y *AIM High* [*J Clin Oncol* 22:53, 2004], en los pacientes en estadio III, no mostraron un impacto ni siquiera en el intervalo libre de enfermedad. El grupo griego recientemente informó los datos de un estudio aleatorizado, el cual comparó un mes de inducción con **IFN** en dosis altas *versus* 1 año, sin detectar diferencia entre los brazos en términos de intervalo libre de enfermedad o SG [*J Clin Oncol* 27:939, 2009]. Sin embargo, el estudio es muy pequeño para

identificar diferencias importantes, y las dosis de **IFN** fueron menores que las de los estudios del ECOG y, por lo tanto, ese resultado no puede considerarse definitivo. Es necesario esperar los datos del estudio E1697, el cual compara 1 mes de **IFN** en dosis alta con observación, para definir la función de la adyuvancia con **IFN** en dosis alta por 1 mes. Un metaanálisis con más de 6,000 pacientes fue presentado en ASCO 2007 y mostró que el **IFN** aumentó el tiempo libre de eventos (HR=0,87; IC de 95%: 0,81-0,93, *P* = 0,00006) y SG (HR=0,90; IC de 95%: 0,84-0,97, *P* = 0,008), independientemente de la dosis y duración del tratamiento. El metaanálisis muestra que los tumores ulcerados presentan un mayor beneficio con **IFN** adyuvante [*J Clin Oncol* 25: *abstr* 8526, 2007]. La quimioterapia

(QT) adyuvante con **dacarbazina** (**DTIC**) o nitrosureas no mostró beneficio en los estudios aleatorizados, en términos de supervivencia y, por lo tanto, no debe administrarse [*Hematol Oncol Clin North Am* 12:835, 1998]. Varias series retrospectivas y un estudio prospectivo de fase II muestran que la utilización de la RT adyuvante aumenta significativamente el control regional y debe considerarse en pacientes con alto riesgo de recurrencia regional como múltiples ganglios linfáticos comprometidos y extensión extranodal [*Lancet Oncol* 10:409, 2009].

Consejo. Debido a la elevada toxicidad del **IFN** en dosis alta, la decisión del tratamiento debe ser cuidadosamente individualizada,

principalmente en los pacientes mayores de 65 años. En los primeros 3 a 5 días posteriores a la inducción, recomendamos prescribir un antiinflamatorio tipo **naproxeno**, 500 mg VO, de 12/12 h, como premedicación para disminuir la fiebre y los escalofríos (todos los pacientes tendrán esos síntomas en el primer día del **IFN**). No utilizar corticosteroides como premedicación. Premedicar con **metoclopramida**, 20 mg IV, o, en caso de ser necesario, **granisetron**, 1 mg, o **ondansetron**, 8 mg IV. Iniciar con antidepresivo - **paroxetina**, 20 mg/día - como medida preventiva, de ser posible, 2 semanas previas al inicio del **IFN** [*N Engl J Med* 344:961, 2001]. Durante el primer mes (inducción), realizar hemograma y pruebas de función hepática semanales, los lunes, debido a que el reposo del fin de

semana tiende a mejorar el resultado del hemograma. Monitorear el hemograma y la función hepática con DHL mensualmente, en los primeros 3 meses, y luego cada 3 meses durante la terapia. Las dosis de **IFN** deben modificarse apropiadamente, como se muestra a continuación. Reducir hasta en dos veces la dosis, de acuerdo con la toxicidad. No deben reducirse las dosis arbitrariamente.

El siguiente es el esquema actualmente utilizado por los estudios del ECOG para la reducción de la dosis de **IFN**, de acuerdo con la toxicidad:

Suspender el IFN hasta que el parámetro alcance el nivel normal, reiniciando con una dosis reducida en el 33% si: leucopenia < 1,900 o

neutropenia < 500*, o aumento de BT > 1,5 veces el basal, o aumento de TGO > 5 veces el basal o aumento de FA > 5 veces el basal, o aumento de Cr hasta 1,5 veces el basal, o depresión, o alteración cognitiva grave.

Suspender definitivamente el tratamiento con IFN si: aumento de Cr > 1,5 veces el basal o arritmia que requiere tratamiento.

**La granulocitopenia fue utilizada en el estudio original, E1684, y la leucopenia fue utilizada en los estudios E1690 y E1694. En el estudio E1694, las reducciones de las dosis fueron del 50%, y no del 33% como en los estudios subsecuentes. En nuestra práctica clínica adoptamos las directrices de los estudios E1690 y 1694.*

Pacientes con metástasis en tránsito o satélites

Recomendación. Los pacientes con metástasis en tránsito o satélite presentan un elevado riesgo de muerte, y se recomienda la resección de las lesiones cuando la enfermedad presenta un comportamiento indolente. Si las metástasis en tránsito presentan un comportamiento agresivo y se localizan en las extremidades, recomendamos la perfusión aislada del miembro con **melfalan** (primera opción) o infusión aislada de miembro con **melfalan** y **dactinomicina** (segunda opción) o hasta el tratamiento sistémico. Si la perfusión aislada no es viable, se debe considerar **interleucina 2** (**IL-2**)

intralesional en pacientes con metástasis subcutáneas o la aplicación de crema de **imiquimod** en las metástasis intradérmicas (o la combinación de ambas estrategias).

Nota. Varias series de perfusión aislada de miembro mostraron una tasa de respuesta completa del orden del 50 al 90% (dependiendo del volumen de la enfermedad) y que es duradera en el 25 al 30% [*Surg Oncol Clin N Am* 17:785, 2008]. Ese tipo de tratamiento presenta un potencial de cura en los pacientes con enfermedad confinada a la extremidad y, por lo tanto, debe ser fuertemente considerado como primera opción terapéutica [*Surg Oncol Clin N Am* 17:785, 2008]. La función de la adición del **TNF** al **melfalan** en pacientes con enfermedad voluminosa (

bulky) no está totalmente claro en el melanoma [*Arch Surg* 139:1237, 2004; *J Clin Oncol* 25:4196, 2006]. La infusión aislada del miembro representa una alternativa más simple de realizar y con menos toxicidad cuando es comparada con la perfusión aislada. Sin embargo, una comparación retrospectiva realizada por el grupo de la *Duke University* muestra superioridad de la perfusión sobre la infusión aislada del miembro [*Ann Surg Oncol* 15:2195, 2008]. En los pacientes con metástasis en tránsito tipo intradérmicas puede considerarse un tratamiento con la crema de **imiquimod**, la cual es un potente estimulante del sistema inmune y presenta una alta tasa de respuesta en esos casos [*Dermatology* 205:135, 2002]. La **IL-2** intralesional muestra una respuesta clínica en la mayoría de los pacientes con

metástasis en tránsito tipo SC (62% en un estudio de fase II con 24 pacientes) [*Br J Cancer* 89:1620, 2003]. En los casos de metástasis en tránsito mixtas, es recomendable la combinación de **imiquimod** y **IL-2** intralesional por presentar una actividad alta [*Br J Dermatol* 156:337, 2007].

Seguimiento

Recomendación. El seguimiento dermatológico para la detección de nuevos tumores primarios. En los primeros 2 años, cada 6 meses, y, después, anualmente. En los pacientes con antecedente familiar importante o número muy elevado de nevos, recomendamos mapeo de nevos. **Estadio I:** examen clínico cada 4 a 6 meses en los primeros 2

años, y después cada 6 meses, hasta los 5 años. Después de 5 años, realizar una evaluación clínica anual. **Estadio II:** examen clínico cada 3 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses, hasta completar 5 años, y luego, anualmente. La utilización de los exámenes subsidiarios en los estadios I y II es controvertido. Considerar medidas de DHL cada visita y rayos X del tórax en consultas alternadas. En pacientes que no se investigó el ganglio centinela, considerar en cada consulta la ecografía (ECO) de las cadenas ganglionares de la región del drenaje. **Estadio III:** examen clínico y DHL cada 3 meses, y rayos X de tórax cada 6 meses en los primeros 2 años. Luego, evaluación clínica con DHL cada 6 meses y exámenes de imagen en consultas alternadas. Luego de 5

años, realizar una evaluación clínica anual.

Nota. No existe consenso en relación a la rutina de seguimiento de los pacientes con melanoma operado, debido especialmente al impacto restricto de los tratamientos terapéuticos en la enfermedad avanzada. En los pacientes en estadios I y II, la historia clínica y el examen físico detectan del 80 al 90% de las recurrencias, mientras que los rayos X del tórax y los exámenes de sangre detectan las recurrencias asintomáticas en menos del 10% de los casos [*Plast Reconstr Surg* 91:94, 1993; *J Dermatol Surg Oncol* 20:175, 1994; *Ann Surg* 221:566, 1995; *JAMA* 274:1703, 1995; *J Clin Oncol* 21:520, 2003]. Un estudio que incluyó 1,288 pacientes mostró una

mejora en la detección nodal con ECO, al compararlo con el examen físico [*Cancer* 88:2534, 2000]. Esa forma de seguimiento es rutina en nuestra práctica, pero, para ser útil, el servicio de imagen necesita estar familiarizado con los criterios utilizados en el estudio. Recientemente, el grupo *Sydney Melanoma Unit* publicó el resultado del estudio prospectivo que evaluó el valor del seguimiento en 211 pacientes en estadios I a III [*Ann Surg Oncol* 14:1924, 2007]. La primera recurrencia fue local en el 13%, en tránsito en el 17%, en los ganglios linfáticos regionales en el 46% y a distancia en el 24% de los pacientes. Los propios pacientes detectaron un 73% de las recurrencias. Los autores concluyeron que lo más importante es educar a los pacientes acerca de los síntomas y observar en términos de recurrencia. Sin embargo,

los médicos detectan más frecuentemente nuevas lesiones primarias [*J Clin Oncol* 21:250, 2003] y, por eso, recomendamos el seguimiento con un dermatólogo.

Consejo. Las recurrencias locorregionales (nodal, local y en tránsito/satélite) son potencialmente curables y no pueden pasar desapercibidas.

Tratamiento del estadio IV

Pacientes con metástasis aparentemente única

Recomendación. En esos casos se debe considerar la cirugía. Para estadificar mejor al paciente, obtener,

de estar disponible, un examen por PET-TC. No se recomienda el tratamiento con QT adyuvante.

Nota. La cirugía en pacientes con lesiones únicas o sitio limitado de la enfermedad puede significar una supervivencia prolongada en aproximadamente 10 al 30% de los pacientes, dependiendo de la situación clínica [*J Surg Oncol* 94:344, 2006]. A pesar de la ausencia de datos, consideramos, antes de realizar una cirugía en los pacientes jóvenes y con alto índice de desempeño, el tratamiento sistémico neoadyuvante con quimiobioterapia.

Pacientes con metástasis cerebrales como sitio predominante de la enfermedad

Recomendación. En los pacientes con metástasis cerebral única en la RNM, recomendamos cirugía, de ser posible, o radiocirugía, si la cirugía está asociada a una alta morbilidad y la lesión es menor de 2,5 cm. Considerar RT del cerebro total luego de la cirugía o radiocirugía, o realizar un seguimiento cercano con RNM cerebral cada 8 semanas. En caso de recurrencia de pocas lesiones, recomendamos la radiocirugía; caso contrario, RT de cerebro total (si no fue previamente realizada) o la combinación de ambas modalidades (dependiendo del caso). En pacientes con metástasis sistémica concomitante a las metástasis cerebrales, sugerimos QT sistémica con **fotemustina**, 100 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, seguida de 4 semanas de reposo (inducción),

asociada a la RT de cerebro total. Si existe una respuesta, iniciar mantenimiento con **fotemustina**, 100 mg/m² IVB, cada 3 semanas. Otra opción que se debe considerar es la **temozolomida**, 75 mg/m² VO/día, por 6 semanas, seguida de 2 semanas de descanso. Recomendamos iniciar RT de cerebro total conjuntamente con la **temozolomida**.

Nota. La **fotemustina** es uno de los pocos medicamentos con actividad consistente en los pacientes con metástasis cerebrales. En un estudio multicéntrico francés de fase II con 153 pacientes, se observaron tres respuestas completas y 34 parciales (24,2%). Además de eso, en 36 pacientes con metástasis cerebrales, el 25% presentó una respuesta objetiva.

La duración mediana de la respuesta fue de 5 meses [*Cancer* 66:1873, 1990]. Un estudio franco-alemán de fase III aleatorizó 76 pacientes para un tratamiento con **fotemustina** aislada *versus* **fotemustina** combinada con RT de cerebro total y no mostró una diferencia significativa en las tasas de respuesta objetiva (11,1 *versus* 16%), en la tasa de control (respuesta objetiva + enfermedad estable) (30 *versus* 47%) o en la SG (86 *versus* 105 días), respectivamente [*Melanoma Res* 13:97, 2003]. Sin embargo, existió una pequeña diferencia a favor del tratamiento combinado en el tiempo de progresión cerebral (49 *versus* 56 días, *P* = 0,028). Un estudio del MSKCC de fase II, con **temozolomida** asociada a la **talidomida** en 26 pacientes con metástasis cerebrales de melanoma, mostró dos respuestas completas y una

parcial (respuesta global del 12%) [*Cancer* 103:2590, 2005]. En contrapartida, en dos estudios multincéntricos de fase II con **temozolomida** como agente único, se observó una respuesta global de 7 y 11% en pacientes con comprometimiento cerebral y sin tratamiento previo [*J Clin Oncol* 22:2101, 2004; *Cancer* 109:306, 2007]. El *Cytokine Working Group* informó los resultados de un estudio que evaluó la eficacia de la **temozolomida**, en la dosis de 75 mg/m²/día en las semanas 1 a 6, y **talidomida**, 100 mg VO/día, en las semanas 1 a 4 (con escalonamiento, si es bien tolerada), en combinación con la RT de cerebro total (30 Gy en 10 fracciones) [*Cancer* 113:2139, 2008]. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron mantenidos con **temozolomida** y **talidomida** hasta la

progresión. En 40 pacientes tratados, solamente el 7,5% tuvieron una respuesta objetiva en el cerebro. Ningún paciente mostró respuesta sistémica. Recientemente, el *Southwest Oncology Group* (SWOG) condujo un estudio que evaluó ese mismo esquema de **temozolomida** y **talidomida** en pacientes sin metástasis cerebral y mostró una respuesta en sólo el 14% entre 64 pacientes tratados, resultado similar al observado con **temozolomida** aislada [*J Clin Oncol* 26: *abstr* 9007, 2008]. En conjunto, esos datos muestran que la **talidomida** no proporciona una mayor eficacia que la **temozolomida**.

Consejo. Administrar **fotemustina** en el D15 sólo si el recuento de plaquetas es > 100,000/mm³. La

trombocitopenia grave es común en los pacientes pretratados. Continuar con un hemograma semanal luego del D15.

Pacientes jóvenes, sin comorbilidades y sin metástasis en el sistema nervioso central

Recomendación. En los pacientes con comprometimiento visceral, recomendamos la quimiobioterapia concomitante, desarrollada en el *MD Anderson Cancer Center* (MDACC), la cual consiste en **cisplatino**, 20 mg/m², en 1,000 mL SF IV, durante 2 horas, del D1 al D4, **DTIC**, 800 mg/m², en 250 mL SF IV, durante 1 hora, sólo en el D1, **vinblastina**, 1,6 mg/m² IVB, del D1 al D4, **IL-2**, 9 MU/m², con 25 mL de **albúmina** al 20% en 250 mL SG 5% IV IC durante 24 horas, por 4

días consecutivos, del D1 al D4, **IFN**, 5 MU/m² SC, del D1 al D5, **G-CSF**, 300 mcg SC, del D5 al D14 (para prevenir la neutropenia febril); repetir cada 3 semanas. En los pacientes con comprometimiento predominantemente cutáneo (y/o ganglionar), recomendamos como tratamiento de primera línea la **IL-2** en dosis alta, 600,000 U/kg, más **albúmina** al 20% 10 mL IV, durante 15 minutos, de 8/8 horas, con un máximo de hasta 14 dosis, seguida de una nueva serie con la misma dosis de 9 a 14 días después (1 ciclo con dos partes). Reevaluar la respuesta luego de 6 semanas. Si existe una respuesta, repetir por dos veces el mismo tratamiento. Los pacientes que progresaron con quimiobioterapia sin comprometimiento del sistema nervioso central pueden considerarse

para un tratamiento con **IL-2** en dosis alta. Para los pacientes que no son candidatos al tratamiento basado en **IL-2**, recomendamos los agentes únicos como el **DTIC**, 250 mg/m², del D1 al D5, ó 1,000 mg/m² IV, en el D1, cada 4 semanas, o **temozolomida**, 200 mg/m² VO, del D1 al D5, cada 4 semanas, o combinaciones de QT (principalmente cuando es importante una mayor tasa de respuesta objetiva), como el **CVD** - **cisplatino**, 20 mg/m² IV, del D1 al D4, **vinblastina**, 2 mg/m² IV, del D1 al D4, **DTIC**, 800 mg/m², en el D1, repetido cada 3 semanas, y el régimen de Dartmouth (sin **tamoxifeno** − **cisplatino**, 25 mg/m² IV, del D1 al D3, **DTIC**, 220 mg/m² IV, del D1 al D3, repetidos cada 3 semanas, y **carmustina** (**BCNU**), 150 mg/m² IVB, en el D1), repetido cada 6

a 8 semanas. Los pacientes que no respondieron a la QT y no presentan comprometimiento del sistema nervioso central pueden ser considerados para el tratamiento con agentes biológicos como **IL-2** en altas dosis o **IFN**, 5 a 10 MU/m² SC, 3 veces/semana (o **IFN peguilado**, 180 a 360 mcg SC semanalmente).

Nota. Los estudios seleccionados de fase II con quimiobioterapia muestran respuestas globales entre 40 y 60% y respuestas completas entre 10 y 30%. Aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes obtuvieron respuestas por más de 3 años, mostrando cura [*Oncology* 18:1443, 2004; *Arch Dermatol Res* 299:303, 2007; *Oncology* 73:33, 2007; *J Immunotox* 5:201, 2008]. Los estudios aleatorizados, sin embargo,

mostraron resultados negativos, con excepción del estudio conducido en el MDACC [*Oncology* 18:1443, 2004]. El mayor estudio aleatorizado realizado hasta la actualidad fue conducido por el intergrupo americano que comparó la quimiobioterapia concomitante (régimen modificado del MDACC) *versus* QT con **CVD** [*J Clin Oncol* 26:5748, 2008]. Ese estudio, con un total de 415 pacientes, fue negativo para la SG (HR=0,95, IC de 95%: 0,78-1,17, *P* = 0,639) y mostró una tasa de respuesta global de 19,5 *versus* 13,8% a favor de la quimiobioterapia, sin embargo, la diferencia no fue significativa (*P* = 0,140). El único estudio positivo de quimiobioterapia fue el estudio de fase III conducido por el MDACC con aproximadamente 90 pacientes por brazo. Ese estudio mostró un aumento significativo de respuesta (48 *versus*

25%, *P* = 0,001), tiempo libre de progresión (4,9 *versus* 2,4 meses, *P* = 0,008) y SG (11,9 *versus* 9,2 meses, *P* = 0,06 por *log rank* y 0,03 por el examen de Wilcoxon) a favor de los pacientes tratados con quimiobioterapia *versus* **CVD** aislada [*J Clin Oncol* 20:2045, 2002]. Es importante destacar que el estudio del intergrupo y todos los otros estudios de fase III que evaluaron la función de la quimiobioterapia fueron conducidos por médicos con poca o ninguna experiencia con ese régimen, y que el único estudio positivo fue conducido por médicos con gran experiencia en ese tipo de tratamiento. La poca experiencia en el manejo de las toxicidades relacionadas a la quimiobioterapia fue probablemente la causa de las importantes reducciones de dosis enunciadas en el estudio del intergrupo. Desde el primer ciclo, 40%

de los pacientes del brazo tratado con quimiobioterapia dejaron de recibir la dosis completa del **IFN**. Al final del segundo ciclo, más del 25% de los pacientes tuvieron una reducción de la dosis de la **IL-2**, y la intensidad de dosis de los quimioterapéuticos también fue comprometida. Esas reducciones de dosis probablemente comprometieron la eficacia del régimen de quimiobioterapia. Consideramos, por lo tanto, que la quimiobioterapia es una opción sólida en el tratamiento de primera línea en los pacientes jóvenes con melanoma metastásico siempre que el médico tenga experiencia e infraestructura para ese tipo de tratamiento. Los pacientes con metástasis cerebrales no deben, en principio, ser tratados con quimiobioterapia (o cualquier otro régimen que contenga **IL-2**), debido a

que éstas no responden al tratamiento. Si el paciente no presenta por lo menos una respuesta parcial evidente luego de 2 ciclos de quimiobioterapia, se debe suspender el tratamiento, debido a que el grado de toxicidad no justifica ese tipo de tratamiento, a menos que exista un alto grado de citorreducción. El uso de esteroides constituye una contraindicación absoluta para el uso de la quimiobioterapia. En nuestra experiencia con quimiobioterapia, entre 68 pacientes tratados, 52% presentaron una respuesta objetiva (respuesta completa del 20%) [*Arch Dermatol Res* 299:303, 2007]. De estos pacientes, 4 fueron intervenidos quirúrgicamente en el sitio único de la enfermedad residual y permanecieron sin la enfermedad; 5 pacientes tratados sólo con quimiobioterapia no presentaron recurrencia a 29+, 46+, 60+, 80+ y

113+ meses. Un paciente que se presentó inicialmente con metástasis ósea tuvo una recaída luego de permanecer sin evidencia de enfermedad por 71 meses. La **IL-2** en dosis alta presenta un potencial de cura en el melanoma metastásico, con una respuesta global del 15% y supervivencia libre de enfermedad en 5 años del 4 al 5% [*J Clin Oncol* 17:2105, 1999; *Ann Surg* 228:307, 1998] cuando se utiliza en el tratamiento de primera línea. En la experiencia del *National Cancer Institute*, pacientes con comprometimiento de piel y/o SC tuvieron una respuesta global del 53,6% (n=28), pacientes con metástasis ganglionar y en piel/SC presentaron una respuesta global del 27,7% (n=23), mientras que pacientes con comprometimiento visceral presentaron una respuesta global del

11,6% (n=69). A la luz de esos datos, recomendamos **IL-2** en dosis alta como un tratamiento de primera línea en los pacientes con comprometimiento cutáneo/SC y/o ganglionar [*J Clin Oncol* 19:3477, 2001]. La actividad de la **IL-2** en dosis alta aplicada en pacientes que progresaron con la quimiobioterapia fue evaluada sólo por dos grupos. En la serie de la Universidad de Pittsburgh, entre 26 pacientes tratados, 4 alcanzaron una respuesta completa con una duración de 4, 4, 26+ y 41+ meses, y 1 paciente presentó una respuesta parcial de 3 meses de duración para una respuesta global del 19% [*J Clin Oncol* 25:3802, 2007]. En nuestra experiencia entre 29 pacientes tratados, 1 presentó una respuesta completa, que se mantuvo por más de 36 meses, y 7 presentaron una respuesta parcial con una duración de

1, 3, 8, 9, 10, 12 y 18 meses [*Arch Dermatol Res* 299:303, 2007]. Los agentes quimioterapéuticos con una actividad en el melanoma (respuesta global entre el 10 y 20%) incluyen **DTIC** , **temozolomida**, **carmustina**, **lomustina**, **vinblastina** y **taxanos** [*Cancer Control* 7:185, 2000]. Los estudios de fase III, que compararon los agentes únicos *versus* la combinación de QT, no mostraron un aumento de la supervivencia, pero existe una tendencia al aumento de la respuesta global [*Cancer Control* 7:185, 2000]. Se debe considerar la combinación de QT, principalmente cuando la respuesta clínica es importante, como, por ejemplo, en la recurrencia del tumor en la región de la cabeza y del cuello, los tumores próximos a los plexos nerviosos etc. El estudio de fase II del MDACC mostró el 15,6% de respuesta

global en 32 pacientes con melanoma anteriormente tratados, utilizando **paclitaxel** en la dosis de 90 mg/m² IV, durante 80 minutos, en los D1, D5 y D9, cada 3 semanas [*Melanoma Res* 14:63, 2004]. Los pacientes que no responden a la QT pueden responder al **IFN** o a la **IL-2** en dosis alta [*Cancer Control* 7:185, 2000]. Las dosis de **IFN** menores que 5 MU/m² casi no presentan actividad antitumoral en el melanoma [*Semin Oncol* 24:S24, 1997]. Los dados recientes muestran que el **IFN peguilado** en la dosis de 180 a 450 mcg SC por semana produce respuestas similares al **IFN** convencional, pero con una mejor tolerancia [*J Clin Oncol* 24:1188, 2006]. La combinación de **carboplatino** y **paclitaxel** fue evaluada en 31 pacientes refractarios al **DTIC** o **temozolomida** y se observó una respuesta objetiva en el 26%, con

un tiempo mediano libre de progresión de 3 meses [*Cancer* 106:375, 2006]. Los dados preliminares de un estudio de fase II (n=101) con **DTIC**, con o sin **sorafenib**, mostraron un aumento de la tasa de respuesta (respuesta global de 24 *versus* 12%) y del tiempo libre de progresión (HR=0,66) con la adición de **sorafenib** [*J Clin Oncol* 26:2178, 2008]. En segunda línea, al combinarlo con **CAP** y **paclitaxel**, el **sorafenib** no sumó ningún beneficio al evaluarlo en un estudio de fase III con 270 pacientes [*J Clin Oncol* 27:2823, 2009]. Uno de los recientes e importantes avances en el tratamiento del melanoma está asociado a un mejor entendimiento de las mutaciones genéticas responsables por el crecimiento de la célula tumoral (*driving* genes). Aunque aún no poseemos un conocimiento completo, los datos preliminares muestran que en

los melanomas acrales, de mucosa y en áreas de daño solar severo (representado por elastosis solar severa, como en el rostro), la mutación del *c-kit* desempeña una función importante en el crecimiento tumoral. Por otro lado, los melanomas que se originan en la piel sin daño solar crónico (por ejemplo, en el tronco) no presentan mutación del *c-kit*, pero sí del BRAF (60% de los casos) [*J Clin Oncol* 24:4340, 2006]. En la ASCO de 2009, los datos preliminares de un estudio de fase I que utilizó un potente inhibidor del BRAF (**PLX4032**) en los pacientes portadores de mutación del BRAFV600E en dosis superior a 240 mg 2 veces/día mostraron una respuesta objetiva por RECIST en 9 de 15 pacientes tratados [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 9000, 2009]. Asimismo, en la ASCO 2009 se informó un estudio detallado de la tasa de

mutación o amplificación del *c-kit*, así como de la actividad del **imatinib** en esos pacientes con melanoma. Entre los 146 evaluados, la tasa de mutación o amplificación fue del 12% para el melanoma de piel con daño solar severo (n=34), 24% para el melanoma de mucosa (n=59) y 30% para el melanoma acral (n=43). Entre 12 pacientes evaluados para la respuesta, 2 presentaron RC y 2 RP (RG del 33%) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 9001, 2009]. A la luz de esos datos con los inhibidores de BRAF y con **imatinib**, se debe considerar firmemente la derivación de los pacientes portadores de mutaciones para estudios clínicos.

Consejo. En los pacientes que recibieron quimiobioterapia recomendamos: colocar un catéter

central temporario de doble lumen antes de cada ciclo (retirar en el alta hospitalaria, debido a que esa estrategia disminuye considerablemente la incidencia de infecciones); SF, 1,000 mL, con KCl 19,1% 10 mL y MgSO4 10% 10 mL IV, de 8/8 h; **acetaminofén**, 750 mg VO, de 6/6 h; **droperidol**, 2,5 mg IV, con **difenhidramina**, 50 mg IV, de 8/8 h (prestar atención a los signos extrapiramidales); prescribir **difenhidramina**, 50 mg IV, de 8/8 h, de ser necesario (SN) para la ansiedad; **droperidol**, 2,5 mg IV, con **difenhidramina**, 50 mg IV, de 8/8 h SN, para náuseas; **meperidina**, 50 a 75 mg IV, de 4/4 h SN, para los escalofríos; evaluar la PA, P, T y diuresis de 4/4 h; si la PAS ≤ 90 mmHg, administrar 500 mL SF IV durante 30 minutos; si la diuresis es ≤ 150 mL/h y la PA estable,

administrar **manitol** 20% − 300 mL IV, durante 30 minutos; si la diuresis permanece ≤ 150 mL/h, iniciar con **noradrenalina** en la dosis inicial de 1 a 2 µg/min., aumentando de acuerdo con la necesidad (4 ampollas de 4 mg en 250 mL de SG 5% resultan en 60 µg/mL, que, en la bomba de infusión a 1 mL/h, equivalen a 1 µg/min.); si la temperatura del paciente es superior a 39,5ºC por más de 1 hora, **dipirona**,1 amp IV; **loperamida**, 4 mg VO, de 6/6 h SN, para la diarrea; no utilizar glicocorticosteroides de ningún tipo, debido a que afectan la respuesta a la **IL-2**; realizar en los D3 y D5, Cr, Na, K, Mg; realizar un hemograma completo en el D5 y luego, como mínimo, semanal; antes de cada ciclo, realizar un hemograma, exámenes de función hepática, DHL, Cr, Na, K y Mg; si el paciente presenta hipotensión

importante durante el tratamiento o fiebre 24 horas luego de la finalización de la **IL-2**, debe considerarse portador de infección hasta que se pruebe lo contrario; en ese caso, realizar una hemocultura del catéter central y de la sangre periférica e iniciar **vancomicina** , 1g IV, de 12/12 h, y **meropenen**, 1g IV, de 8/8 h, o **cefepima**, 2 g IV, de 12/12 h De acuerdo a nuestra experiencia, la adición del **aprepitant** durante la quimiobioterapia contribuyó de forma importante para el control de las nauseas y vómitos, reduciendo, por lo tanto, la toxicidad que a veces se mostró limitante.

MELANOMA OCULAR

Enfermedad localizada en el globo ocular

Recomendación. El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad e incluye termoterapia (no disponible en el Brasil), RT de placa, enucleación y hasta la exenteración de la órbita.

Nota. El diagnóstico del melanoma ocular es primariamente clínico. No existe indicación de biopsia. Luego del tratamiento definitivo del tumor primario, no existe indicación de ninguna forma de tratamiento adyuvante, independientemente del riesgo de recurrencia.

Consejo. Estadificar con TC, ECO o RNM de hígado, debido a que éste es el sitio primario de las metástasis en la mayoría de los pacientes, y rayos X del tórax.

Enfermedad avanzada predominantemente hepática

Recomendación. Considerar cirugía si las lesiones son resecables. QT intraarterial con **fotemustina**, 100 mg/m² IA, en los D1, D8 y D15, seguida de 4 semanas de reposo o quimioembolización con **cisplatino**, 100 a 120 mg/m² IA, con **lipiodol** o **esponja de polivinil** o quimioembolización con **BCNU**. Considerar QT intraarterial prequirúrgica en los pacientes con enfermedad resecable.

Nota. En pacientes altamente seleccionados, puede ser beneficiosa la resección de las metástasis hepáticas y pulmonares [*Eur J Surg Oncol* 24:127, 1998; *Cancer* 89:1561, 2000; *Cancer*

100:122, 2004]. La **fotemustina** IA [*J Clin Oncol* 15:2589, 1997], quimioembolización con **cisplatino** [*JAMA* 260:974, 1988; *Cancer* 76:1665, 1995] o **BCNU** [*Melanoma Res* 15:297, 2005] producen respuestas parciales en aproximadamente el 20 al 40% de los casos, y son las modalidades más eficientes.

Consejo. La quimioembolización sólo puede realizarse en los pacientes con razonable función hepática. Nunca puede realizarse en los pacientes con aumento de bilirrubinas o baja reserva hepática, ya que desarrollan insuficiencia hepática aguda, frecuentemente letal. Sin embargo, la **fotemustina** IA puede utilizarse en los casos con baja reserva hepática. La mielosupresión subsiguiente a la

fotemustina IA ocurre de la misma forma como ocurre con el uso IV.

Enfermedad avanzada con enfermedad significativa extrahepática

Recomendación. Recomendamos sólo tratamiento de soporte, debido a que el tratamiento sistémico presenta una respuesta muy baja.

Nota. El melanoma ocular es característicamente resistente a la QT sistémica. La experiencia del MDACC con 143 pacientes tratados con esquemas variados de QT, casi todos conteniendo **DTIC**, mostró apenas una respuesta objetiva [*Cancer* 76:1665, 1995]. Aunque los estudios iniciales de

fase II informaron respuestas globales con **BOLD** e **IFN** del 15 al 20% [*J Exp Clin Cancer Res* 16:201, 1997; *Cancer* 95:2366, 2002], un estudio multicéntrico conducido por el EORTC no mostró ninguna respuesta objetiva en los 20 pacientes tratados [*Eur J Cancer* 39:1115, 2003]. En la experiencia del SWOG se observó una tasa de respuesta global del 9% entre 57 pacientes tratados con esquemas variados de QT, la mayoría con **cisplatino**, **vinblastina** y **bleomicina**. En esa serie, la respuesta objetiva en los pacientes con metástasis hepáticas fue de sólo el 5% [*Am J Clin Oncol* 21:568, 1998]. En conjunto, esos datos indican que el melanoma ocular es altamente resistente a la quimioterapia sistémica. Un pequeño estudio piloto con sólo 10 pacientes portadores de melanoma ocular metastásico mostró

una respuesta parcial en un paciente tratado con **sunitinib** [*J Clin Oncol* 26: *abstr* 9047, 2008]. Los estudios de fase II con ese medicamento están en curso.

Consejo. En estos casos, de acuerdo con la experiencia de los autores, las mejores opciones son el tratamiento de soporte o los estudios de investigación.

Sarcomas de Partes Blandas del Adulto

43 . Sarcomas de Partes Blandas del Adulto (excepto GIST)

Actualizado el 20/08/09, después de ASCO 2009

Rafael Schmerling, Veridiana Pires de Camargo y Antonio C. Buzaid

C49

ESTADIFICACIÓN AJCC 2002

G1: bien diferenciado; **G2**: moderadamente diferenciado; **G3**: poco diferenciado; **G4**: indiferenciado. **T1**: tumor ≤ 5 cm superficial (**a**) o profundo (**b**); **T2**: tumor > 5 cm superficial (**a**) o

profundo (**b**). **N0**: sin metástasis ganglionar; **N1**: presencia de metástasis ganglionar. **M0**: sin metástasis a distancia; **M1**: presencia de metástasis a distancia.

Clasificación (TNM)

Estadio I: G1 a G2, T1a a T2b, N0, M0 – supervivencia del 80% en 5 años.

Estadio II:G3 a G4, T1a a T2a, N0, M0 – supervivencia del 70% en 5 años.

Estadio III: G3 a G4, T2b, N0, M0 – supervivencia del 45% en 5 años.

Estadio IV: qqGqqTN1M0 o M1 – supervivencia del 10% en 5 años.

Nota. El tumor superficial está localizado exclusivamente por encima de la fascia superficial, sin invasión de

la misma; el tumor profundo está localizado exclusivamente o parcialmente por debajo de la fascia superficial o por encima de la fascia superficial, con invasión de la misma. Los sarcomas retroperitoneales, mediastínicos o pélvicos están clasificados como tumores profundos.

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Obtener resonancia nuclear magnética (RNM) y/o tomografía computarizada (TC) del área afectada (por ejemplo, pierna, abdomen) y TC del tórax. La RNM de cerebro es necesaria solamente en pacientes con sarcoma alveolar metastásico. En casos de liposarcoma (excepto tumores bien diferenciados) incluir, además de la

TC del tórax, TC del abdomen y pelvis. Considerar en pacientes con liposarcoma mixoide de grado alto, así como en los asintomáticos, RNM de la columna total para evaluar la posibilidad de metástasis óseas.

Nota. Aunque la detección de metástasis pulmonares en pacientes con tumores < 5 cm es menor que 1% [*Cancer* 92:863, 2001], la TC del tórax es útil como examen basal, y la indicamos a todos los pacientes debido a la incidencia elevada de granulomas en el Brasil. La función de la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) no está totalmente aclarada [*J Nucl Med* 49:480, 2008; *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2009 (*Epub ahead of print*)]. La medida del SUV es significativamente más alta en tumores

de grado alto al compararla con tumores de grado bajo [*Cancer Treat Review* 30:83, 2004]. En una serie reciente que incluyó 75 pacientes con sarcoma de riesgo alto (81% grado alto; 69% T2b), la estadificación común reveló enfermedad metastásica en 17% de los pacientes, mientras que el examen de PET-TC detectó solamente el 13%. Entre 8 pacientes en los que el examen de PET-TC indicó metástasis, 4 eran de locales conocidos, 2 fueron comprobados como falsos positivos y en 1 paciente se detectó un nuevo local. Los autores consideraron que el examen de PET-TC no contribuye para la toma de decisión en la estadificación [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10531, 2009]. Los pacientes con sarcoma alveolar metastásico tienen oportunidad relativamente alta (del orden de 20%) de comprometimiento del cerebro y,

por lo tanto, recomendamos RNM para esos casos [*Cancer* 91:585, 2001]. La experiencia del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) muestra que en pacientes con liposarcoma, principalmente liposarcoma mixoide, los locales de enfermedades metastásicas son imprevisibles y, por lo tanto, recomendamos TC de todo el cuerpo como parte de la estadificación [*Cancer* 85:85, 1999]. La experiencia del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) verificó que más del 50% del comprometimiento metastásico en el liposarcoma mixoide es óseo, siendo que la mayoría ocurrió en pacientes con tumores de grado alto [*Ann Surg Oncol* 14:1507, 2007]. El rastreo óseo y el examen de PET-TC tienen sensibilidad baja (alrededor del 15%) y no son útiles para la detección de metástasis óseas de esa entidad [*Cancer* 110:1815,

2007]. Así, en los pacientes con liposarcoma mixoide de riesgo alto, recomendamos RNM de la columna total para excluir metástasis óseas.

Consejo. Obtener RNM basal del área afectada para comparación futura después de la cirugía o radioterapia (RT) adyuvante. En pacientes con tumor primario < 5 cm, los nódulos pulmonares identificados en la TC son probablemente benignos y deben ser solamente seguidos.

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES

Los sarcomas de partes blandas comprenden tumores altamente

heterogéneos. A continuación describimos algunas peculiaridades.

Sarcoma Pleomórfico

Esta nomenclatura sustituye al antiguo término fibrohistiocitoma maligno, el cual englobaba a diversos tipos de sarcomas de partes blandas, muchas veces con comportamientos distintos y que, en revisiones de clasificación, fueron encuadrados bajo otra nomenclatura. Entre los tumores de partes blandas, se reconoce un grupo de tumores fibrohistiocíticos (agrupados por características morfológicas), los cuales incluyen tumores de comportamiento indolente y otros agresivos, como el sarcoma pleomórfico indiferenciado. Ese diagnóstico es actualmente considerado

como “de exclusión” y se espera que el mismo represente menos del 5% de los sarcomas.

Liposarcoma

El comportamiento depende del subtipo. El liposarcoma bien diferenciado (G1 a G2), también llamado de tumor lipomatoso atípico, presenta un óptimo pronóstico y casi nunca causa metástasis. Entretanto, el índice de recurrencia local es alto, principalmente en los tumores intraabdominales, debido a la dificultad quirúrgica. Cuando recurren localmente, de ser posible, deben ser resecados, debido a la baja respuesta a la quimioterapia (QT). En la pieza quirúrgica son frecuentemente detectados focos del liposarcoma

desdiferenciado, lo que implica en peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia local y a distancia. Los liposarcomas pleomórfico y desdiferenciado son considerados como de grado alto y producen frecuentemente metástasis pulmonares, pudiendo también afectar otros órganos [*Cancer* 85:85, 1999]. El liposarcoma mixoide representa 30 a 35% de los liposarcomas y se distingue por las características morfológicas y moleculares [t (12; 16) (q 13; *P* = 11) o t (12; 22) (q 13; 12)]. Presenta pronóstico intermedio, puede causar metástasis, principalmente para el subcutáneo (inclusive en el canal espinal), para las cavidades serosas (pleura y pericardio) y, menos frecuentemente, para el pulmón. Un estudio recientemente publicado sugiere que el componente mixoide no

tiene impacto en el pronóstico, pero sí la proporción de las células redondas, siendo peor cuando es superior al 5% [*Cancer* 109:2522, 2007].

Mixofibrosarcoma

Esta es una entidad responsable por la mayoría de los sarcomas de partes blandas de las extremidades en adultos y representa una porción considerable de los entonces denominados fibrohistiocitomas malignos [*J Clin Oncol* 19:3045, 2001]. La tasa de recurrencia local puede superar el 50%, sin embargo, la diseminación metastásica a distancia raramente ocurre en los tumores de grado bajo [*Am J Surg Pathol* 20:391, 1996]. Aunque no existan datos específicos de respuesta a la QT para esa histología, se espera

que sea similar a la de los fibrohistiocitomas malignos, entre los tumores de grado alto.

Sarcoma sinovial

Este tipo de sarcoma ocurre en jóvenes (edad medía de 27 años), su localización es próxima a las articulaciones de la rodilla, de las manos y de los pies. Presenta una historia natural indolente pudiendo ocasionar metástasis después de 5 años de la resección del tumor primario. En los casos de dificultad diagnóstica, ese tipo de tumor puede ser caracterizado por la detección de la mutación t(X; 18). Un tercio presenta calcificación en los rayos X simples.

Leiomiosarcomas

Al contrario de los otrora llamados leiomiosarcomas del tracto gastrointestinal (actualmente llamados de tumores estromales del tracto gastrointestinal – GIST – y que son altamente resistentes a la QT), los leiomiosarcomas clásicos del útero, retroperitoneo y vena cava responden bien a las combinaciones de **ifosfamida** y **doxorubicina** y **docetaxel** y **gencitabina**.

Angiosarcomas (hemangio y linfangiosarcomas)

El linfangiosarcoma está frecuentemente asociado a la estasis linfática. Cuando ocurre después de una

mastectomía, es llamado de síndrome de Stewart-Treves. El hemangiosarcoma afecta principalmente a la región de la cabeza y cuello. Aunque recientemente, **bevacizumab** y **sorafenib** se mostraron activos en estudios preliminares [*J Clin Oncol* 27:3133, 2009; *J Clin Oncol* 27:*abstr*, 10522, 2009].

Neurosarcomas

Cincuenta por ciento ocurren en pacientes con neurofibromatosis. Tienden a extenderse a lo largo de la vaina del nervio, produciendo masas fusiformes y pueden responder a **ifosfamida** y **doxorubicina**.

Sarcoma epitelioide

Es un tumor agresivo que afecta a los jóvenes, principalmente en las porciones distales de las extremidades. Tiende a producir metástasis en tránsito (*skip metastasis*) y, por lo tanto, se puede prestar bien a la perfusión aislada del miembro. Una peculiaridad de su comportamiento es la ocurrencia de metástasis para ganglios linfáticos y hueso. Presenta una respuesta mala a la QT sistémica. La mejor opción en la enfermedad metastásica es la realización de estudios clínicos con nuevos medicamentos.

Sarcoma de células claras

Es también llamado de melanoma de

partes blandas. Típicamente ocurre en adolescentes y adultos jóvenes, próximo a la vaina de los tendones de los pies y tobillos. Tiende a producir metástasis para ganglios linfáticos regionales y pulmón, registrando una supervivencia global (SG) de aproximadamente 50% en 5 años [*Adv Anat Pathol* 13:286, 2006]. Esos pacientes son tratados por algunos grupos como portadores de melanoma y, por otros, como portadores de sarcoma. Entretanto, esos tumores responden mal a ambos abordajes. El principal tratamiento es la cirugía radical.

Sarcoma alveolar

Su comportamiento es indolente (se presenta en el muslo, en el adulto, y en

la cabeza y cuello, en niños). Básicamente, es uno de los únicos tipos de sarcoma que resulta en metástasis cerebral (20% de los casos tienen comprometimiento cerebral cuando ya existe metástasis pulmonar) [*Cancer* 91:585, 2001]. No responde bien a la **ifosfamida** y **doxorubicina** [*Cancer* 91:585, 2001; *Eur J Cancer* 39:1511, 2003]. Debido a la respuesta baja a la QT, el mejor tratamiento para la enfermedad metastásica es la cirugía, cuando es posible, o estudios clínicos con nuevos medicamentos. En ASCO 2009, fueron reportadas respuestas con **cediranib**, un potente inhibidor del VEGF, en pacientes con enfermedad metastásica [*J Clin Oncol* 27;*abstr* 10523, 2009].

Dermatofibrossarcoma

protuberans

El dermatofibrosarcoma *protuberans* es una neoplasia de grado bajo, caracterizada por la alteración genética t(17;22), y raramente causa metástasis, aunque presenta un comportamiento local agresivo con recurrencias locorregionales frecuentes. La mutación en el receptor PDGFR-beta y el aumento de la producción de PDGF-beta por el tumor muestran una estimulación autocrina y una proliferación celular, la cual puede ser interrumpida por los inhibidores específicos de tirosina cinasa como el **imatinib**.

Tumor desmoide

Subdividido entre tumores intra y extra abdominales, el tumor desmoide

es una fibromatosis que tiene un comportamiento local infiltrativo y potencialmente agresivo. El ritmo de progresión es incierto, con pacientes que presentan enfermedad agresiva y otros con enfermedad más indolente. Posiblemente, mutaciones del gen APC y de beta-catenina pueden explicar esa diversidad de comportamientos [*Eur J Surg Oncol* 35:3, 2009].

TRATAMIENTO INICIAL

Cirugía

Recomendación. Resección del tumor primario envuelto en tejido normal. En pacientes que no fueron operados de modo apropiado, es recomendable reoperarlos antes de la recurrencia. Si la amputación es

necesaria, considerar fuertemente la perfusión aislada de miembro con **melfalan** y **TNF**. Considerar la resección de metástasis pulmonares si están presentes al diagnóstico o en caso de recurrencia.

Nota. La cirugía agresiva con resección de tejido normal adyacente, a fin de garantizar los valores negativos de las márgenes, aparentemente beneficia a los pacientes. Una serie retrospectiva italiana observó beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (48 *versus* 28%), siendo mayor entre los liposarcomas [*J Clin Oncol* 27:24, 2009]. En pacientes sometidos a resecciones subóptimas, se debe considerar una nueva resección, lo que, en la experiencia del MSKCC, mostró beneficio en la supervivencia libre de

enfermedad [*Ann Surg* 231:655, 2000]. Un estudio multicéntrico europeo de fase II sobre perfusión aislada de miembro con **melfalan** y **TNF**, en 186 pacientes con sarcoma irresecable de partes blandas, mostró una respuesta clínica en 75% de los casos (RC de 18%), conduciendo a la preservación del miembro en 82% de aquellos que, de otra forma, tendrían que ser amputados [*Ann Surg* 224:756, 1996]. La experiencia del grupo de Rotterdam con 197 pacientes, la mayor del mundo, mostró resultados similares (RG del 75% con preservación del miembro en el 87% de los casos) [*Cancer* 106:1776, 2006]. En el Brasil, así como en la mayoría de los países fuera de Europa, sólo existe perfusión aislada con **melfalan** (sin **TNF**) o infusión aislada del miembro (infusión hipóxica de flujo bajo y normotérmica), disponible en

pocos hospitales. La eficacia sin **TNF** es menor, como lo observado en una serie italiana con 88 pacientes, en la cual 51 pacientes fueron tratados con QT y **TNF** , inclusive 37 (no aleatorizados) fueron tratados sólo con QT. La tasa de respuesta completa (RC) (41 *versus* 19%) y control prolongado fueron mejores en el grupo tratado con **TNF** (63,6 *versus* 57,1%). Otra observación fue la mejora de control prolongado con el uso de RT (67,3 *versus* 40,9%) [*Ann Surg Oncol* 14:553, 2007]. El impacto de la RT también fue verificado en otra serie (no aleatorizada), en la cual su uso proporcionó un aparente mejor control local, inclusive después de las resecciones completas [*Ann Surg Oncol* 13:518, 2006]. La toxicidad también fue mayor, con un potencial de comprometimiento funcional tardío [*Ann Surg Oncol* 15:1502, 2008].

Inclusive con la indisponibilidad del **TNF** en el Brasil, se debe considerar la perfusión antes de la amputación, principalmente en tumores quimiosensibles. Aunque menos eficaz que la perfusión aislada del miembro, la infusión aislada representa una alternativa sólida con el intento de preservar el miembro. Por ejemplo, en una serie del MSKCC, con 32 pacientes tratados con infusión aislada de miembro, conteniendo **melfalan** y **dactinomicina**, se observó una tasa de respuesta del 53% (RC:25% y RP:28%) [*Melanoma Res* 19:106, 2009]. La experiencia del grupo australiano con 21 pacientes sometidos a infusión aislada de miembro mostró una tasa de recurrencia local del 42 % [*Ann Surg Oncol* 15:2749, 2008]. Aún sin criterios definitivos, la resección de metástasis pulmonares de sarcomas propició

supervivencias libres de enfermedad, las cuales varían con las series, dependiendo de la histología y los criterios establecidos. Entretanto, se considera que apenas los pacientes con posibilidad de resección completa y márgenes negativos de los nódulos son los candidatos adecuados [*J Thorac Cardiovasc Surg* 113:37, 1997; *Eur J Surg Oncol* 35:660, 2009].

Consejo. Perfusión aislada del miembro con **melfalan** y **TNF** está disponible en la Universidad de Rotterdam, Holanda, donde se aceptan pacientes de otros países.

Radioterapia adyuvante

Recomendación. La RT adyuvante está indicada a pacientes con tumores

de grado alto (G3 y G4), tumores G2 grandes y proximales y tumores de las regiones de cabeza y cuello. Si está disponible, considerar braquiterapia en sarcomas de extremidades. Los pacientes con pequeños tumores G1 y G2 pueden ser solamente seguidos. En pacientes con sarcoma retroperitoneal, recomendamos el uso de RT intraoperatoria seguida de RT conformacional, especialmente en los pacientes con enfermedad residual postoperatoria. También pueden beneficiarse de esa estrategia los tumores grandes (>10 cm) y de grado alto.

Nota. La RT adyuvante disminuye las recurrencia locales, aunque no afecta la supervivencia en los tumores de grado

alto [*J Clin Oncol* 14:859, 1996; *J Clin Oncol* 16:197, 1998; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1196, 2008]. El mejor momento para la realización de RT en relación a la cirugía no está totalmente claro. Un estudio aleatorizado mostró similares tasas de recurrencias locales, aunque con diferencias en el perfil de morbilidad. En cuanto los pacientes tratados con RT neoadyuvante mostraron mayor tasa de complicaciones con la herida operatoria (35 *versus* 17%, *P* = 0,01), los pacientes sometidos a la RT adyuvante tuvieron más complicaciones tardías, con rigidez articular y fibrosis del subcutáneo (68 *versus* 36%, *P* = 0,0001) [*Lancet* 359:2235, 2002]. El uso de braquiterapia adyuvante viene siendo realizado con un importante beneficio en el control local en la estrategia de preservación de

miembros [*Ann Surg Oncol* 9:48, 2002]. En un estudio aleatorizado de braquiterapia *versus* observación, el brazo tratado presentó mejor control local en 5 años (82 *versus* 69%, *P* = 0,04). Aunque fue observado en todo el grupo, el beneficio fue restringido a los pacientes con sarcomas de grado alto (*P* = 0,0025) [*J Clin Oncol* 14:859, 1996]. En un estudio aleatorizado con sarcomas de grado bajo solamente, la braquiterapia no mostró beneficio [*J Clin Oncol* 12:1150, 1994]. La adición de RT externa a la braquiterapia aparentemente beneficia solamente a pacientes con márgenes positivas [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:321, 1996]. En sarcomas retroperitoneales, la RT intraoperatoria seguida de RT externa parece aumentar el control local, llegando a superar el 70% de control en el campo irradiado, sin afectar,

entretanto, la SG [*Oncology* 10:1867, 1996; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:469, 2002; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:773, 2006; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1146, 2008]. La calidad de la resección (completa *versus* residuo micro o macroscópico) tiene importancia pronostica y, en pacientes de riesgo alto, la combinación de RT intraoperatoria y externa puede mostrar beneficio, con tendencia al incremento de supervivencia [*Eur J Surg Oncol* 32:1235, 2006]. Entretanto, en una serie del MDACC con 83 pacientes portadores de sarcoma de retroperitoneo sometidos a RT, no se observó beneficio del control local o de metástasis a distancia con el incremento de la dosis de la RT externa o con el uso específico de RT intraoperatoria [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:158, 2007]. La falta de estudios

aleatorizados con poder estadístico suficiente limita una recomendación definitiva. Aún así, los datos apuntan para un mejor control, que es la forma más común de recurrencia en el sarcoma retroperitoneal [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:1005, 1994]. En los pacientes con sarcomas de grado bajo, inclusive el impacto de la RT para el control local no está establecido [*J Clin Oncol* 12:1150, 1994]. Por lo tanto, esos pacientes son mantenidos solamente en seguimiento.

Quimioterapia adyuvante

Recomendación. Discutir individualmente el uso de QT adyuvante con **ifosfamida** y **doxorubicina** (4 ciclos) o **epirubicina** (5 ciclos) en pacientes

relativamente jóvenes (en general < 65 años), con tumores de extremidades de grado alto, > 5 cm y con histología favorable a la QT (como liposarcoma mixoide y sarcoma sinovial) (ver regímenes en la sección *Quimioterapia Paliativa*).

Nota. De acuerdo con el último metaanálisis sobre QT adyuvante, el uso de ese tratamiento mostró reducción en la tasa de recurrencias locales (HR= 0,73, *P* = 0,02) y de recurrencias a distancia (HR= 0,67, IC de 95%: 0,56-0,82, *P* = 0,0001) en favor de la QT [*Cancer* 113:573, 2008]. En términos de SG, el uso de **doxorubicina** aislada mostró HR de 0,84 (IC de 95%: 0,68-1,03, *P* = 0,09). Entretanto, el HR para la combinación de **ifosfamida** con **doxorubicina** fue

de 0,56 (IC de 95%: 0,36-0,85, *P* = 0,01) en favor de la QT. El beneficio absoluto en la SG fue solamente 6% [*Cancer* 113:573, 2008]. Hasta la actualidad, existen apenas dos estudios aleatorizados con más de 100 pacientes que evaluaron la combinación de **ifosfamida** con un antracíclico en pacientes de riesgo alto. Un estudio italiano conducido por Frustaci *et al*. comparó 5 ciclos de **ifosfamida** y **epirubicina** *versus* observación en 104 pacientes con sarcoma de extremidad de alto grado (de los cuales 46% presentaban histología favorable como sarcoma sinovial y liposarcoma) y mostró aumento del tiempo libre de progresión (*P* = 0,04) y de la SG (*P* = 0,03) [*J Clin Oncol* 19:1238, 2001]. Ese estudio fue interrumpido prematuramente debido a una diferencia significativa en la incidencia

acumulada de metástasis a distancia, del 45 *versus* 28%, a favor del brazo de la QT. Entretanto, en la publicación final no existieron diferencias en las tasas de recurrencias a distancia (44 *versus* 45%). Además, en la actualización más reciente, la diferencia en la SG en favor de la QT permanece, aunque no es estadísticamente significativa en el análisis del tipo *intent-to-treat* (*P* = 0,07) [*Oncology* 65 (*Suppl* 2):80, 2003]. En ASCO 2007, la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) reportó los datos de un estudio aleatorizado que comparó **ifosfamida**, 5 g/m², y **doxorubicina**, 75 mg/m² IV, cada 3 semanas, por cinco ciclos, *versus* observación en 350 pacientes (60% de grado alto y 40% con tumores > 10 cm). En un análisis preliminar, no existió diferencia significativa en el

intervalo libre de enfermedad (53 *versus* 51%, *P* = 0,497) y en la SG (69 *versus* 64%, *P* = 0,935) entre los brazos de la observación *versus* QT, respectivamente [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 10008, 2007]. La interpretación de ese estudio es, en parte, limitada por la inclusión de tumores de grados bajo e intermedio y por el uso de dosis relativamente bajas de **ifosfamida**. Los resultados de estudios retrospectivos que evaluaron el impacto de la QT adyuvante en histologías que más respondieron a la quimioterapia son también conflictivos. Mientras que en tres series contemporáneas la administración de QT adyuvante mostró beneficio en pacientes con sarcoma sinovial y liposarcoma de extremidades [*Ann Surg* 240:686, 2004; *Cancer* 101:627, 2004; *Ann Surg* 246:105, 2007; *J Clin Oncol* 26:*abstr* 10527,

2008], una cuarta serie no mostró ningún impacto [*J Clin Oncol* 22:4567, 2004]. Un reciente estudio del banco de datos del grupo francés de sarcomas, con más de 2,000 pacientes, detectó beneficio de supervivencia con el uso de QT (HR=0,7, IC de 95%: 0,5-0,8, *P* = 0,004) solamente en pacientes con sarcomas de grado 3, según la clasificación francesa (FNCLCC) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10504, 2009]. Entretanto, una importante crítica a ese estudio es la inclusión de rabdomiosarcomas en los análisis.

Consejo. Recomendamos el uso de **G-CSF** y soporte clínico apropiado cuando se utiliza el régimen italiano de **ifosfamida** y **epirubicina** o del régimen del MDACC, debido a la toxicidad elevada de esos esquemas.

Quimioterapia neoadyuvante

Recomendación. Considerar QT neoadyuvante con **ifosfamida** y antracíclico (como en la adyuvancia) en pacientes relativamente jóvenes (< 65 años), con tumores grandes (principalmente > 10 cm), de histología favorable a la QT, cuya citorreducción preoperatoria del tumor primario pueda facilitar la cirugía, o en pacientes que ya se presentan con metástasis a distancia.

Nota. No existen estudios aleatorizados que evalúen el valor de la QT neoadyuvante en los sarcomas. Un estudio retrospectivo del MSKCC y *Dana Farber Cancer Institute* evaluó la posible función de la combinación de **ifosfamida** y **doxorubicina** en 356

pacientes con sarcomas de extremidades, de grado alto y con más de 5 cm. La QT neoadyuvante fue administrada a 74 pacientes, mientras 282 fueron sometidos solamente a cirugía. Después de un seguimiento mediano de 37 meses, hubo mayor supervivencia enfermedad específica (ajustado para histología, tamaño del tumor primario y edad) con QT neoadyuvante (HR=0,52, IC de 95%: 0,30-0,92, *P* = 0,02), [*Ann Oncol* 15:1667, 2004]. Como no existen estudios aleatorizados, el impacto real en la supervivencia con esa estrategia no está claro, sin embargo, la QT neoadyuvante permite seleccionar *in vivo* la respuesta a la QT y no parece perjudicar la cirugía [*J Clin Oncol* 18:3378, 2000]. No existe secuencia ideal de las modalidades de tratamiento. Aunque algunos grupos

recomiendan la QT neoadyuvante seguida de cirugía y RT adyuvante, otros recomiendan que la RT sea realizada después de la QT neoadyuvante y que, después, sea realizada la cirugía. Para los que defienden esa estrategia, esta es una forma de evitar complicaciones quirúrgicas locales, como dehiscencias. En ASCO 2009 se reportó un estudio de fase II, el cual incluyó 29 pacientes con liposarcoma mixoide/células redondas no metastásico que fueron tratados con **trabectedina** neoadyuvante en la dosis de 1,5 mg/m² IV en 24 h, cada 3 semanas, por 3 a 6 ciclos. De los 16 pacientes ya operados, hubo dos respuestas patológicas completas; por el RECIST, cinco respuestas parciales y el restante, enfermedad estable. Como no existe tratamiento estándar neoadyuvante para los sarcomas de

partes blandas, la **trabectedina** podría ser considerada en pacientes con liposarcoma mixoide/células redondas [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10525, 2009]. El uso del examen de PET-TC para evaluación de la respuesta precoz aún no está claramente establecido. Entretanto, estudios de fase II muestran que una reducción del SUV se correlaciona bien con la respuesta histológica [*Clin Cancer Res* 14:715, 2008; *Clin Cancer Res* 15:2856, 2009].

Consejo. El sitio del MSKCC dispone de una herramienta de predicción del riesgo de recurrencia para diferentes histologías de sarcomas, tomando en consideración el grado y tamaño (www.nomograms.org).

Seguimiento

Recomendación. Rayos X del tórax cada 3 meses, en los primeros 2 años, y después cada 6 meses, hasta 5 años. Solicitar TC del tórax si los rayos X del tórax muestran anormalidades. Considerar RNM del local primario, anualmente, dependiendo del riesgo de recurrencia.

Nota. No existen directrices sólidas. Esta es una recomendación considerada económicamente razonable [*Ann Surg Oncol* 7:9, 2000].

Quimioterapia paliativa para enfermedad metastásica

El gran problema de la mayor parte de los estudios de QT en pacientes con sarcomas es que todos los tipos

histológicos fueron analizados en conjunto. Actualmente, tanto el abordaje como la selección del tratamiento son más individualizados. Se debe intentar, en principio, seleccionar el esquema de QT con base en el tipo histológico y en la necesidad de respuesta. En pacientes asintomáticos o con índice de desempeño malo, comorbilidades o edad avanzada, consideramos apropiado el uso de agentes único.

Sarcoma Pleomórfico

Recomendación. En pacientes que necesitan de respuesta, recomendamos la combinación de **ifosfamida**, 1,8 g/m² IV, en un litro de SF durante 2 h, del D1 al D5, **mesna**, 20% de la dosis de

ifosfamida antes, 4 y 8 h después de **ifosfamida**, en combinación con **epirubicina**, 60 mg/m² IVP, en los D1 y D2, repetidos cada 3 semanas. En caso contrario, recomendamos **epirubicina** como agente único. Otra alternativa es la combinación de **gencitabina** y **docetaxel** (ver *Leiomiosarcoma, a continuación*).

Nota. Aunque las series antiguas no hayan diferenciado los sarcomas, en ese entonces incluidos bajo la nomenclatura de fibrohistiocitoma maligno, consideramos los datos favorables a la terapia, con buena tasa de respuesta a la **ifosfamida** y **doxorubicina** [*Cancer* 85:1765, 1999] y la combinación **gencitabina** y **docetaxel** [RC: 1 y RP: 3, entre 11 pacientes tratados] [*J Clin Oncol*

25:2755, 2007].

Liposarcoma

Recomendación. Esquema basado en antracíclicos como **doxorubicina**, 75 mg/m² IV, **epirubicina**, 120 mg/m² IV, cada 3 semanas, o **doxorubicina liposomal peguilada**, 35 a 40 mg/m² IV, cada 4 semanas.

Nota. Liposarcomas, especialmente de los tipos mixoide y pleomórfico, presentan mayor sensibilidad a los antracíclicos [*Cancer* 74:1265, 1994; *Eur J Cancer* 41:2853, 2005]. Los liposarcomas, en conjunto con los leiomiosarcomas, son las histologías con mayores tasas de respuestas con el uso de la **trabectedina** [*J Clin Oncol* 23:5484, 2005; *J Clin Oncol* 27:4188,

2009]. El liposarcoma mixoide mostró una tasa de respuestas del 51% en pacientes previamente tratados en una serie retrospectiva con 51 pacientes [*Lancet Oncol* 8:595, 2007]. Un estudio de fase II aleatorizado evaluó el uso de **trabectedina** en liposarcoma y leiomiosarcoma metastásico previamente tratados mínimamente con **doxorubicina** e **ifosfamida**. El estudio aleatorizó dos formas de aplicación y proporcionó un tiempo mediano hasta la progresión de 3,3 meses y SG mediana de 13,9 meses [*J Clin Oncol* 27:4188, 2009]. La experiencia limitada muestra que el liposarcoma pleomórfico presenta buena respuesta a la combinación **gencitabina** y **docetaxel** (dos RPs entre 3 pacientes tratados) [*J Clin Oncol* 25:2755, 2007]. Los mismos subtipos de sarcomas pueden presentar respuestas diferentes, como muestra

una serie del *Royal Marsden Hospital* con 88 pacientes con diversos tipos de liposarcomas, en la cual se observaron tasas de respuesta de 48% para el mixoide, 33% para el pleomórfico, 25% para el desdiferenciado, 17% para el de células redondas y 0% para el bien diferenciado [*Eur J Cancer* 41:2853, 2005].

Sarcoma Sinovial

Recomendación. Recomendamos la **ifosfamida** en dosis altas como agente único (**ifosfamida**, 1,8 g/m² IV, en un litro de SF, durante 2 h, del D1 al D5, **mesna**, 20% de la dosis de **ifosfamida** antes, 4 y 8 h después de **ifosfamida**) o la combinación de **ifosfamida** en la misma dosis y antracíclico (**epirubicina**, 60 mg/m²

IVP, en los D1 y D2, repetidos cada 3 semanas).

Nota. El medicamento más activo en el tratamiento del sarcoma sinovial es la **ifosfamida** [*J Clin Oncol* 18:3794, 2000]. Los pacientes que recibieron la medicación en el inicio del tratamiento y presentaron respuesta tienden a responder a la **ifosfamida** en la recurrencia, principalmente se ésta ocurre después, como mínimo, 1 año desde la última dosis. Entre los medicamentos blanco evaluados en series de sarcomas no GIST metastásicos, los sarcomas sinoviales tuvieron respuesta (5 pacientes de 38) con el **pazopanib**, un inhibidor de VEGFR, PDGFR y *c-kit* [*J Clin Oncol* 27:3126, 2009], y estabilización por más de 16 semanas en un paciente (de

un total de cuatro) con **sunitinib** [*J Clin Oncol* 27:3154, 2009].

Leiomiosarcomas

Recomendación. En pacientes con leiomiosarcoma (principalmente leiomiosarcoma uterino), recomendamos la combinación de **gencitabina**, 675 a 900 mg/m² IV, durante 30 minutos, en los D1 y D8, y **docetaxel**, 75 a 100 mg/m², en el D8, con **G-CSF**, 300 mcg SC/día, del D9 al D15, cada 3 semanas.

Nota. Los leiomiosarcomas presentan respuesta con la combinación de **gencitabina** y **docetaxel** [*J Clin Oncol* 20:2824, 2002; *J Clin Oncol* 22:1706, 2004; *Int J Cancer* 119:706, 2006; *Gynecol Oncol* 109:329,

2008] y la **trabectedina** [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 20516, 2007; *J Clin Oncol* 27:4188, 2009]. El MSKCC reportó originalmente los resultados de la combinación de **docetaxel** con **gencitabina** en 34 pacientes con leiomiosarcoma metastásico, de los cuales 29 presentaron leiomiosarcoma uterino [*J Clin Oncol* 20:2824, 2002]. La RG fue del 53% y la respuesta en 16 pacientes anteriormente tratados con **doxorubicina** con o sin **ifosfamida** fue del 50%. Además, en 5 pacientes con leiomiosarcoma metastásico no uterino, 2 obtuvieron RP. En la actualización de esa serie, ahora con 52 pacientes tratados, 42 con leiomiosarcoma presentaron 40% de RG, y los 10 pacientes con sarcomas de otros tipos presentaron apenas 10% de RG [*J Clin Oncol* 22:*abstr* 9010, 2004]. Investigadores de la Universidad de

Michigan evaluaron la combinación de **docetaxel** con **gencitabina** en 35 pacientes (solamente 7 sin tratamiento anterior), portadores de sarcomas metastásicos de varias histologías. En esa serie, entre 12 pacientes con leiomiosarcomas metastásicos, 2 obtuvieron RC y 5 RP, y en cuatro pacientes con angiosarcoma, 2 obtuvieron RC y 1 obtuvo RP [*J Clin Oncol* 22:1706, 2004]. Un estudio francés retrospectivo que evaluó la eficacia del esquema de **docetaxel** con **gencitabina** mostró RG del 24,2% en 76 pacientes con leiomiosarcoma y del 10,4% en 57 pacientes con otras histologías (*P* = 0,06) [*Int J Cancer* 119:706, 2006]. Un estudio de fase II conducido por el GOG reportó una tasa de respuesta del 35,8% en 42 pacientes tratados con la combinación de **gencitabina** y **docetaxel** en la

primera línea [*Gynecol Oncol* 109:329, 2008]. Un estudio de fase II con **gencitabina** y **docetaxel** también en la primera línea, el cual incluyó tanto pacientes con leiomiosasrcoma de útero y no uterino, reportó una tasa de respuesta global en el 27% de los casos [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10528, 2009]. Un estudio reciente de fase II aleatorizado, el cual evaluó **gencitabina** aislada *versus* **gencitabina** en combinación con **docetaxel**, mostró que la combinación es más eficaz en términos de tiempo libre de progresión y SG [*J Clin Oncol* 25:2755, 2007]. Como segunda línea de tratamiento, el GOG evaluó la eficacia de la combinación de **docetaxel** y **gencitabina** y reportó una tasa de respuesta del 27% en 48 pacientes tratadas. También como tratamiento de segunda línea, un pequeño estudio de fase II aleatorizado

(llamado Taxogem), con 84 pacientes portadores de leiomiosarcomas uterinos (40) y no uterinos (44), no mostró ventaja en la combinación de **gencitabina** y **docetaxel** *versus* **gencitabina** aislada. En los pacientes con leiomiosarcoma uterino, la tasa de respuesta con **gencitabina** *versus* **gencitabina** más **docetaxel** fue de 19 *versus* 20%, mientras que en los pacientes con leiomiosarcoma no uterino la tasa de respuesta fue de 14 *versus* 5%, respectivamente [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10527, 2009]. Un estudio de fase II aleatorizado evaluó el uso de **trabectedina** administrada en 24 h o en 3 h EV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas, en liposarcomas y leiomiosarcomas metastásicos previamente tratados (mínimamente con **doxorubicina** e **ifosfamida**). La administración de **trabectidina** en 24

h, se mostró más eficaz y mostró en un tiempo mediano hasta la progresión de 3,3 meses y SG mediana de 13,9 meses [*J Clin Oncol* 27:4188, 2009].

Angiosarcomas

Recomendación. Recomendamos **paclitaxel** aislado en la dosis de 80 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas (primera opción), o **doxorubicina liposomal peguilada** (segunda opción), 35 a 40 mg/m² IV, cada 4 semanas.

Nota. Los angiosarcomas presentan respuestas altas al uso aislado de taxanos [*Cancer* 86:2034, 1999; *Cancer* 110:648, 2007] o en combinación, como **docetaxel** y **gencitabina** [*J Clin Oncol* 22:1706, 2004]. Dos series

retrospectivas que incluyeron pacientes con angiosarcomas reportaron tasas de respuesta superiores al 60% con **paclitaxel** [*Eur J Cancer* 44:2433, 2008; *J Clin Oncol* 25:*abstr* 10034, 2007]. Un estudio francés de fase II, también con **paclitaxel** en uso semanal, el cual incluyó 30 pacientes portadores de angiosarcomas (siendo 11 previamente tratados), reportó una tasa de respuesta del 19% [*J Clin Oncol* 26:5269, 2008]. El local o la etiología aparentemente no interfieren en la actividad de los taxanos. En 14 pacientes con angiosarcomas inducidos por RT, el uso de **paclitaxel** mostró 8 RPs y supervivencia libre de progresión de 6 meses. En esa serie, solamente 3 de 11 pacientes tratados con **doxorubicina** presentaron respuesta [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10578, 2009]. La **doxorubicina liposomal peguilada**

también es activa en pacientes con angiosarcoma. En una serie retrospectiva con 6 pacientes, de los cuales 4 habían sido tratados con **paclitaxel**, 3 presentaron RP con **doxorubicina liposomal peguilada** [*Cancer* 104:361, 2005]. En un estudio que evaluó la actividad del **sorafenib** en diversos tipos de sarcoma previamente tratados, sólo se observaron respuestas en angiosarcomas y en un caso de leiomiosarcoma [*J Clin Oncol* 27:3133, 2009]. El uso de **bevacizumab** en esa histología fue evaluado en un estudio de fase II con 29 pacientes (26 evaluables) y obtuvo estabilización de la enfermedad en 13 pacientes y respuesta parcial en 3 (12%) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10522, 2009]. Están en curso estudios evaluando la combinación de **sorafenib** con agentes

quimioterapéuticos.

Dermatofibrosarcoma *protuberans*

Recomendación. **Imatinib**, 300 mg VO, 2 veces/día.

Nota. En un pequeño estudio con 8 pacientes tratados con **imatinib** en la dosis de 400 mg, 2 veces/día, 4 presentaron RCs y 4 RPs [*J Clin Oncol* 23:866, 2005]. Fueron observados resultados similares por otros grupos, con dosis entre 400 y 800 mg/día [*J Clin Oncol* 24:*abstr* 9561, 2006; *J Clin Oncol* 24:*abstr* 9550, 2006; *J Clin Oncol* 26: *abstr* 10580, 2008]. En una serie reciente con 25 pacientes tratados con **imatinib** neoadyuvante en la dosis de

600 mg/día, por 2 meses, seguido de cirugía, se observaron respuestas objetivas en el 36% de los casos [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 10032, 2007]. En una pequeña serie retrospectiva con sólo 4 pacientes con dermatofibrosarcoma *protuberans* avanzado o recurrente, el uso de **imatinib** neoadyuvante mostró una disminución media del 37% de las dimensiones de los tumores [*Arch Dermatol* 145:792, 2009]. A semejanza del GIST metastásico, sólo se debe interrumpir el uso de **imatinib** en el tratamiento de dermatofibrosarcoma *protuberans* metastásico a fin de sustituirlo por otro inhibidor de PDGFR-beta, como **sunitinib** o **sorafenib**. En caso contrario, puede ocurrir inducción de la proliferación de los receptores de PDGFR-beta asociada a la progresión rápida del tumor.

Tumor desmoide

Recomendación. Los pacientes asintomáticos con tumores irresecables pueden ser tratados inicialmente con terapia hormonal (**tamoxifeno**, 120 mg/día, con **sulindaco**, 300 mg/día) o con **imatinib**, 400 mg VO, 2 veces/día. Los pacientes sintomáticos son preferentemente tratados con QT con **doxorubicina**, 75 mg/m² IV, cada 3 semanas, o **doxorubicina liposomal peguilada**, 30 mg/m² IV, con o sin **dacarbazina**, 750 mg/m² IV, cada 3 semanas. En casos seleccionados, pacientes con enfermedad inoperable o cuya secuela quirúrgica sea una limitante (ejemplo; amputación) y con enfermedad de comportamiento indolente pueden ser considerados

para observación.

Nota. La asociación de antiestrógenos con antiinflamatorios no hormonales (por ejemplo, **tamoxifeno**, 120 mg/día, con **sulindaco**, 300 mg/día) mostró respuesta en 5 de 20 pacientes con enfermedad evaluable [*Cancer* 100:612, 2004]. En estudios de fase II, existen relatos de respuesta al uso de quimioterapéuticos, como es el caso de la asociación de **doxorubicina**, 20 mg/m², y **dacarbazina**, 150 mg/m² IV, del D1 al D4, en combinación con **meloxicam**, 10 mg VO/día, repetido cada 4 semanas (RC en 3 y RP en 4 entre 7 tratados) [*J Clin Oncol* 24:102, 2006], o **metotrexato**, 30 mg/m², con **vinblastina**, 6 mg/m² IV, semanalmente [RG de 40%, n=30; RG de 50%, n=10] [*Cancer* 92:1259, 2001;

J Clin Oncol 16:3021, 1998]. En una serie italiana con 29 pacientes tratados con **metotrexato** y **vinblastina**, la tasa de control de enfermedad (respuesta y estabilización por más e 6 meses) fue del 72% [*J Clin Oncol* 26: *abstr* 10567, 2008]. Recientemente, se demostró que el **imatinib** tiene una actividad definida, aunque modesta en el tumor desmoide. En una serie con 19 pacientes se observó RP en 3 [*J Clin Oncol* 24:1195, 2006], y en otra serie con 40 pacientes evaluables, tratados por 1 año, se observó RC en 1 (2%) y RP en 3 (8%), con 66% de los pacientes libres de progresión en 1 año [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10518, 2009]. En ASCO 2009, fue presentada una experiencia del MSKCC en el tratamiento sistémico de los tumores desmoides irresecables/recurrentes. Fueron evaluados 70 pacientes, con

predominio de desmoides intraabdominales asociados a la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y síndrome de Gardner. Fueron observadas respuestas parciales por el RECIST con antracíclicos (incluyendo **doxorubicina liposomal peguilada**) en el 37% de los casos, 33% con **metotrexato**, 23% con hormonoterapia, 20% con alcaloides de la vinca, 13% con **dacarbazina**/ **temozolomida** y 9% con **imatinib** [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10585, 2009]. La experiencia del *Royal Marsden Hospital* con **doxorubicina liposomal peguilada** (50 mg/m² IV cada 4 semanas) también fue presentada y mostró respuesta objetiva en 4/10 pacientes y estabilidad en 5 pacientes. Mejora clínica (dolor, movilidad) fue observada en todos los pacientes, y la duración de la respuesta fue 4 a 28

meses [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10519, 2009]. Los pacientes asintomáticos con tumores irresecables pueden ser tratados inicialmente con terapia hormonal o con **imatinib**. Los pacientes sintomáticos son preferentemente tratados con QT con **doxorubicina** o **doxorubicina liposomal peguilada** (con o sin **dacarbazina**), la cual mostró los mejores resultados en una revisión de los casos de los últimos 20 años (aún no publicada), principalmente en los tumores desmoides intraabdominales asociados a la PAF. El uso de RT intraoperatoria puede contribuir para el control local, como fue verificado en una serie alemana en que el control fue del 82%, en general, y del 91% en las áreas irradiadas, después de 3 años de seguimiento [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, *Epub ahead of print*]. Una serie franco-italiana evaluó el impacto

de un abordaje conservador en el diagnóstico inicial o en recurrencia. Entre 83 pacientes, sólo “observados” en comparación con 59 “tratados” (no aleatorizados), la supervivencia libre de progresión en 5 años fue del 50% en el grupo observado y 59% en el grupo tratado (*P* = 0,3196) [*Ann Surg Oncol* 16:2587, 2009]. Otra serie retrospectiva norteamericana con 52 pacientes estratificó el plan de tratamiento de la siguiente forma: cirugía, para los pacientes operables; observación de los pacientes con enfermedad inoperable estable; y QT para los pacientes con enfermedad inoperable en progresión. Al final de 50 meses de seguimiento mediano, 50 pacientes (96%) permanecieron libres de recurrencia o sin progresión de la enfermedad, mostrando que es recomendable un abordaje individualizado [*Eur J Cancer*

44:2404, 2008].

Otras histologías

Recomendación. Para las otras histologías, se puede utilizar **doxorubicina** aislada o en combinación con **ifosfamida**, dependiendo de la necesidad de respuesta, edad y performance del paciente. Los regímenes de **ifosfamida** y **doxorubicina**, los cuales producen mayores tasas de respuestas clínicas, incluyen el programa del MDACC: **ifosfamida**, 2,5 g/m², en 500 mL de SF IV durante 2 h, del D1 al D4 (total de 10 g/m²), con **mesna**, 500 mg/m², adicionado al suero de la primera dosis de **ifosfamida**, seguido de **mesna**, 1,500 mg/m²/día, con **acetato de**

sodio (2 mEq/mL), 75 mL en un litro de SF por infusión continua por 4 días, **doxorubicina**, 25 mg/m²/día, en 500 mL de SF IV por infusión continua, del D1 al D3 (total de 75 mg/m² en 3 días), repetidos cada 3 semanas; y el régimen italiano; **ifosfamida**, 1,8 g/m² IV, en un litro de SF durante 2 h, del D1 al D5, **mesna**, 20% de la dosis de **ifosfamida** antes, 4 y 8 h después de **ifosfamida**, **epirubicina**, 60 mg/m² IVP, en los D1 y D2, repetidos cada 3 semanas. Ambos regímenes seguidos de **G-CSF**, iniciando 24 h, después del término de la QT, hasta neutrófilos por encima de 10,000/mm³. Mantener suero de mantenimiento con SG 5% 1,000 mL, **acetato de sodio** (2 mEq/mL) 50 mL, **KCl** 19,1% 10 mL, y **sulfato de magnesio** 10% 10 mL IV, de 8/8 h, para garantizar una diuresis

abundante y alcalinización que reducen la neuro y nefrotoxicidad.

Nota. La adición de **ifosfamida** aumenta la respuesta a **doxorubicina**, aunque no aumenta la SG y es recomendada en pacientes sintomáticos que necesitan de respuesta objetiva [*Curr Oncol* 14:144, 2007]. En un estudio aleatorizado de fase II, la **doxorubicina liposomal peguilada** mostró una actividad similar a la **doxorubicina** convencional en los pacientes con diversos tipos de sarcomas de partes blandas, representando una opción principalmente para pacientes adultos mayores o que no aceptan la alopecia [*Eur J Cancer* 37:870, 2001]. En pacientes que no necesitan de respuesta, la **doxorubicina** aislada (o

liposomal) representa una alternativa legítima como tratamiento de la primera línea. Un estudio reciente de fase III de la EORTC, el cual comparó **doxorubicina**, 75 mg/m², *versus* **ifosfamida**, 9 g/m², en 3 días, *versus* **ifosfamida**, 3 g/m² IV, en 3 h, del D1 al D3, cada 3 semanas, no mostró diferencias significativas en las tasas de respuestas objetivas: 11,8 *versus* 5,5 *versus* 8,4%, respectivamente. No hubo tampoco diferencias en el tiempo libre de progresión en la SG entre los brazos [*J Clin Oncol* 25:3144, 2007]. Otro estudio español, el cual comparó **doxorubicina** aislada (75 mg/m²) y secuencial con **doxorubicina** (90 mg/m²) por 3 ciclos, seguida de **ifosfamida** en dosis altas (12,5 g/m²) por más de 3 ciclos, fue interrumpido por no haber sido detectado ningún beneficio en el análisis preliminar [*J Clin*

Oncol 27:1893, 2009]. Varios estudios de fase II muestran que dosis elevadas de **ifosfamida** son más activas que dosis bajas. Por ejemplo, un estudio de fase III conducido por la EORTC, que comparó **ifosfamida**, 5 g/m², durante 24 h, *versus* 3 g/m², del D1 al D3, ambas cada 3 semanas, reforzó esa impresión. En ese estudio, 182 pacientes fueron incluidos, de los cuales 103 recibieron tratamiento en primera línea y 79, en segunda línea. En la primera línea, la **ifosfamida** en dosis altas mostró RG de 25 *versus* 10% para las dosis bajas; en segunda línea, mostró RG de 8 *versus* 6%, respectivamente. No hubo diferencias en la SG entre los brazos [*Eur J Cancer* 38:2397, 2002]. En contrapartida, otro estudio con un número pequeño de pacientes (total de 79) no mostró diferencia entre dosis altas *versus* bajas

de **ifosfamida** [*J Clin Oncol* 23:105, 2005].

Consejo. El programa del MDACC y el régimen italiano causan incidencia alta de acidosis tubular renal, la cual aumenta la probabilidad de neurotoxicidad de la **ifosfamida**. Por lo tanto, en el régimen del MDACC la solución de **mesna** debe contener **acetato de sodio** (debido a que el bicarbonato no es compatible con **mesna**), lo mismo siendo válido para el suero de mantenimiento. Los niveles de creatinina, electrolitos y bicarbonato deben ser verificados todos los días, y las dosis de **acetato de sodio** deben ser aumentada si el bicarbonato es < 24. Esos regímenes deben ser administrados con el paciente internado, para un mejor control de las

toxicidades.

Regímenes de segunda línea

Recomendación. Considerar **ifosfamida** en dosis altas en pacientes jóvenes con tumor favorable a la QT y que recibieron dosis relativamente bajas de **ifosfamida**. Existen dos regímenes: programa del MDACC - **ifosfamida**, 2 g/m², en 500 mL de SF IV, durante 2 h, de 12/12 h, en 7 dosis (total de 14 g/m²), **mesna** en la dosis de 500 mg/m², administrado juntamente con **ifosfamida**, seguido de **mesna**, 2,4 g/m²/día, en un litro de SF, con 75 mL de **acetato de sodio**, 2 mEq/mL (total de 150 mEq), por infusión continua, por 4 días, con soporte de **G-CSF**, repetido cada 3 semanas;

régimen del Gustave-Roussy - **ifosfamida**, 4 g/m², con **mesna**, 4 g/m², en un litro de SF, durante 24 h, por 3 días consecutivos (dosis total de 12 g/m²). Después de **ifosfamida**, iniciar **mesna**, 4 g/m², en un litro de SF IV, durante 12 h, ciclos repetidos cada 4 semanas. Una opción importante a considerar, principalmente en pacientes con leiomiosarcoma, es la combinación de **docetaxel** con **gencitabina** (ver anteriormente) si el paciente fue previamente tratado con antracíclico y/o **ifosfamida** en la primera línea. Otras opciones incluyen **doxorubicina liposomal peguilada**, 35 a 40 mg/m² IV, durante 2 h, cada 4 semanas, **temozolomida**, 75 mg/m² VO/día, por 6 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso, y **dacarbazina**, 1,000 mg/m² IV, cada 3

semanas. De estar disponible, el uso de **trabectedina**, 1,5 mg/m² (ó 1,2 mg/m² en pacientes previamente tratados), cada 3 semanas, debe considerarse, especialmente en liposarcomas y leiomiosarcomas. Dos regímenes aún poco estudiados de la combinación de **gencitabina**, 800 mg/m², con **vinorelbina**, 25 mg/m² (D1 y D8, cada 3 semanas, o D1 y D15, cada 4 semanas), o **gencitabina**, 1,800 mg/m², y **dacarbazina**, 500 mg/m², ambos en el D1, cada 3 semanas, mostraron actividad inclusive en pacientes pretratados.

Nota. La experiencia del MDACC con **ifosfamida** en dosis altas mostró respuesta del 19% en 37 pacientes previamente tratados [*J Clin Oncol*

15:2378, 1997]; la de Gustave-Roussy, del 33% en 36 pacientes [*J Clin Oncol* 13:1600, 1995]; y, más recientemente, del 12% en 90 pacientes tratados en una institución italiana [*J Clin Oncol* 22: *abstr* 9035, 2004]. **Ifosfamida** en dosis altas debe considerarse solamente en pacientes jóvenes, con índice de desempeño bueno y en tumores que responden a la QT, como el sarcoma sinovial, aunque es altamente tóxica. Los estudios preliminares mostraron respuestas que varían entre 0 y 20% en pacientes que fallaron a la QT anterior y fueron tratados con **gencitabina** [*Cancer Chemother Pharmacol* 45:177, 2000; *Cancer* 94:3225, 2002], **doxorubicina liposomal peguilada** [*Anticancer Res* 20:485, 2000; *Gynecol Oncol* 96:749, 2005] o **temozolomida** [*Cancer* 98:1942, 2003]. La **temozolomida** parece ser más activa

en pacientes con leiomiosarcoma, como lo muestra un estudio de fase II, el cual reportó respuestas en 2 de 11 pacientes tratados con esa histología [*Cancer* 98:1942, 2003]. En otro estudio se obtuvo una tasa de respuesta del 32% con **temozolomida** en las dosis de 75 a 100 mg/m² continuamente por 6 semanas en un grupo de 25 pacientes con leiomiosarcoma metastásico ginecológico, anteriormente tratadas [*J Clin Oncol* 23:*abstr* 9030, 2005]. Nuestra experiencia con **temozolomida**, 75 mg/m² VO, del D1 al D42, en combinación con **talidomida** , 200 mg VO, al acostarse, mostró RP en 3 de 7 pacientes con leiomiosarcoma metastásico, refractario a otros tratamientos (datos no publicados). La **dacarbazina** (**DTIC**) aislada mostró una tasa de respuestas objetivas en la segunda o tercera línea del 7,5% en 40

pacientes tratados [*Invest New Drugs* 26:175, 2008]. Un reciente estudio español de fase II aleatorizado, el cual incluyó pacientes previamente tratados con **doxorubicina** e **ifosfamida**, comparó el uso de **dacarbazina** aislada en dosis de 1,200 mg/m², en el D1, cada 3 semanas, *versus* la combinación de **dacarbazina**, 500 mg/m², y **gencitabina**, 1,800 mg/m², ambas en el D1, cada 2 semanas. Entre 110 pacientes evaluables, las tasas de respuestas y estabilizaciones (por más de 12 semanas) fueron, respectivamente, 9 y 38% en el grupo de la combinación y 4 y 19% en el grupo de la **dacarbazina** (*P* = 0,01). La supervivencia libre de progresión (4,4 *versus* 1,9 meses; *P* = 0,002) y SG (17,1 *versus* 9,9 meses; *P* = 0,007) fueron mejores entre el grupo tratado con la combinación [*J Clin Oncol*

27:10529, 2009]. Otra combinación evaluada con **gencitabina** y **vinorelbina** en un estudio de fase II con 40 pacientes mostró una tasa de control (respuesta + estabilización por 4 meses) del 25%. Entretanto, de los pacientes que obtuvieron respuesta, la mitad la recibió como primera línea de tratamiento [*Cancer* 109:1863, 2007]. La **trabectedina** mostró respuestas objetivas más frecuentes en los liposarcomas y leiomiosarcomas [*J Clin Oncol* 23:5484, 2005]. Llama la atención la respuesta del 51% en pacientes con liposarcomas mixoides previamente tratados [*Lancet Onco*l 8:595, 2007].

44 . Tumor del Estroma del Tracto Gastrointestinal (GIST)

Actualizado el 05/10/09, después de ASCO 2009

Frederico Costa, Caio Rocha Lima y Antonio C. Buzaid

C26

CONSIDERACIONES GENERALES

A pesar de corresponder a < 1% de todas las neoplasias gastrointestinales, el GIST es el tumor mesenquimatoso más frecuente del tracto

gastrointestinal [*Cancer* 103:821, 2005]. Parece originarse de células que se asemejan a las células intersticiales de Cajal del plexo mioentérico intestinal. Afecta principalmente el estómago (65%) e intestino delgado (25%), sin embargo, puede ser encontrado en toda la extensión del tracto gastrointestinal, como colón y recto (10%) y esófago (5%) [*Ann Surg* 231:51, 2000; *Am J Surg Pathol* 23:82, 1999]. Sus locales más característicos de metástasis son el hígado y la cavidad peritoneal, sin embargo, en situaciones extremamente raras pueden ocasionar metástasis en el pulmón, hueso y ganglio linfático locorregional [*Surg Oncol* 9:67, 2000]. El diagnóstico de GIST se basa en los hallazgos ultraestructurales del tejido, identificado por la HE. Los marcadores inmunohistopatológicos son

importantes en el diagnóstico, ya que cerca del 95% de los GISTs tienen superexpresión de la proteína *kit* (CD117) y están generalmente asociados a la mutación del *c-kit* [*Science* 279:577, 1998; *Am J Pathol* 163:691, 2003; *Cancer Res* 61:8624, 2001]. Es importante considerar la revisión de la patología de los pacientes diagnosticados con sarcoma del tracto gastrointestinal antes del 2001, cuando la entidad GIST era aún poco conocida. Cerca del 60 a 70% también presentan superexpresión del CD34; los demás marcadores son característicos de las células y tumores del músculo liso. La no expresión del CD117 no invalida el diagnóstico del GIST, sin embargo, necesita la confirmación por un patólogo experimentado y/o investigación de la mutación del *c-kit* y el PDGFR-alfa. Los GISTs son

generalmente esporádicos y únicos. La enfermedad multicéntrica fue descrita en las formas raras familiares asociadas a los síndromes de Von Recklinghausen (Neurofibromatosis tipo I) y Triada de Carney [*Nat Genet* 19:323, 1998]. Independientemente de su tamaño, todo GIST presenta potencial maligno.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Debido a sus características únicas, la estadificación por TNM diseñada para los demás tumores mesenquimatosos no presenta valor pronóstico para el GIST. La clasificación por riesgo de recurrencia del consenso del NIH del 2002 estratifica el GIST localizado en cuatro grupos de riesgo, dependiendo del tamaño del tumor y de la tasa

mitótica [*Int J Surg Pathol* 10:81, 2002]. Las mayores series de la literatura sobre la historia natural de la enfermedad en la era pre-**imatinib** fueron reportadas por el *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) y el pronóstico de acuerdo al tamaño, la actividad mitótica y el local primario, basado en un seguimiento a largo plazo, el cual incluyó 1,055 tumores gástricos, 629 tumores del intestino delgado, 144 tumores duodenales y 111 tumores rectales, se muestra en la siguiente tabla [*Semin Diagn Pathol* 23:70, 2006]:

Características del Tumor Primario		Local del Tumor Primario y % de SLP a Largo Plazo			
Tamaño	Actividad	Estómago	Yeyuno/Íleo	Duodeno	Recto

(cm)	Mitótica•				
< 2	≤ 5	100	100	100	100
> 2 y ≤ 5	≤ 5	98,1	95,7	91,7	91,5
> 5 y ≤ 10	≤ 5	96,4	76	66#	43#
> 10	≤ 5	88	48		
< 2	> 5	100*	50*	-	46
> 2 y ≤ 5	> 5	84	27	50	48
> 5 y ≤ 10	> 5	45	15	14#	29#
> 10	> 5	14	10		

** número muy pequeño de pacientes*

 # Datos combinados para tumores > 5 cm

• mitosis por 50 HPF

Queda evidente en esta tabla que los tumores gástricos muestran mejor

pronóstico que otros locales de la enfermedad, cuando se corrigen las características patológicas, y que la caracterización patológica precisa del tamaño del tumor y de la actividad mitótica es imperativa para evaluar el pronóstico del paciente. Basado en esos parámetros patológicos, el NIH creó categorías de riesgo [*Int J Surg Path* 10:81, 2002], las cuales fueron recientemente modificadas por Huang *et al*. [*Surgery* 141:748, 2007] y son descritas a continuación:

Criterio Original del NIH			Criterio Propuesto por Huang *et al*.		
Grupo de Riesgo	Tamaño (cm)	Mitosis	Grupo de Riesgo	Tamaño (cm)	Mitosis
Muy	< 2	< 5	I	≤ 5	< 5

bajo					
Bajo	2-5	< 5	II	< 5	6-10
Intermedio	< 5	6-10		5-10	< 5
	5-10	< 5	III	≤ 5	> 10
Alto	> 5	> 5		5-10	6-10
	> 10	Cualquiera		> 10	< 5
	Cualquiera	> 10	IV	> 5	> 10

En la propuesta de Huang *et al*., la tasa de supervivencia de la enfermedad específica fue del 100, 96, 67 y 25% para los grupos I, II, III y IV, respectivamente, en 5 años [*Surgery* 141:748, 2007].

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Resonancia

nuclear magnética (RNM) y/o tomografía computarizada (TC) del abdomen y pelvis y rayos X del tórax. En los pacientes con enfermedad inicial del estómago, esófago o recto, considerar ecoendoscopía con biopsia. Evitar la biopsia percutánea por aguja en lesiones abdominales resecables. Recomendamos resecar el tumor primario y completar la estadificación en el intraoperatorio. Considerar la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) apenas en los pacientes con enfermedad localmente avanzada y/o irresecable. No existe indicación de mapeo óseo, a menos que existan síntomas.

Nota. Debido a la rareza de la enfermedad y al hecho de que los

pacientes son generalmente asintomáticos, la mayoría de las lesiones son diagnosticadas casualmente, excepto cuando son muy avanzadas. En el caso de sospecha clínica de GIST por los hallazgos radiológicos característicos [*Cancer Control* 12:111, 2005], se debe evitar la biopsia preoperatoria debido al riesgo de sangrado y contaminación de la cavidad abdominal en las lesiones resecables. La estadificación intraoperatoria es importante, principalmente de la cavidad abdominal, en los pacientes sometidos a resección curativa. El resultado anatomopatológico es fundamental para definir la estadificación (ver *Estadificación*). En los pacientes diagnosticados con enfermedad inicial del estómago, esófago y recto, considerar la realización de una

ecografía (ECO) endoscópica con biopsia para la confirmación diagnóstica preoperatoria, ya que tal información podrá influenciar en la estrategia quirúrgica [*World J Gastroenterol* 13:2077, 2007; *Cancer* 102:157, 2004]. En los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica, programar cuidadosamente el local de la biopsia, favoreciendo siempre la biopsia intraluminal por endoscopía. El examen de PET-TC, cuando es positivo en la evaluación pretratamiento, puede detectar signos precoces de respuesta al tratamiento sistémico [*AJR Am J Roentgenol* 183:1619, 2004; *J Nucl Med* 45:357, 2004; *J Nucl Med* 45:17, 2004].

TRATAMIENTO

Enfermedad localizada y

resecable

Recomendación. Resección completa con intención curativa, con el objeto de mantener márgenes libres, pero con preservación del órgano. Recomendamos **imatinib**, 400 mg VO/día, adyuvante, durante 1 año, en los pacientes con riesgo alto por el criterio de NIH o el grupo III o IV por el criterio de Huang (ver *Estadificación y Pronóstico*). Discutir individualmente el uso de **imatinib** en pacientes de riesgo intermedio por el NIH, una vez que su beneficio absoluto en términos de supervivencia libre de enfermedad es menor.

Nota. La resección quirúrgica de los pacientes con GIST localizado es la

única modalidad curativa disponible con pronóstico relativo al riesgo de recurrencia descrito anteriormente [*Cancer* 103:821, 2005]. La resección puede ser económica, restringiéndose a la obtención de márgenes negativas. No existe necesidad de disección ganglionar, márgenes de seguridad expandidas o retiro en monobloque de estructuras vecinas a la neoplasia, excepto en situaciones especiales en que exista una invasión evidente de otras estructuras [*Ann Surg* 231:51, 2000]. Es importante evitar la ruptura tumoral dentro de la cavidad, ya que muestra aumento del riesgo de recurrencia peritoneal. La cirugía laparoscópica curativa es factible en casos altamente seleccionados [*Ann Surg* 243:738, 2006]. Los pacientes con riesgo alto presentan una elevada probabilidad de recurrencia después de

la resección quirúrgica completa, orientando al uso del tratamiento adyuvante [*Ann Surg Oncol* 15:52, 2008]. El uso de **imatinib** después de la resección curativa del GIST fue inicialmente evaluado en dos estudios conducidos por el *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG). El estudio de fase II ACOSOG Z9000 evaluó el uso de **imatinib**, 400 mg VO/día, adyuvante por 1 año, en 106 pacientes con tumores primarios de más de 10 cm completamente resecados, mostrando ser un tratamiento seguro [*J Clin Oncol* 23: *abstr* 9009, 2005]. El segundo estudio (ACOSOG Z9001) de fase III, evaluó el uso de **imatinib**, 400 mg VO/día, adyuvante, durante 1 año, *versus* placebo, en 708 pacientes con tumores primarios de más de 3 cm, completamente resecados. Después de

1 año de seguimiento, el estudio fue cancelado debido a la diferencia significativa en el intervalo libre de enfermedad. En la última publicación, con seguimiento mediano de 19,7 meses, se observó una reducción significativa en el riesgo de recurrencia en 1 año (98 *versus* 83%, HR=0,35; IC de 95%: 0,22-0,53; $P < 0,0001$) a favor del uso de **imatinib** [*Lancet* 373:1097, 2009]. No se observó aumento de la supervivencia global (SG) con **imatinib** en ese estudio. Eso se origina por varios factores, como seguimiento corto, al hecho de que los pacientes aleatorizados para el brazo del placebo tuvieron acceso al **imatinib** después del cierre del estudio y al hecho de que el **imatinib** muestra una falta de eficacia como terapia de rescate. Por lo tanto, no está claro si el **imatinib** apenas retarda la recurrencia o tiene,

verdaderamente, la capacidad de eliminar la enfermedad microscópica y aumentar la SG. No obstante, basado en esos datos, el *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de **imatinib** en la adyuvancia en pacientes con GIST > 3 cm, aunque sin determinar la duración ideal del tratamiento. La *European Medicines Agency* (EMEA) también aprobó el uso de **imatinib** en la adyuvancia para los pacientes con riesgo alto de recurrencia, sin embargo no definió los parámetros de ese riesgo. En lo que concierne al tratamiento con **imatinib**, existen aún varias cuestiones – como la duración del tratamiento, la función del genotipo en la selección y la determinación de la dosis del medicamento – que necesitan respuestas. En ASCO fue presentado el resultado de un estudio chino que

aleatorizó 105 pacientes con GIST resecado para **imatinib** por 3 años *versus* observación. Con un seguimiento mediano de 30 meses, existió una importante reducción en el riesgo de recurrencia a favor del **imatinib** (HR=0,13, IC de 95%: 0,039-0,438; *P* = 0,001) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10556, 2009]. En un análisis de subgrupo, existió un aumento de la SG en pacientes portadores de mutación del *c-kit* en el exon 11 [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10556, 2009]. La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) completó la inclusión del estudio 62024, aleatorizado, de fase III, el cual incluyó 400 pacientes con tumores primarios de riesgo alto e intermedio sometidos a cirugía RO o R1. En ese estudio, el brazo experimental evaluó el **imatinib**, 400 mg/día, adyuvante por 2 años,

versus placebo. Un estudio escandinavo también concluyó con la aleatorización de 240 pacientes con GIST de riesgo alto para **imatinib** por 1 ó 3 años. A pesar de la ausencia de impacto en la SG en el estudio ACOSOG Z9001, recomendamos el uso de **imatinib** en pacientes con riesgo alto de recurrencia después de la resección completa, y, aunque no se conozca la duración ideal para la adyuvancia, recomendamos 1 año de tratamiento basados en los datos existentes actualmente. Aunque no existe consenso, consideramos justificado el uso de **imatinib** adyuvante con índice mitótico ≥ 5/50 HPF y tumores gástricos > 5 cm o no gástricos > 2 cm.

Enfermedad localizada avanzada, ruptura tumoral o

metastásica resecada

Recomendación. **Enfermedad localizada avanzada:** iniciar con **imatinib**, 400 mg VO/día, por hasta 6 meses de tratamiento. En los pacientes con enfermedad estable o respuesta objetiva al tratamiento con **imatinib** y enfermedad pasible de resección R0, debe considerarse la resección quirúrgica. Recomendamos la reintroducción del **imatinib** después de la resección completa hasta concluir por lo menos 1 año de tratamiento. **Enfermedad metastásica resecada o ruptura tumoral:** iniciar **imatinib**, 400 mg VO/día, hasta la progresión (ver *Enfermedad localizada y resecable*).

Nota. Un estudio prospectivo y varias

series retrospectivas reportaron el uso de **imatinib** como tratamiento preoperatorio en pacientes con enfermedad localmente avanzada, en los cuales la cirugía R0 fue difícil. El RTOG 0132 evaluó la función del **imatinib** neoadyuvante de forma prospectiva en un estudio de fase II, el cual incluyó 52 pacientes evaluables, 30 con enfermedad localmente avanzada y 22 con enfermedad metastásica o recurrente. Todos recibieron **imatinib**, 600 mg/día VO, neoadyuvante por 8 a 12 semanas, seguido de resección quirúrgica. El **imatinib** fue reiniciado inmediatamente después de la cirugía y mantenido por 2 años. Datos preliminares muestran respuesta objetiva en el 7%, pero enfermedad estable en el 83% de los pacientes. Después de un seguimiento mediano de

3 años, la supervivencia libre de progresión en 2 años fue del 83% para enfermedad localizada y 77% para enfermedad metastásica y/o recurrente [*J Surg Oncol* 99:42, 2009]. De las series retrospectivas, una de las mayores que evaluó la función del **imatinib** de forma neoadyuvante incluyó 90 pacientes portadores de enfermedad metastásica para el hígado o para el peritoneo, o aún primariamente irresecable [*Int J Cancer* 117:316, 2005]. En ese grupo, fue posible realizar cirugía de resección después de la respuesta máxima con el tratamiento clínico en 12 pacientes (13% de los casos). De éstos, solamente 1 presentó respuesta patológica completa y los otros, respuestas parciales. Todos continuaron con el tratamiento adyuvante con **imatinib** [*Int J Cancer* 117:316, 2005]. En una serie del *MD Anderson Cancer*

Center, en la cual 46 pacientes tratados con **imatinib** fueron subsecuentemente operados, 11 presentaron enfermedad localmente avanzada y 35, enfermedad recurrente o metastásica [*Ann Surg Oncol* 14:14, 2007]. Los 11 que fueron tratados en la enfermedad localmente avanzada (mediana de 12 meses de **imatinib** antes de la cirugía) presentaron una resección quirúrgica exitosa. Hubo solamente una respuesta patológica completa. Después de un seguimiento mediano de 19,7 meses, todos los 11 pacientes permanecieron vivos y 10, sin evidencia de recurrencia [*Ann Surg Oncol* 14:14, 2007]. Hubo 11 respuestas parciales entre los 35 con enfermedad recurrente o metastásica y 11 pudieron tener cirugía R0, sin embargo, hubo 2 respuestas patológicas. Después de un seguimiento mediano de 30,7 meses,

los 11 completamente resecados permanecen vivos, sin embargo, 6 presentaron recurrencia. Otras series retrospectivas mostraron resultados similares [*J Clin Oncol* 21:3538, 2003; *Am J Surg* 186:665, 2003; *Anticancer Drugs* 15:599, 2004; *Ann Surg Oncol* 13:1596, 2006; *J Clin Oncol* 24:2325, 2006; *Ann Surg* 245:347, 2007; *J Clin Oncol* 27:*abstr* 10550, 2009]. En conjunto, esos estudios muestran que el uso de **imatinib** neoadyuvante puede ser útil, sin embargo, la tasa de respuesta patológica completa es muy baja.

Enfermedad metastásica

Recomendación. Iniciar con **imatinib**, 400 mg VO/día, hasta progresión. Si el análisis mutacional

está disponible, considerar **imatinib**, 800 mg VO/día, en los pacientes con mutación en el exon 9. La función de la resección quirúrgica en la enfermedad metastásica es controvertida pero, si es considerada, debe ser restringida a los pacientes con enfermedad que responda al **imatinib** y pasible de resección R0.

Nota. El GIST presenta tasa alta de respuesta objetiva (> 50%) al **imatinib**, y 70% de los que responden permanecen en esa situación después de 3 años [*N Engl J Med* 347:472, 2002]. La relevancia de la dosis inicial de **imatinib** en pacientes con enfermedad avanzada fue evaluada en varios estudios. Uno de ellos, de fase III, comparando **imatinib**, 400 *versus* 600 mg/día en 147 pacientes con GIST

metastásico, mostró respuesta global del 54% (sin diferencia entre los brazos de tratamiento), siendo las principales toxicidades el sangrado gastrointestinal (5%), dolor abdominal y los disturbios electrolíticos [*N Engl J Med* 347:472, 2002]. Fueron realizados dos grandes estudios aleatorizados de fase III, uno conducido en los Estados Unidos y el otro en Europa, los cuales compararon **imatinib** 400 *versus* 800 mg/día [*Lancet* 364:1127, 2004; *J Clin Oncol* 26:626, 2008]. En el estudio americano S0033, con un total de 486 pacientes, no se observó aumento del tiempo libre de progresión o de la SG entre los dos brazos [*J Clin Oncol* 26:626, 2008]. En el estudio europeo EORTC 62005, con 946 pacientes, el grupo aleatorizado para **imatinib**, 800 mg/día, obtuvo un aumento significativo del tiempo libre de progresión (P = 0,026), aunque, sin

aumento de la SG [*Lancet* 364:1127, 2004]. Los dos estudios detectaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión a favor de la dosis de 800 mg/día en los pacientes con mutación en el exon 9 [*Eur J Cancer* 42:1093, 2006; *J Clin Oncol* 26:5360, 2008]. Un metaanálisis que evaluó 1,640 pacientes de los estudios S0033 y EORTC 62005 mostró, después de 45 meses de seguimiento, que la dosis de 800 mg de **imatinib** mostró una mayor supervivencia libre de progresión (HR=0,89, *P* = 0,041), sin diferencia en la SG (HR=1, *P* = 0,97). Esa diferencia fue observada en los pacientes portadores de mutación en el exon 9 (HR=0,58, *P* = 0,017) [*J Clin Oncol* 25: *abstr* 10004, 2007]. Aunque los estudios no mostraron una diferencia en la SG, creemos que el análisis

mutacional puede ayudar en la determinación de la dosis inicial de **imatinib**, a pesar que esa práctica no es imprescindible. La evaluación de respuesta objetiva del GIST al **imatinib**, a través del método *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), no es satisfactoria. La reducción del SUV por medio del examen de PET-TC proporciona una detección precoz y confiable después del tratamiento con **imatinib** [*World J Gastroentero*l 13:2261, 2007]. El criterio para definir la respuesta por medio de la TC es la reducción de más del 10% del diámetro de la lesión o reducción de más del 15% de la densidad tumoral a través de la medición de *Hounsfield Units* [*J Clin Oncol* 25:1753, 2007]. Un grupo francés evaluó prospectivamente la discontinuación *versus* la continuación

del tratamiento con **imatinib** después de 1 año y 3 años de control de la enfermedad. La suspensión del medicamento resultó en una evidente reducción de la supervivencia libre de progresión, aunque sin perjudicar la SG con la reintroducción del **imatinib**, ya que la mayoría de los pacientes controló la enfermedad con la reintroducción del **imatinib** [*J Clin Oncol* 25:1107, 2007; *J Clin Oncol* 26: *abstr* 10522, 2008; *J Clin Oncol* 26:*abstr* 10556, 2008]. Aunque los autores recomiendan la continuidad del **imatinib** después de 1 año, los datos apuntan a la ausencia de correlación entre la supervivencia libre de progresión y la SG. Por esa razón, el uso continuado de **imatinib** en la enfermedad metastásica permanece controvertido, aunque también recomendamos su continuación. No

existen datos para el uso continuo en los pacientes con enfermedad metastásica post resección completa. El estudio europeo SSGXVIII está evaluando esa cuestión en forma prospectiva. La resección quirúrgica de la metástasis de GIST es un tema controvertido. Algunas series informan resultados favorables en un grupo seleccionado de pacientes [*Dig Surg* 25:208, 2008]. Una serie alemana mostró una supervivencia mediana de 44 meses y SG del 49% en 5 años en pacientes con metástasis hepática resecable [*World J Surg* 33:111, 2009]. El problema de esas series es la ausencia de comparación con pacientes tratados únicamente con **imatinib**. Por lo tanto, aún no se definió si la cirugía acrecienta algún beneficio a los pacientes que responden al tratamiento sistémico. Existen variabilidades

interpersonales de los niveles plasmáticos del **imatinib** y se observa un aumento en la eliminación del **imatinib** después de 12 meses de tratamiento, pudiendo resultar en una mejora de la tolerancia al tratamiento aliado a la pérdida de la eficacia. Los niveles séricos superiores a 1,100 ng/mL se presentan como buenos y se correlaciona con el aumento de la supervivencia libre de progresión en los pacientes con mutaciones de los exones 11 y 9 [*J Clin Oncol* 27:3141, 2009].

Consejo. El análisis mutacional de los genes del receptor del *kit* y del PDGE ya está disponible en el Brasil. Entretanto, no se dispone de las dosis séricas del **imatinib**. En los pacientes con mutación conocida del exon 9 o que

presenten progresión con dosis de 400 mg/día, recomendamos aumentar la dosis de **imatinib** a 800 mg/día.

Enfermedad recurrente

Recomendación. Aumentar **imatinib** a 800 mg VO/día hasta observar signos de progresión de la enfermedad. Otra opción es el **sunitinib**, 50 mg/día VO, por 4 semanas, cada 6 semanas, o 37,5 mg/día VO continuo, hasta observar signos de progresión de la enfermedad. En los pacientes que progresan con **imatinib** y **sunitinib**, recomendamos **sorafenib**, 400 mg VO, en ayunas, 12/12 h, hasta la progresión de la enfermedad. En los pacientes con progresión focal y que presentan respuesta objetiva al

tratamiento de rescate, considerar la resección del local de progresión. Recomendamos la reintroducción del tratamiento de rescate después de la recuperación quirúrgica hasta la nueva progresión de la enfermedad. La resección quirúrgica paliativa en los pacientes con progresión difusa de la enfermedad (sistémica) es poco efectiva, con alta morbilidad y, por lo tanto, no es recomendable.

Nota. La progresión de los pacientes con GIST puede presentar estándares característicos, como nódulo dentro de masa tumoral previa, aparecimiento de nuevas lesiones y crecimiento de las lesiones conocidas [*Radiology* 235:892, 2005]. Los estudios de fase III S0033 y EORTC 62005 planificaron un escalonamiento de las dosis de 800

mg/día a los pacientes que progresaron en la dosis a 400 mg/día. En dos estudios, 1/3 de los pacientes obtuvieron algún beneficio con el aumento de las dosis a 800 mg/día (en *cross-over*) [*Eur J Cancer* 41:1751, 2005; *J Clin Oncol* 26:626, 2008]. Una serie del *Brigham and Women´s Hospital y Dana Farber Cancer Institute*, con 69 pacientes, mostró que puede considerarse la cirugía en pacientes con enfermedad estable o progresión limitada, pero no en pacientes con progresión generalizada. En esa serie, la supervivencia libre de progresión en 12 meses fue del 80, 33 y 0% en pacientes con enfermedad estable, progresión limitada y progresión generalizada, respectivamente [*J Clin Oncol* 24:2325, 2006]. Aunque la función de la cirugía no esté totalmente clara en los pacientes con GIST que

estén recibiendo **imatinib**, debe considerarse la resección quirúrgica en pacientes con enfermedad potencialmente resecable cuando presentan enfermedad estable o progresión limitada. La función del **sunitinib** en la enfermedad resistente al **imatinib** fue demostrado en un estudio aleatorizado de fase III que comparó **sunitinib** *versus* placebo (n=312) en pacientes que no respondieron al **imatinib** y mostró aumento de la SG, con reducción del riesgo de muerte en aproximadamente 50%, (*P* = 0,00674) [*Lancet* 368: 1329, 2006]. Lamentablemente, la respuesta al **sunitinib** en el tratamiento de rescate es poco duradera, siendo que el 55, 32 y 16% de los pacientes fueron tratados por 3, 6 y 9 meses, respectivamente, hasta que desarrollaron una nueva progresión [*J*

Clin Oncol 25:*abstr* 10022, 2007]. El principal mecanismo de resistencia al **imatinib** es el desarrollo de nuevas mutaciones en los receptores *c-kit* o PDGFR-alfa, presentando una nueva activación del receptor [*Clin Cancer Res* 11:4182, 2005; *Am J Clin Pathol* 128:230, 2007; *J Clin Oncol* 24:4764, 2006]. Por esa razón, para los pacientes que fallaron al tratamiento con **imatinib** y **sunitinib**, existen estudios en curso evaluando la función de otros inhibidores de las tirosinas cinasas, como **nilotinib** y **dasatinib**, y de la mTOR, como **everolimo**, con agentes aislados o en combinación. En ASCO 2008, fueron reportados datos preliminares de un estudio de fase II, el cual evaluó la actividad del **sorafenib** en la segunda o tercera línea en 26 pacientes (6 resistentes a **imatinib** y 20 resistentes a **imatinib** y **sunitinib**).

La tasa de respuesta objetiva sumada a la enfermedad estable fue del 71%, con mediana de la tasa libre de progresión de 5,3 meses [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 10502, 2008]. En ASCO 2009, fue reportado un estudio europeo de fase II, el cual evaluó la actividad de **sorafenib** como cuarta línea de tratamiento, después de la progresión con **imatininb**, **sunitinib** y **nilotinib**. Entre 32 pacientes, 19% presentaron respuesta parcial (RP) y 44% enfermedad estable, con tiempo libre de progresión de 20 semanas [*J Clin Onco*l 27:*abstr* 10564, 2009].

Consejo. En pacientes portadores de metástasis hepática predominante y refractarios a los inhibidores de las tirosinas cinasas, puede considerarse la quimioembolización, la cual produce

respuestas objetivas en aproximadamente 30% de los pacientes [*Oncology* (*Huntingt* 8:77, 1994).

Sarcomas Óseos del Adulto

45 . Sarcomas Óseos del Adulto

Actualizado el 15/09/09, después de ASCO 2009

Rafael Schmerling, Veridiana Pires de Camargo y Antonio C. Buzaid

C40 - C41

ESTADIFICACIÓN TNM

TX: tumor primario no evaluable; **T0**: sin evidencia del tumor primario; **T1**: tumor ≤ 8 cm; **T2**: tumor > 8 cm; **T3**: presencia de dos tumores separados en el mismo hueso. **NX**: ganglios linfáticos no evaluables; **N0**: ausencia de metástasis en ganglios linfáticos; **N1**:

ganglios linfáticos con metástasis (equivalente a enfermedad metastásica). **MX**: Metástasis distantes no evaluables; **M0**: ausencia de metástasis; **M1**: metástasis a distancia; **M1a**: solamente pulmón; **M1b**: cualquier otro sitio de metástasis, incluyendo ganglios linfáticos. **G1** y **G2**: bajo grado; **G3** y **G4**: alto grado.

Estadio IA: G1-2, T1, N0, M0; **Estadio IB**: G1-2, T2, N0, M0; **Estadio IIA**: G3-4, T1, N0, M0; **Estadio IIB**: G3-4, T2, N0, M0; **Estadio III**: cualquier G, T3, N0, M0; **Estadio IVA**: cualquier G, cualquier T, N0, M1a; **Estadio IVB**: cualquier G, cualquier T, N0-1, M1b.

OSTEOSARCOMA

Consideraciones generales

El osteosarcoma presenta su pico de incidencia en la adolescencia, entre los 13 y 16 años, y en adultos mayores de 65 años. También es más común en niños y en personas de raza negra [*National Cancer Institute* (NCI), *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER Program). NIH Pub. Nº 99-4649, Bethesda, MD 1999]. Cuando se diagnostica en el adulto, el osteosarcoma debe diferenciarse entre el clásico, sin etiología bien determinada – a ejemplo de la enfermedad en la infancia – y el secundario, el cual es visto casi exclusivamente en el adulto – como el osteosarcoma relacionado a la enfermedad de Paget y el osteosarcoma inducido por radiación [

Eur J Cancer 39:157, 2003]. Es importante recordar que los pacientes de 40 a 60 años de edad presentan supervivencia aumentada, a veces similar a los casos ocurridos en pacientes más jóvenes, cuando son tratados con quimioterapia (QT) neoadyuvante y adyuvante, alcanzando índices de supervivencia global (SG) del 45% en 5 años y del 33% en 10 años [*Eur J Cancer* 39:157, 2003].

Tipos de osteosarcomas

Intramedulares

Los osteosarcomas intramedulares son de alto grado en el 100% de los casos y 90% de ellos afectan a adolescentes y adultos jóvenes. Invaden preferentemente las metáfisis

de los huesos largos, causando metástasis en el esqueleto y en el parénquima pulmonar. Los subtipos incluyen:

Variante convencional – Osteosarcoma osteoblástico: 50% de los casos. Osteosarcoma condroblástico: ~ 25% de los casos. Osteosarcoma fibroblástico: ~ 25% de los casos. Pequeñas células: el 1,3% de los osteosarcomas es difícil de ser diferenciado del sarcoma de Ewing [*Cancer* 79:2095, 1997]. Fibrohistiocitoma maligno (FHM): esta variante es similar al FHM de partes blandas, excepto por localizarse primariamente en el esqueleto. El tratamiento es el mismo que el de los osteosarcomas clásicos descritos a continuación.

Variante telangiectásica – Se presenta como lesión lítica o quística predominante y, a veces, es de difícil diagnóstico histológico, por tener poca formación tumoral sólida en medio a la neoformación de vasos [*Clin Orthop Relat Res* 207:164, 1986]. En un estudio que incluyó 1,058 pacientes con osteosarcoma de extremidades, la tasa de respuesta varió de acuerdo al subtipo histológico. Los subtipos fibroblástico y teleangiectásico presentaron 83 y 75%, respectivamente, mientras que los subtipos osteoblástico y condroblástico presentaron una tasa de respuesta a la QT neoadyuvante del orden de 60%. La SG en 5 años también estuvo relacionada al subtipo histológico y presentó las mayores tasas observadas en los subtipos fibroblástico y teleangiectásico [*Cancer* 97:3068,

2003].

Nota. Los osteosarcomas de cabeza y cuello, incluyendo los de mandíbula y huesos craneofaciales, diferente de los de las extremidades, son más comunes en adultos jóvenes entre 20 y 30 años, localmente agresivos y responde poco a la QT. El mejor tratamiento es la cirugía de resección con márgenes negativos. La función de la radioterapia (RT) fue discutida en una serie retrospectiva en 119 pacientes, a lo largo de casi 50 años, presentada en ASCO 2009. En ésta, los pacientes con margen positivo o incierto y sometidos a RT postoperatoria presentaron supervivencia libre de progresión (SLP) (80 *versus* 35%, *P* = 0,02) y SG (80 *versus* 31%, *P* = 0,02) mayores que los pacientes solamente operados [*J Clin*

Oncol 27:*abstr* 10511, 2009].

Yuxtamedulares

Los osteosarcomas yuxtamedulares presentan, en general, bajo grado de malignidad, y su pronóstico es mejor que los de alto grado. Esos tumores de bajo grado son curables sólo con cirugía. Los tipos histológicos superficiales de alto grado son tratados con terapia multimodal, así como los osteosarcomas convencionales. Los subtipos incluyen:

Parostial – Surge entre la segunda y cuarta década de vida con índices de cura en aproximadamente el 90%, sólo con la resección quirúrgica [*Cancer* 78:2136, 1996]. Las resecciones incompletas están asociadas solamente

a un riesgo de recurrencia local. El principal factor de riesgo es la presentación del componente de desdiferenciación, el cual convierte el comportamiento similar al del osteosarcoma convencional [*J Bone Joint Surg Am* 76:366, 1994; *Cancer* 103:2373, 2005].

Periostial – Incide en el adolescente y adulto joven. También llamado de condrosarcoma yuxtacortical. Presenta pronóstico intermedio, con 20% de probabilidad de metástasis a distancia. Recomendamos el tratamiento adyuvante al igual que el osteosarcoma convencional [*Eur J Cancer* 41:2806, 2005]. El osteosarcoma yuxtacortical de alto grado: similar al osteosarcoma convencional intramedular, excepto por permanecer en la superficie ósea. Por

ser de alto grado, debe ser tratado en esquema multimodal con QT adyuvante.

Secundarios

Enfermedad de Paget – Aproximadamente el 1% de los pacientes con enfermedad de Paget sufren una transformación maligna, siendo que la mayoría desarrolla osteosarcoma como complicación. El sitio de ese osteosarcoma es el fémur y, en el 50% de los casos, la fractura es la primera manifestación de transformación maligna [*Cancer* 70:2802, 1992].

Postirradiación – El osteosarcoma puede surgir luego de la RT en el tratamiento de diferentes neoplasias. El

tiempo de aparición es tardío y variado, pudiendo ocurrir de 3 a 30 años después del tratamiento radioterapéutico [*J Clin Oncol* 17:1164, 1999; *Int J Cancer* 77:370, 1998]. No existen directrices claras sobre el mejor tratamiento en esos casos. Aunque los datos muestran que esas lesiones presentan un peor pronóstico, el tratamiento sigue las directrices generales para cualquier otro osteosarcoma de alto grado.

Como estadificar (sólo intramedulares)

Recomendación. Resonancia nuclear magnética (RNM) de toda la extensión del hueso comprometido para evaluar el tumor primario, tomografía computarizada (TC) del

tórax y gammagrafía ósea para evaluar las metástasis a distancia.

Nota. En la investigación de otras lesiones óseas a distancia, la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) se mostró inferior a la gammagrafía ósea con tecnecio [*Eur J Nucl Med* 27:1305, 2000] y a la TC del tórax en la detección precoz de metástasis pulmonares [*Ann Oncol* 12:479, 2001]. En la evaluación del tumor primario, la RNM es superior a la TC ósea, por su mayor precisión en la detección de los depósitos de metástasis óseas contiguas (*skip* metastasis) [*Clin Orthop Relat Res* 426:92, 2004]. En la ausencia de síntomas no son necesarias imágenes del abdomen debido a la poca frecuencia de metástasis en ese sitio.

Tratamiento

Osteosarcoma no metastásico intramedular

Recomendación. Siempre que sea posible, se debe intentar la preservación del miembro. Las situaciones que tradicionalmente no permiten la conservación son los tumores ulcerados, fracturados, vegetantes, con sangrado, o aún, aquellos que por razones técnico-quirúrgicas no permitan la preservación. En esos casos, es imperativa la participación de un traumatólogo especializado en tumores óseos. **Pacientes con edad hasta 30 años:** Fase de inducción (preoperatoria): **cisplatino**, 60 mg/m² IV, en el D1 y D2, durante 4 horas, en

1,000 mL de SF, precedido de 250 mL de **manitol** al 20%, y **doxorubicina**, 25 mg/m² IV, del D1 al D3, en infusión continua. Ese esquema se realiza en las semanas 0 y 5. Los pacientes reciben en esos días por lo menos 2 L/m²/día de hidratación. **Metotrexato** , 12 g/m² (máximo de 20 g) IV, en las semanas 3, 4, 8 y 9, administrado en 4 h, y seguido 24 h después de **ácido folínico**, 15 mg (sin ajuste por superficie corporal), cada 6 horas, con mediciones diarias de los niveles séricos de **metotrexato** y creatinina. La administración de **ácido folínico** es mantenida hasta que los niveles séricos del **metotrexato** sean inferiores a 100 nmol/L o 0,1 micromol/L. Es importante que el paciente esté hidratado y con la orina alcalinizada, antes del inicio de la infusión de **metotrexato**, por medio

del uso previo de NaHCO3, y verificación del pH en la orina. Procedemos con hidratación de 1 L de SF por 4 h antes del inicio de la administración de la QT, seguido de la medicación, la cual es infundida por 4 h Se debe diluir el **metotrexato** en 1 L de SG 5%, adicionado 100 mL de NaHCO3 3% por cada 10 gramos de **metotrexato**. Luego de la infusión de la medicación, continuamos con 1 L de SF cada 8 horas, por 24 h. Esas medidas deben seguirse con rigor para evitar la nefrotoxicidad (necrosis tubular aguda) por acumulación de sales en el pH ácido en los tubos renales. En general, los pacientes acaban recibiendo 10 dosis de **ácido folínico**. La aparición de insuficiencia renal o la permanencia de niveles séricos del **metotrexato** superiores al 0,1 micromol/L exigirá el

mantenimiento del **ácido folínico** cada 6 horas, hasta obtener niveles séricos seguros de **metotrexato**. Debido a la alta incidencia de neutropenia, recomendamos el uso profiláctico de **G-CSF**, 5 mcg/kg SC, por 10 días, luego de cada ciclo. **Fase de mantenimiento** (postoperatoria): **cisplatino** y **doxorubicina** en el mismo esquema anterior, en las semanas 12 y 17, y **doxorubicina**, en monoterapia en las semanas 22 y 27. **Metotrexato** en dosis altas en las semanas 15, 16, 20, 21, 25, 26, 30 y 31. Si en las dosis de **metotrexato** anteriores a los ciclos de **cisplatino** y **doxorubicina** existiera un retraso de más de 1 semana, la segunda dosis debe omitirse para no comprometer la intensidad de la dosis de la **doxorubicina**. **Los pacientes mayores de 30 años: cisplatino**,

50 mg/m² IV, en los D1 y D2, y **doxorubicina**, 25 mg/m² IV, del D1 al D3, en infusión continua, cada 21 días, por 6 ciclos. Cuando se opta por la QT neoadyuvante como estrategia de preservación del miembro, la cirugía es realizada luego de los 3 primeros ciclos del tratamiento.

Nota. Las controversias en el tratamiento de la enfermedad localizada se basan en tres puntos fundamentales: 1) función del **metotrexato** en dosis altas; 2) impacto de la modificación del esquema de la QT en la fase adyuvante del tratamiento para aquellos con necrosis < 90%; y 3) función de la **ifosfamida** en dosis altas, sea en la fase pre o postoperatoria. En relación al primer punto, en los individuos mayores de 30

años, la literatura privilegia el uso de los protocolos que no contienen **metotrexato** en dosis altas, debido a la inexactitud de su real valor en los índices de cura de la enfermedad localizada (protocolos pediátricos) y a los problemas en términos de toxicidad grave en el grupo etáreo adulto. Más allá de esto, se debe analizar la dificultad de administrar **metotrexato** en dosis altas, pues pocas instituciones poseen niveles séricos adecuados y de disponibilidad rápida. Hasta la actualidad, existen solamente dos estudios prospectivos y aleatorizados – del *European Osteosarcoma Intergroup* (EOI) y de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) – que contienen protocolos sin **metotrexato** en uno de los brazos. En el primer estudio, 179 pacientes fueron aleatorizados para **cisplatino**, 100

mg/m², y **doxorubicina**, 75 mg/m², cada 21 días, por 6 ciclos, y el mismo esquema adicionado de **metotrexato**, 8 g/m², seguido de rescate con **ácido folínico** antes de cada ciclo. Los resultados fueron iguales, incluyendo la SG [*J Clin Oncol* 10:1579, 1992]. En el segundo estudio, 407 pacientes fueron aleatorizados entre dos brazos: el primero, de menor duración (18 semanas), utilizó **cisplatino**, 100 mg/m², y **doxorubicina**, 75 mg/m², cada 21 días, por 6 ciclos, y el grupo de control utilizó el tratamiento poliquimioterapéutico por 44 semanas de duración, el cual comprendió la asociación de **vincristina**, **doxorubicina** y **metotrexato** en dosis altas como esquema preoperatorio, seguido de **bleomicina**, **ciclofosfamida**, **dactinomicina**, **vincristina**, **metotrexato**,

doxorubicina y **cisplatino** en el postoperatorio. En la evaluación final, el grado de respuesta patológica fue aproximadamente del 29% en los dos grupos, y las SGs fueron del 65 y 55%, respectivamente. La SLP fue del 44% en 5 años en los dos grupos, evidenciando resultados semejantes [*Lancet* 350:911, 1997]. En relación al segundo punto, la QT preoperatoria posibilitó la verificación *in vivo* del grado de necrosis del tumor. En realidad, ese argumento es controvertido hasta la actualidad. Tradicionalmente se dice que existe correlación pronóstica directa entre el grado de necrosis y la supervivencia. Entretanto, ese punto fue recientemente cuestionado por un importante estudio conducido por el EOI y la EORTC. En ese estudio, 497 pacientes fueron aleatorizados para 6 ciclos de **cisplatino** y **doxorubicina** en

las dosis convencionales, cada 21 días, y para el mismo régimen, cada 2 semanas, por 6 ciclos, con la adición del factor de crecimiento leucocitario. Existió una buena respuesta patológica (> 90% de necrosis) en el 36 y 50% de los pacientes, favoreciendo al brazo de QT cada 2 semanas (*P* = 0,003). Sin embargo, no existió ninguna diferencia en términos de SLP o SG para ninguno de los brazos, colocando en duda el valor pronóstico de la respuesta patológica después de la QT neoadyuvante [*J Natl Cancer Inst* 99:112, 2007]. Se considera, por lo tanto, que la modificación del esquema quimioterapéutico para los pacientes que presentaron menos de 90% de necrosis después de la fase neoadyuvante del tratamiento multimodal de los osteosarcomas debe reservarse a los protocolos de

investigación. En relación al tercer punto, la **ifosfamida** mostró ser un medicamento eficaz en el tratamiento del osteosarcoma en el grupo etáreo pediátrico desde la década del 80 [*Cancer Treat Rep* 69:115, 1985; *Cancer Treat Rep* 71:131, 1987]. Los grupos cooperativos americanos *Children's Cancer Group* (CCG) y *Pediatric Oncology Group* (POG) publicaron recientemente un importante estudio de fase III en el que 677 pacientes que fueron tratados con el esquema fijo de **cisplatino**, **doxorubicina** y **metotrexato**, 12 g/m² (esquema considerado estándar), y aleatorizados en cuatro brazos para la adición o no de ifosfamida, 9 g/m², por 5 ciclos, y **muramyl tripéptido** (agente activador de macrófago y monocitos). En relación a la adición de **ifosfamida**, no existió beneficio en la tasa de necrosis o en la

supervivencia libre de enfermedad [*J Clin Oncol* 23:2004, 2005]. Otro estudio coreano, presentado en la ASCO 2009, no consiguió evidenciar ningún beneficio de la adición de **ifosfamida** en el tratamiento del osteosarcoma neoadyuvante [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10542, 2009]. Esos estudios, hasta ahora, muestran la dificultad de determinar el mejor esquema de tratamiento para los pacientes con osteosarcoma localizado. A pesar de eso, para pacientes de hasta 30 años, aún recomendamos el consenso de la práctica internacional en la utilización de los protocolos que incluyen **metotrexato** en altas dosis, hasta que los resultados de los protocolos en curso modifiquen esos conceptos. Adoptamos, en ese sentido, el brazo de control del estudio de intergrupo americano [*J Clin Oncol* 23:2004, 2005].

En relación a los individuos mayores de 30 años, recomendamos el régimen de dos medicamentos utilizados en el brazo de investigación de dos estudios del EOI y de la EORTC, el cual, en comparación al brazo estándar con **metotrexato** en dosis altas, se mostró menos tóxico en un escenario en el cual 95% de los pacientes completaron el tratamiento. La función del examen de PET-TC en el manejo de los osteosarcomos no es clara. Algunas series muestran correlación del cambio de captación con respuesta histológica, sin embargo, con parámetros arbitrarios de la definición de respuesta metabólica [*Ann Nucl Med* 23:89, 2009; *J Clin Oncol* 27:10539, 2009; *J Nucl Med* 50:1435, 2009; *J Nucl Med* 50:1533, 2009]. Por ejemplo, en una serie de 40 pacientes, el SUV post tratamiento inferior a 2,5 se correlacionó con una

mejor SLP en 4 años (73% en SUV post QT < 2,5 *versus* 39% en SUV post QT > 2,5, *P* = 0,021) [*Cancer* 115:3519, 2009].

Osteosarcoma con metástasis pulmonar al diagnóstico (20% de los casos)

Recomendación. Tratamiento inicial con QT neoadyuvante, al igual que en los casos no metastásicos, seguido de resección de la enfermedad primaria y de las metástasis pulmonares y QT adyuvante.

Nota. Esos pacientes deben ser tratados con intención curativa. Los datos de los diferentes grupos cooperativos e instituciones aisladas

proporcionan una supervivencia que varía del 11 al 75% en 5 años. Esta variación se debe a los diferentes factores de riesgo pronóstico. En un análisis multivariante, los mejores resultados se observan en aquellos pacientes con metástasis pulmonares exclusivas, número de metástasis pulmonares menores que ocho y resección completa de todas las metástasis [*Cancer* 79:245, 1997; *J Clin Oncol* 16:3641, 1998; *J Clin Oncol* 21:2011, 2003; *Thorac Cardiovasc Surg* 54:120, 2006].

Osteosarcoma con recurrencia pulmonar

Recomendación. Recurrencia después de 2 años: metastasectomía sin QT adyuvante. Recurrencia dentro

de los 2 años: metastasectomía seguida de QT adyuvante. Recomendamos el esquema **ICE**: **ifosfamida**, 5 g/m² IV, infusión continua, en el D2 (con dosis equivalente de **mesna** en la dilución), **carboplatino**, AUC 5 IV, en el D2, y **etopósido**, 100 mg/m² IV, en los D1, D2 y D3. Ese esquema debe ser acompañado de **G-CSF**, 5 mcg/kg SC, del D4 al D13, cada 14 días, de ser posible, por 4 ciclos. En los casos de peor pronóstico, como aquellos con metástasis no pulmonares concomitantes, más de ocho nódulos pulmonares o metástasis bilaterales, indicamos el tratamiento neoadyuvante.

Nota. No existen estudios clínicos controlados que muestren el real valor

de la QT de rescate en asociación a la metastasectomía pulmonar. Las series retrospectivas de metastasectomía con o sin QT pre o postoperatoria ofrecen una supervivencia que varía del 0 al 44% en 3 a 5 años. La supervivencia parece variar en función del número de nódulos, del uso de QT, del intervalo libre de enfermedad y de la resección completa de todos los sitios de metástasis pulmonares (éste, es el más importante) [*J Clin Oncol* 21:710, 2003; *J Pediatr Surg* 41:194, 2006; *J Clin Oncol* 25:*abstr* 20502, 2007]. No existe evidencia del beneficio de la QT en dosis altas como rescate [*J Clin Oncol* 20:2150, 2002], y el consenso del tipo de QT parece estar en las asociaciones entre **ifosfamida** y **etopósido** [*J Clin Oncol* 20:426, 2002], con o sin **carboplatino** [*Pediatr Blood Cancer* 44:338, 2005]. Un pequeño estudio de

fase II evaluó la función de la combinación de **gencitabina**, 675 mg/m², en los D1 y D8, con **docetaxel**, 75 a 100 mg/m², en osteosarcomas y otros sarcomas óseos refractarios. La tasa de respuestas fue del 29%, con duración mediana de respuesta de 4,8 meses. Entre los 17 pacientes con osteosarcoma, 3 presentaron respuesta parcial (RP) [*Cancer* 113:419, 2008]. Un estudio italiano de fase II evaluó 26 pacientes con osteosarcoma metastásico o recurrente tratados con 2 ciclos de **ciclofosfamida** (4 g/m², en el D1) y **etopósido** (200 mg/m², en los D2, D3 y D4). La tasa de respuestas objetivas fue del 19%, y 35% de los pacientes presentaron enfermedad estable. Aunque pequeño, ese estudio coloca a la **ciclofosfamida** como una alternativa a la **ifosfamida** en la recurrencia [*Cancer* 115:2980, 2009].

En la experiencia del *Instituto Ortopédico Rizzoli* (IOR), en los casos de buen pronóstico definido por < 2 nódulos pulmonares, no existiría beneficio con la QT adyuvante. En la misma serie, se mostró que el único grupo que se beneficia de la QT de rescate sería el de los pacientes con enfermedad irresecable [*J Clin Oncol* 21:710, 2003]. En relación al uso de mono *versus* poliquimioterapia, un estudio retrospectivo del *Cooperative Osteosarcoma Study Group* (COSS) mostró beneficio para los pacientes que recibieron por lo menos dos medicamentos, en relación al grupo tratado con monoquimioterapia de rescate [*J Clin Oncol* 23:559, 2005]. El grupo de sarcomas del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) informó recientemente su experiencia con metastasectomías pulmonares en

los osteosarcomas, y mostró que la TC puede subestimar la extensión de la enfermedad en más de un tercio de los casos. En ese sentido, los accesos quirúrgicos “mínimos” deben ser contraindicados cuando el objetivo de la resección es curativo. Se recomienda que los accesos quirúrgicos sean suficientemente amplios para realizar la palpación adecuada de todo el parénquima pulmonar [*J Pediatr Surg* 41:200, 2006]. La experiencia del IOR muestra que pacientes con metástasis pulmonar pueden beneficiarse de toracotomías repetidas [*Cancer* 104:1721, 2005]. Una evaluación retrospectiva del COSS de segundas recurrencias y recurrencias subsecuentes mostró que la QT puede presentar beneficio aún en el escenario de enfermedad previamente tratada, en los pacientes en los que no se obtuvo

resección completa [*J Clin Oncol* 27:557, 2009].

Pacientes candidatos a la amputación

Recomendación. Considerar perfusión aislada de miembro con hipertermia en asociación a **melfalan** y **TNF**. Cuando no es posible, recomendamos el esquema anteriormente descrito para enfermedad no metastásica.

Nota. Esta es una situación crítica en que la única opción para el control local es la amputación. Los datos del sarcoma de partes blandas de extremidad tratados bajo la estrategia de perfusión aislada del miembro con **melfalan** y **TNF**, en aquellos pacientes

con indicación precisa de amputación, son bastante prometedoras, y muestran una respuesta clínica en el 75% de los casos, con preservación del miembro en el 87% de ellos [*Cancer* 106:1776, 2006]. Existen pocos datos sobre los sarcomas óseos, aunque los resultados sean aceptables. Un pequeño estudio de fase II mostró un rescate quirúrgico en 9 de 13 pacientes tratados con **melfalan** y **TNF** que, de lo contrario, serían sometidos a una amputación [*Eur J Surg Oncol* 25:509, 1999]. La función de la QT convencional intraarterial en vez de la QT endovenosa, con la intención de evitar la amputación, fue discutido en dos estudios prospectivos y aleatorizados del IOR: en el primer estudio, los pacientes fueron tratados con **doxorubicina** y **metotrexato** endovenosos en altas dosis y

aleatorizados para **cisplatino** intraarterial *versus* endovenoso. El segundo estudio aleatorizó pacientes tratados con **doxorubicina**, **metotrexato** e **ifosfamida** que recibieron **cisplatino** intraarterial *versus* endovenoso. No existió diferencia en la tasa de supervivencia o rescate de miembro en los dos estudios, aunque en el estudio que utilizó tres medicamentos, la tasa de respuesta local fue de 77 *versus* 46%, recomendando la vía intraarterial. En el protocolo que utilizó cuatro medicamentos en ambos brazos, no existió diferencia de SG o respuesta local [*Eur J Surg Oncol* 27:98, 2001]. Otro estudio de diseño similar conducido por el *German Cooperative Osteosarcoma Study*-86 también falló en mostrar una superioridad para el esquema de **cisplatino** intraarterial. En

ese estudio, las tasas de respuesta local fueron prácticamente idénticas entre las vías intraarterial y endovenosa [*Cancer* 66:1703, 1990]. En función de esos datos, no recomendamos el tratamiento intraarterial, a no ser que sea con **melfalan** y **TNF**.

FIBRO-HISTIOCITOMA MALIGNO (FHM) PRIMARIO DE HUESO

Consideraciones generales

Entidad rara que corresponde al 6% de todas las neoplasias malignas óseo primarias. Puede presentarse en todos los grupos etáreos e invade los huesos largos en un 75% de los casos. Consiste en una enfermedad con conocida

diseminación pulmonar, por lo menos en el 70% de los casos sin tratamiento adyuvante, con supervivencia del 10 al 30% en 5 años, en algunas series [*Cancer* 36:2084, 1975; *Cancer* 39:1508, 1977]. La patología es bien detallada en la serie publicada por el MSKCC [*Am J Surg Pathol* 9:853, 1985]. En general, la edad del paciente parece ser el factor pronóstico más importante, pudiendo estar relacionada al hecho de que muchos pacientes mayores de 40 años no recibieron QT adyuvante [*Acta Orthop Scand* 70:353, 1999]. La serie de la *Mayo Clinic* [*Cancer* 79:482, 1997] y la del IOR [*Ann Oncol* 8:1107, 1997] muestran resultados similares para el FHM y osteosarcoma en sus comparaciones históricas.

Tratamiento

Recomendación. Igual al osteosarcoma.

Nota. Los análisis históricos muestran firmemente que las QTs neoadyuvante y adyuvante son acompañadas de índices de recurrencia local y sistémica similares a las series de osteosarcoma [*J Clin Oncol* 14:683, 1996]. Los resultados de QTs neoadyuvantes obtenidos por el IOR en 65 pacientes, bajo un esquema similar al del osteosarcoma, mostraron una tasa de respuestas histológicas favorables del 25%. A pesar de eso, el 69% de los pacientes con enfermedad localizada permanecieron libres de enfermedad en un seguimiento mediano de 7 años [*Clin Orthop Relat Res* 346:178, 1998]. En la misma institución, la comparación histórica con

el osteosarcoma mostró resultados prácticamente idénticos en términos de supervivencia, excepto en relación a la tasa de respuestas patológicas favorables, la cual resultó en 27 *versus* 67% a favor de los pacientes con osteosarcoma (*P* = 0,00001) [*Ann Oncol* 8:1107, 1997]. Los resultados con dos medicamentos (**cisplatino** y **doxorubicina**) son bien ejemplificados en el estudio canadiense, en el cual 41 pacientes con FHM fueron tratados con **cisplatino**, 100 mg/m², en el D1, y **doxorubicina**, 25 mg/m², del D1 al D3, cada 21 días, por 6 ciclos. En ese estudio existió 46% de necrosis > 90%, preservación del miembro en 80% de los casos y supervivencia del 59% en 5 años [*J Clin Oncol* 17:3260, 1999]. Una publicación europea también informó buenos resultados con QT neoadyuvante basada en **metotrexato**

aplicado en dosis altas en una serie con 17 pacientes con FHM óseo, obteniendo ausencia de recurrencias locales o sistémicas en 10 pacientes que alcanzaron a recibir el tratamiento de forma completa [*J Clin Oncol* 14:490, 1996]. En un estudio realizado con pacientes refractarios que recibieron **gencitabina** y **docetaxel**, existió una respuesta completa (RC) en el único paciente con FHM óseo y 3 RPs en pacientes con osteosarcoma. La tasa de respuesta global con esa combinación fue del 29% con una duración mediana de 4,8 meses [*Cancer* 113:419, 2008].

CONDROSARCOMA

Consideraciones generales

Corresponde a la segunda neoplasia

primaria ósea de mayor frecuencia, siendo superada sólo por el osteosarcoma. El tratamiento primordial consiste en la resección quirúrgica completa con márgenes libres [*Cancer* 77:1292, 1996; *Cancer* 94:2273, 2002]. Es importante diferenciarlo del osteosarcoma condroblástico, el cual presenta un comportamiento biológico agresivo y debe tratarse exactamente de la misma forma que los osteosarcomas. Los condrosarcomas se diferencian en varios tipos:

Convencional – Tipo predominante. En un estudio retrospectivo con 227 pacientes que presentaron un diagnóstico de condrosarcoma convencional, la probabilidad de muerte relacionada a la enfermedad fue proporcional al grado histológico de la

lesión. G1: 2%; G2: 17% y G3: 26% (*P* <0,001) [*J Bone Joint Surg* 81:326, 1999]. Acostumbra ser resistente a la RT y QT. Tratamiento: resección quirúrgica. No se recomienda el tratamiento adyuvante con QT o RT.

Mixoide – Condrosarcoma con producción de sustancia mixoide. Localización esquelética o extraesquelética. La probabilidad de supervivencia también se relaciona al grado histológico [*Cancer* 83:1504, 1998]. Tratamiento: resección quirúrgica. No se recomienda el tratamiento adyuvante con QT o RT.

Mesenquimal – Afecta preferentemente a los individuos en las segundas y terceras décadas de vida. Se manifiesta como tumor extra

esquelético en el 34% de los casos (meninges, partes blandas de extremidades inferiores y órbita ocular). Las series retrospectivas antiguas lo consideran un condrosarcoma, en general, de mal pronóstico. Una serie de la *Mayo Clinic* con 23 pacientes mostró supervivencias del 54,6 y 27,3% en 5 y 10 años, respectivamente [*Cancer* 57:2444, 1986]. La revisión de los pacientes de los grupos cooperativos alemanes verificó 15 pacientes con perfil diferente de lo habitual (más jóvenes y con predominio de enfermedad extra ósea), en la cual la mayoría fue tratada con QT y la SG alcanzó el 67% [*Cancer* 112:2424, 2008]. No existen directrices claras en relación a la QT o RT adyuvantes. En el MSKCC esos pacientes son tratados con protocolos de QT dirigidos al sarcoma de Ewing (comunicación personal,

Robert Maki).

Desdiferenciado - Variante que contiene una asociación entre un condrosarcoma convencional de bajo grado y cualquier forma de sarcoma de alto grado (osteosarcoma, FHM, rabdomiosarcoma o angiosarcoma). En el 70 al 100% de los casos ocurre metástasis a distancia, ya sea en la presentación o de forma metacrónica. En su mayoría, las metástasis son pulmonares. Tratamiento: debe ser predominantemente quirúrgico y no existe consenso sobre el valor de la QT adyuvante. Dos series europeas no comprobaron beneficio con el uso de la QT adyuvante [*Cancer* 106:2682, 2006; *Eur J Cancer* 43:2060, 2007], aunque otros grupos mostraron una mejora del pronóstico con **cisplatino** y

doxorubicina, a ejemplo de los osteosarcomas de alto grado [*J Bone Joint Surg Br* 82:55, 2000].

TUMORES DE CÉLULAS GIGANTES (TCG)

Consideraciones generales

Tumor óseo de bajo potencial de diseminación [*Cancer* 25:1061, 1970]. Puede ser maligno nuevamente en sólo 2 al 8% de los casos, y 19 al 25% de ellos poseen alguna producción de tejido osteoide. Ese hecho es importante en la diferenciación entre los osteosarcomas. Ocurre predominantemente en los huesos largos y poco frecuentemente afecta las vértebras o el sacro. Se produce la

malignización secundaria en 8 al 22% de los casos benignos que presentan recurrencia localmente [*Cancer* 15:653, 1962] y, hasta hace poco tiempo, se creía que eso ocurría debido al tratamiento radioterapéutico de esos tumores con modalidades de voltaje de baja energía; entretanto, las series más actuales de RT no comprueban dicha hipótesis [*Clin Orthop Rel Res* 411:207, 2003].

Tratamiento

Enfermedad localizada

Recomendación. La resección quirúrgica con márgenes libres permanece como primera línea de tratamiento. En los casos irresecables (vértebras y sacro), recomendamos

RT con intención curativa y, en aquellos con margen positivo o exiguo después de la resección o raspado, RT adyuvante. Recomendamos el uso de **ácido zoledrónico**, 4 mg IV, a iniciarse por lo menos 2 semanas antes de la cirugía y por 4 dosis adicionales cada 30 días, en el postoperatorio.

Nota. Las series de raspado muestran recurrencias del 29 al 75% de las veces [*J Bone Joint Surg Am* 41:895, 1959; *J Bone Joint Surg Am* 76:1827, 1994]. En los casos de TCG del sacro, en los cuales la localización dificulta la resección y el índice de recurrencia con el raspado alcanza el 33% [*Clin Orthop* 291:215, 1993], la RT externa con megavoltaje proporciona un control local del 75 al 85% de los casos [*Int J*

Radiat Oncol Biol Phys 26:299, 1993]. En la experiencia del IOR, la asociación del raspado seguido de RT adyuvante puede considerarse el tratamiento de elección en los casos de tumores de localización sacra no operables [*ISOLS* 13.º simposio:*abstr* 51, 2005]. Otras series confirman el buen control con bajo riesgo de malignización con la RT [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:689, 1995]. En una serie reciente del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC), el uso de RT aislada o como terapéutica adyuvante post resección resultó en SG libre de enfermedad del 91 y 58% en 5 años, respectivamente, y en un control local y supervivencia libre de metástasis del 62 y 81%, respectivamente, en un grupo de 25 pacientes [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:158, 2003]. En un estudio retrospectivo que incluyó 55 pacientes,

el uso de bisfosfonatos de forma perioperatoria mostró reducir la incidencia de recurrencia local después de la cirugía [*ISOLS* 13º simposio:*abstr* 53, 2005]. Un estudio retrospectivo chino caso-control evaluó la utilización de bisfosfonatos en el preoperatorio de pacientes con TCG y mostró hallazgos similares. Siete pacientes recibieron **pamidronato** y 17 pacientes recibieron **ácido zoledrónico** cada 3-4 semanas antes de la cirugía en 2 dosis. La tasa de recurrencia local fue del 4,2% en el grupo tratado y 30% en el de control (*P* = 0,056) [*Bone* 42:68, 2008].

Enfermedad metastásica

Recomendación. **Interferón-alfa** en la dosis inicial de 5 MU 3 veces/semana, por 2 semanas, con

escalonamiento para 9 MU 3 veces/semana. En los casos refractarios al **interferón-alfa** y con enfermedad agresiva, recomendamos QT con **cisplatino**, 60 mg/m²/día IV, en los D1 y D2, y **doxorubicina**, 45 mg/m²/día IV, en los D1 y D2, con **G-CSF**, 300 mcg/día SC, del D3 al D13.

Nota. El TCG puede causar metástasis en el parénquima pulmonar. No está clara la mejor estrategia para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Las series pequeñas y relatos de casos muestran resultados parciales con el uso de **interferón-alfa** [*Pediatrics* 103:1145, 1999]. Por ejemplo, en una serie del MDACC con 10 pacientes, 5 de ellos respondieron, después de por lo menos 6 meses del

inicio de la medicación, mostrando que deben ser tratados de forma prolongada antes que termine la eficacia [*Proc Am Soc Clin Oncol* 18: *abstr* 2114, 1999]. También de la misma institución, se encuentran informes de casos con respuesta después del uso de **cisplatino** y **doxorubicina** [*Am J Clin Oncol* 18:144, 1995]. Recientemente, en la ASCO 2009, fue actualizado el estudio de fase II con **denosumab** (un anticuerpo contra RANK-L) en el TCG óseo (resecable o no). Entre 35 pacientes evaluables para la eficacia, se obtuvo una respuesta (caracterizada por el desaparecimiento de las células gigantes o interrupción de la progresión radiológica) en el 86% de los pacientes (IC de 95%: 70-95%). Los 20 pacientes evaluados por el criterio histológico presentaron respuesta, así como 10 de

los 15 pacientes evaluados por el criterio radiológico. Existió también beneficio clínico (mejora del dolor o estado funcional) en 26 de los 31 pacientes evaluados (84%; IC de 95%: 66-95%) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10510, 2009]. El **denosumab** aguarda aprobación por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la osteoporosis.

TUMORES DE LA FAMILIA DEL SARCOMA DE EWING

Consideraciones generales

Grupo de tumores con aspectos histopatológicos y genéticos comunes, caracterizados por la presencia de translocaciones específicas [t(11;22) o

t(21;22)] en 95% de los casos, y que comprende el Sarcoma de Ewing (óseo y extra óseo), o tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), el neuroblastoma del adulto, el tumor maligno de células pequeñas de la región tórax pulmonar (Tumor de Askin), el tumor de células pequeñas paravertebral y el sarcoma de Ewing atípico. Los tumores óseos más frecuentes en esa familia son los sarcomas de Ewing y PNET, que serán objetos de discusión en este capítulo. El grupo etáreo de mayor incidencia comprende la segunda década de vida, incluyendo, por lo tanto, pacientes adultos jóvenes. El sitio de mayor preferencia corresponde a las extremidades inferiores en el 45% de los casos, seguido en frecuencia por los huesos de la pelvis en el 20 al 25% de los casos [*Pediatr Clin North Am* 44:991,

1997]. Los tumores que afectan el esqueleto axial muestran peor pronóstico [*J Clin Oncol* 18:3108, 2000]. Las series muestran un peor pronóstico para los tumores que afectan a pacientes próximos a la edad adulta. De acuerdo con esas series, ese hecho se debe a la mayor incidencia de tumores en el esqueleto axial (huesos de la pelvis), carga tumoral mayor e imposibilidad de garantizar intensidad de los tratamientos quimioterapéuticos en comparación al grupo pediátrico [*J Clin Oncol* 16:3736, 1998]. Existen series con resultados similares a los de la población pediátrica cuando se utilizan protocolos pediátricos, como será descrito posteriormente [*Ann Oncol* 8:1099, 1997].

Como estadificar

Recomendación. RNM de toda la extensión del hueso comprometido para evaluación del tumor primario, TC del tórax y gammagrafía ósea para la evaluación de metástasis a distancia (pulmonar y ósea predominante). Cuando los exámenes indiquen enfermedad localizada, se debe realizar una biopsia de la cresta ilíaca bilateral para descartar la posibilidad de metástasis oculta en la médula ósea. Los exámenes de laboratorio deben incluir deshidrogenasa láctica (DHL).

Nota. En los casos de nódulos pulmonares aislados, se debe proceder a la biopsia antes que se concluya como enfermedad metastásica. Los valores elevados del DHL están asociados a la presencia de enfermedad

metastásica y peor pronóstico [*Ric Clin Lab* 15:89, 1985].

Tratamiento

Enfermedad localizada

Recomendación. El tratamiento consiste en alternancia entre la asociación de **ciclofosfamida**, **doxorubicina** y **vincristina** en los ciclos 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17, y **ifosfamida** y **etopósido** en los ciclos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16. La **dactinomicina** sustituye a la **doxorubicina** cuando ésta alcanza la dosis acumulada de 375 mg/m². Los ciclos son repetidos cada 2 semanas, con el soporte con **G-CSF**, 300 mcg/día, hasta la recuperación medular. El tratamiento local

quirúrgico o radioterapéutico se realiza a partir de la décima tercera semana y, a continuación, se retoma la QT en los mismos moldes hasta completarse 14 ciclos. Las dosis de QT son las siguientes: **ciclofosfamida**, 1,200 mg/m² IV, en el D1; **doxorubicina**, 75 mg/m² IV, en el D1; **vincristina**, 2 mg (dosis total) IV, en el D1; **ifosfamida**, 1,800 mg/m² IV, del D1 al D5 (con **mesna**, 20% de la dosis de **ifosfamida** previa, 4 y 8 h después de la **ifosfamida**); **etopósido**, 100 mg/m² IV, del D1 al D5, y **dactinomicina**, 1,25 mg/m² IV, en el D1.

Nota. Un estudio cooperativo americano publicado recientemente aleatorizó pacientes con enfermedad localizada y metastásica para la

asociación de los cuatro medicamentos (**ciclofosfamida**, **doxorubicina**, **vincristina** y **dactinomicina**) como brazo de control y la adición de **ifosfamida** y **etopósido** al esquema anterior, de forma alternada, como brazo experimental. El brazo experimental mostró una mejora de la supervivencia libre de enfermedad (69 *versus* 54%, *P* = 0,005) y de la SG (72 *versus* 61%, *P* = 0,01) en 5 años para el grupo de pacientes con enfermedad localizada [*N Engl J Med* 348:694, 2003]. La intensificación de ese esquema, con aplicaciones cada 2 semanas y soporte con **G-CSF**, en lugar de cada 3 semanas, mostró mejor supervivencia libre de eventos (76 *versus* 65%, *P* = 0,028), sin aumento de toxicidad, en un estudio conducido por el *Children Oncology Group* (COG), el cual incluyó 587 pacientes [*J Clin Oncol*

26:*abstr* 10504, 2008]. Para los pacientes que no pueden ser operados debido a la localización del sitio primario (pélvica o vertebral, por ejemplo), se sustituye la cirugía por la RT externa. Ésta también está indicada cuando existen márgenes positivos [*J Clin Oncol* 8:1664, 1990; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1562, 2005]. Un estudio conducido en el MSKCC muestra que, en esos casos, es suficiente el uso de dosis bajas (30 Gy) de RT [*Med Pediatr Oncol* 33:65, 1999]. En los casos de enfermedad localizada en el cuerpo vertebral, existen experiencias anecdóticas prometedoras con la técnica de corpectomía vertebral (o espondilectomía en bloque) asociada al uso de la QT pre y postoperatoria [*Spine* 30:831, 2005]. Una experiencia del IOR en el tratamiento de pacientes entre 40 y 60 años con enfermedad

localizada confirma, en general, la presencia de tumores de mayor volumen y mayor comprometimiento de las partes blandas, así como mayor toxicidad hematológica con los tratamientos neoadyuvante y adyuvante. Así, cuando se comparan con los grupos etáreos más jóvenes, los resultados son similares en términos de supervivencia [*Cancer* 109:780, 2007]. Aún es controvertida la utilización de la QT en dosis altas, en el tratamiento postoperatorio de los casos considerados de alto riesgo, es decir, "respuesta patológica pobre" después de la QT de inducción. Un estudio europeo (*Italian/Scandinavian ISG/SSGIII protocol*) presentado en la ASCO 2007 mostró que los pacientes con respuesta patológica pobre, de acuerdo con Picci *et al*. [*J Clin Oncol* 15:1553, 1997], podrían tener una supervivencia

comparable a la de los pacientes con criterio de “buena respuesta patológica” cuando son tratados con **busulfano** y **melfalan** en altas dosis [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 10014, 2007]. La principal crítica a ese estudio es que no fue realizada la aleatorización en el grupo de los “malos respondedores”. El resultado, sin embargo, no deja de ser provocador, pero la controversia permanece. Un estudio multinacional grande, en curso, deberá aclarar mejor ese punto en un futuro próximo. Los pacientes con Sarcoma de Ewing extra óseo deben tratarse de la misma forma que el de Ewing clásico. Las tasas de respuesta son similares. Los pacientes de peor pronóstico son aquellos con invasión del esqueleto axial y pelvis [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 10548, 2009].

Enfermedad metastásica inicial

Recomendación. Para los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar exclusiva y con pocas metástasis, recomendamos el mismo tratamiento que para la enfermedad localizada, seguido de resección de la enfermedad primaria y de las metástasis pulmonares. Después del tratamiento, recomendamos RT pulmonar bilateral adyuvante en la dosis total de 15 a 20 Gy y fracciones de 1,5 a 2 Gy. En los casos de enfermedad muy extensa, principalmente cuando incluye una metástasis ósea o combinada (pulmón y hueso), recomendamos sólo la asociación de **ciclofosfamida**, **doxorubicina** y **vincristina**, en las mismas dosis que en el caso de

enfermedad localizada, sin la utilización de **ifosfamida** y **etopósido**.

Nota. En los casos de enfermedad metastásica limitada al pulmón y con pocos nódulos, el tratamiento intenso, seguido de cirugía y RT pulmonar profiláctica, puede confirmar tasas de supervivencia de hasta el 25% en 5 años, de acuerdo con pocas series retrospectivas. Por lo tanto, esos pacientes deben tratarse con intención curativa [*Eur J Cancer* 37:1338, 2001; *Ann Oncol* 9:275, 1998]. No existen datos de estudios aleatorizados relacionados al valor real de la RT profiláctica pulmonar bilateral. El estudio aleatorizado americano referido anteriormente no encontró beneficio en adicionar **ifosfamida** y **etopósido** al

esquema convencional en los casos de enfermedad metastásica importante [*N Engl J Med* 348:694, 2003]. Un estudio reciente con 60 pacientes portadores de enfermedad metastásica evaluó el esquema terapéutico de mayor intensidad de dosis con los agentes usuales y falló en la obtención de mejores resultados, aumentando solamente la toxicidad [*Pediatr Blood Cancer* 49:894, 2007].

Recurrencia

Recomendación. QT con **ifosfamida**, **etopósido** (en las dosis indicadas anteriormente para la enfermedad localizada) en combinación con **carboplatino**, 400 mg/m² IV, en el D1, para aquellos que no fueron tratados con esos

medicamentos inicialmente. Se continua con la resección de la enfermedad residual y RT pulmonar bilateral cuando la recurrencia es pulmonar aislada. Como QT de segunda línea, recomendamos **topotecán**, 0,75mg/m²/día, y **ciclofosfamida**, 250mg/m²/día, ambos del D1 al D5, cada 28 días.

Nota. Los pacientes no tratados con **ifosfamida** y **etopósido** pueden responder a esa terapia al momento de la recurrencia [*J Clin Oncol* 5:1191, 1987]. Recomendamos exactamente el esquema apuntado para la enfermedad localizada, utilizando **ifosfamida** y **etopósido** en asociación al **carboplatino**, en la dosis de 400 mg/m², con base en la tasa de respuesta de 51% en sarcomas

recurrentes en la infancia, incluyendo el Sarcoma de Ewing y PNET [*Pediatr Blood Cancer* 44:338, 2005]. En los pacientes anteriormente tratados con **ifosfamida** y **etopósido**, no existen directrices claras. El retratamiento con los esquemas utilizados en la fase inicial puede ser útil en los casos de recurrencia muy tardía. En los casos refractarios o después de la recurrencia precoz, el tratamiento permanece paliativo. La asociación de **topotecán** y **ciclofosfamida** produjo 32,6% de RP y 26,5% de enfermedad estable en un grupo de 54 pacientes con edades de 3,2 hasta 49,5 años [*Pediatr Blood Cancer* 47:795, 2006]. Una pequeña serie evaluó el uso de **temozolomida**, 100 mg/m², del D1 al D5, e **irinotecán**, 10 a 20 mg/m², del D1 al D5 y del D8 al D12, cada 3 ó 4 semanas. De los 14 pacientes evaluados, se obtuvo 1 RC y

3 RPs y 3 respuestas menores [*Pediatr Blood Cancer* 48:132, 2007]. En ASCO 2009, dos estudios presentados evaluaron la eficacia de la QT en dosis altas, rescatados con transplante autólogo. Un estudio italiano evaluó el uso de **busulfano** y **melfalan**, seguidos de transplante de células madre en pacientes con Sarcoma de Ewing, después de la primera recurrencia. La supervivencia después de la recurrencia fue del 33% en 3 años (IC de 95%: 13-54) [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 10545, 2009]. Un estudio alemán utilizó **treosulfan** y **melfalan**, seguidos de transplante de células madre en pacientes con Sarcoma de Ewing recurrentes (11) o primariamente metastásicos (21). La SG luego de la recurrencia fue del 70% en 3 años entre los pacientes con recurrencia y del 30% entre los primariamente metastásicos [*J*

Clin Oncol 27:*abstr* 10546, 2009]. No existe consenso relacionado al beneficio del uso de la QT en dosis altas; por lo tanto, consideramos que, si existe disponibilidad, esos pacientes deben ser incluidos en estudios clínicos, con especial atención para los inhibidores de IGFR [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 10503, 2009].

Tumores Endocrinos

46 . Tumores Endocrinos

Actualizado el 16/11/09, después de ASCO 2009

Fernanda C. Azevedo, Daniel F. Saragiotto, Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C73 - C74

CÁNCER DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO

Estadificación del AJCC, 2002 (simplificado)

T1: tumor < 2 cm limitado a la glándula; **T2**: tumor ≥ 2 y ≤ 4 cm

limitado a la glándula; **T3**: tumor > 4 cm limitado a la glándula, o cualquier tumor con extensión mínima para tejidos adyacentes (por ejemplo, partes blandas alrededor de la glándula o músculo esternotiroideo); **T4a**: tumor de cualquier tamaño con extensión más allá de la cápsula de la tiroides (subcutáneo, laringe, traquea, esófago o nervio laríngeo recurrente); **T4b**: invasión de la fascia prevertebral o comprometimiento de la arteria carótida o vasos mediastínicos. **N1a**: ganglios linfáticos del nível VI (pretraqueales, paratraqueales y prelaringeos); **N1b**: invasión de ganglios linfáticos cervicales o mediastinales superiores unilaterales, contralaterales o bilaterales. **M0**: sin metástasis a distancia; **M1**: con metástasis a distancia.

Clasificación (TNM simplificado)

Edad < 45 años: I – qqTqqNM0;
II – qqTqqNM1.

Edad ≥ 45 años: I – T1N0M0;
II – T2N0M0;
III – T3N0M0, T1-3N1aM0;
IVA – T4aN0-1aM0, T1-4aN1bM0;
IVB –T4bqqNM0;
IVC – qqTqqNM1.

Descripción. Los tumores endocrinos no son frecuentes. Cerca del 90% de los casos son representados por las neoplasias de tiroides; de éstos, casi el 90% son tumores bien diferenciados (papilífero, folicular y de células de

Hurthle). En esos tumores, el oncólogo clínico aporta poco. El tratamiento primario (con cirugía **yodo radioactivo** adyuvante [**I^{131}**] y supresión de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides [TSH]) es realizado por especialistas en cirugía de cabeza y cuello, medicina nuclear y endocrinológica. La supervivencia varía entre 80 y 95% en 10 años, aunque sea menor al de una población del mismo grupo etáreo.

Tratamiento

Recomendación. La cirugía consiste en el tratamiento primario para los tumores bien diferenciados (papilíferos y foliculares), siendo la tireoidectomía total la modalidad quirúrgica de elección exclusiva y

recomendada para tumroes < 2 cm, sin extensión extratiroidiana o metástasis ganglionares. Se considera tratamiento con **I^{131}** en tumores por arriba de 2 cm, con invasión capsular, extensión extratiroidiana o presencia de metástasis ganglionares. En el caso de enfermedad metastásica a distancia, considerar tratamiento con **I^{131}**, si existiera captación. En caso que no exista captación del **I^{131}** y que la enfermedad sea estable, continuar con el monitoreo y la terapia de supresión de la TSH con **levotiroxina** en las dosis de 2 a 2,2 mcg/kg/día. Lo ideal es mantener el TSH suprimido < 0,1 mUI/mL en pacientes con tumor de riesgo alto de recurrencia (estadios III y IV) y entre 0,1 y 1 mUI/mL en los pacientes de riesgo bajo (estadios I y II). Considerar el uso de los inhibidores de la tirosina cinasa del

factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o quimioterapia (QT), cuando exista progresión significativa y sintomática y el tumor no responda al **I^{131}**, procedimientos quirúrgicos o radioterapia (RT) convencional. Considerar, de estar disponible, el tratamiento con **sorafenib**, 400 mg VO, de 12/12 h, en los pacientes con tumores papilíferos y foliculares resistentes al yodo. **Doxorubicina** y **cisplatino** son los medicamentos más activos y pueden utilizarse en los pacientes que fallaron al **sorafenib**. Considerar el uso de bisfosfonatos para paliación de los síntomas de las metástasis óseas.

Nota. Después de la tireoidectyomía, los objetivos primordiales de la indicación de terapia con **I^{131}** son:

ablación del tejido tiroidiano remanente y tratamiento de la enfermedad residual local o metastásica (sistémica y/o ganglionar). De acuerdo a los datos de un metaanálisis, la terapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia local en aproximadamente 70% en 10 años (HR=0,31, IC de 95%: 0,2-0,49, $P < 0,00001$) y en 3% el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica (IC de 95%: 1-4%) [*J Clin Endocrinol Metab* 89:3668, 2004]. La dosis del I^{131} varía de acuerdo al objetivo terapéutico: de 30 a 100 mCi para la ablación de tejido tiroidiano remanente; 150 mCi para la enfermedad remanente en lecho quirúrgico, ganglios linfáticos cervicales o mediastínicos; de 150 a 200 mCi para enfermedad metastásica pulmonar; y 200 mCi para metástasis óseas o en otras localizaciones. Pueden ser

utilizadas dosis mayores para pacientes cuya enfermedad progresó después de la terapia inicial, aunque no existen dosis pre determinadas, siendo aconsejable el uso de dosimetría [*Thyroid* 16:109-42, 2006]. La QT produce resultados inconsistentes, debiendo ser utilizada apenas en los casos de lesiones sintomáticas que no responden a la yodoterapia y terapia con inhibidores de la tirosina cinasa del VEGF [*N Engl J Med* 338:297, 1998]. Los medicamentos mejor estudiados son la **doxorubicina** y el **cisplatino**. En un pequeño estudio aleatorizado, el cual incluyó los tipos histológicos agresivos, fueron observadas supervivencia global (SG) semejante y tasas de respuestas globales del 17 y 26%, para **doxorubicina** aislada y combinada con **cisplatino**, respectivamente (*P* = NS) [*Cancer* 56:2155, 1985]. Basados en el

hecho de que los carcinomas diferenciados de la tiroides poseen anormalidades en las vías de señalización que involucran a los receptores VEGFR, PDGFR, RET y a la quinasa RAF, los agentes que inhiben esas vías de señalización fueron clínicamente evaluados. Un estudio de fase II mostró que 7 de los 30 pacientes (23%) con carcinoma de tiroides metastásico y refractario al yodo presentaron una respuesta parcial al **sorafenib**. Más allá de eso, en 16 (53%) pacientes adicionales hubo estabilización de la enfermedad [*J Clin Oncol* 26:4714, 2008]. Otro estudio de fase II constató tiempo libre de progresión de la enfermedad significativamente mayor en el grupo de los tumores bien diferenciados en uso de **sorafenib** y que presentaron mutaciones en la molécula BRAFV600E,

en comparación con aquellos que presentaron forma salvaje de la molécula (*P* = 0,028) [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 6002, 2009]. **Sunitinib** en la dosis de 37,5 mg/día fue también evaluado en un estudio de fase II para pacientes con tumores metastásicos de tiroides bien diferenciados y del tipo medular. De los 33 pacientes incluidos, 7% obtuvieron respuesta completa, 25% respuesta parcial, y 48% enfermedad estable con 36% de respuesta por tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC). El tiempo mediano de progresión de la enfermedad fue de 6,5 meses, con 83% de tasa de control de la enfermedad [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 6056, 2009]. Un estudio de fase II evaluó **motesanib**, inhibidor oral altamente selectivo para moléculas VEGFR tipos 1, 2 y 3, PDGFR y *kit*, en 93

pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (carcinoma papilífero, carcinoma folicular y carcinoma de células de Hurthle), mostrando respuestas objetivas del 14% y enfermedad estable en el 67% de los pacientes [*N Engl J Med* 359:31, 2008]. En un estudio con 60 pacientes, el cual evaluó **axitinib**, todos con carcinoma de tiroides avanzado, 18 (30%) presentaron respuesta parcial y 23 (38%) presentaron estabilización de la enfermedad [*J Clin Oncol* 26:4708, 2008]. Finalmente, un estudio de fase II con **pazopanib** (un inhibidor de la tirosina cinasa del VEGF), el cual evaluó 32 pacientes con enfermedad metastásica, mostró 19 % de respuestas parciales con un perfil de toxicidad favorable [*J Clin Oncol* 27: *abstr* 3521, 2009].

Consejo. La supresión del TSH con **levotiroxina** debe continuarse inclusive en pacientes con enfermedad metastásica refractaria al **I^{131}**.

CÁNCER DE TIROIDES ANAPLÁSICO

Descripción. Son definidos como tumores indiferenciados derivados del epitelio folicular de la tiroides. Representan entre 1,5 y 3% de los casos de tiroides en series recientes y son extremamente agresivos, con una mortalidad específica de virtualmente 100% y supervivencia mediana de 5 a 8 meses [*Ann Oncol* 7:739, 1996]. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenten antecedente de neoplasia bien diferenciada de tiroides y 20 a 30% poseen tumores bien

diferenciados asociados, principalmente del tipo papilífero. La presentación típica es la de una masa cervical de crecimiento rápido (15 días a 6 meses). Aproximadamente 90% de los pacientes poseen enfermedad diseminada (regional o sistémica) al momento del diagnóstico, siendo los pulmones los principales sitios de metástasis. Varios factores de peor pronóstico fueron identificados para tumores anaplásicos de tiroides, destacándose la presencia de enfermedad metastásica sistémica, edad (> 60 años), sexo masculino y presencia de disnea al momento del diagnóstico [*Cancer* 103:1330, 2005].

Estadificación

Para los efectos de clasificación, todos los casos son considerados como T4.

T4a: lesión confinada a la glándula, resecable quirúrgicamente; **T4b**: lesión extratireoidiana, no resecable quirúrgicamente.

Clasificación (TNM)

IVA: T4aqqNM0; **IVB**: T4bqqNM0; **IVC**: qqTqqNM1.

Como estadificar

Recomendación. Realizar hemograma; pruebas de función hepática; deshidrogenasa láctica (DHL); tomografía computarizada (TC) de las regiones cervical, tóracica, abdominal, y pélvica; y gammagrafía ósea.

Tratamiento

Recomendación. El tratamiento local debe ser agresivo, en virtud del riesgo de invasión y compresión de estructuras próximas, y multidisciplinario, incluyendo cirugía (cuando la enfermedad es resecable), RT y QT. En los pacientes con tumores no resecables, recomendamos el tratamiento combinado con QT (**doxorubicina**, 20 mg/m²/semana) concomitante a la RT hiperfraccionada. En el caso que el tumor se convierta en resecable, se puede considerar un abordaje quirúrgico. En los pacientes ya operados, recomendamos 2 ciclos de QT con **doxorubicina**, 60 mg/m² IV, y **cisplatino**, 80 a 120 mg/m² IV, ambas en el D1, cada 3 ó 4 semanas,

por 2 ciclos, seguidos de RT hiperfraccionada (40 Gy en dos fracciones diarias de 1,25 Gy), seguida de 4 ciclos adicionales de QT. Además de **doxorubicina** y **cisplatino**, otras opciones en la enfermedad metastásica incluyen **paclitaxel**, **imatinib** y **sorafenib**. Esos tumores no captan yodo; por lo tanto, no existe indicación de tratamiento con **I^{131}**. También no producen tiroglobulina, la cual no debe usarse como marcador tumoral.

Nota. Los mejores resultados son obtenidos con cirugía asociada al tratamiento pre y postoperatorio con RT hiperfraccionada y **doxorubicina**, concomitante [*Cancer* 74:1348, 1994; *Br J Cancer* 86:1848, 2002]. La cirugía sólo está indicada para los pacientes

con exámenes de imágenes que revelan enfermedad localizada y, por lo tanto, potencialmente resecable. Debe evitarse la resección de las estructuras vitales como la traquea, faringe y esófago, y la cirugía es indicada solamente si toda la enfermedad cervical y mediastínica puede resecarse sin morbilidad excesiva [*Ann Surg Oncol* 13:453, 2006]. La cirugía está recomendada para los pacientes sin comprometimiento sistémico y cuya enfermedad se convierte en resecable después de la terapia combinada. Un estudio reciente que incluyó 30 pacientes mostró que el tratamiento secuencial con 2 ciclos de QT (**doxorubicina** y **cisplatino**) seguidos de RT hiperfraccionada (40 Gy en dos fracciones diarias de 1,25 Gy) seguida de 4 ciclos de QT, presenta un buen control regional en pacientes sometidos

a resección quirúrgica [*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1137, 2004]. En ese estudio, la dosis de **cisplatino** fue de 120 mg/m², sin embargo, recomendamos el uso de dosis más bajas, por ejemplo, 80 mg/m² cada 3 semanas. En la enfermedad recurrente metastásica, la función de la QT es incierta, y pocos estudios fueron publicados. En un estudio con 20 pacientes, **paclitaxel**, 120 a 140 mg/m² durante 96 horas, cada 3 semanas, produjo 53% de tasa de respuesta global (IC de 95%: 29-76%), con 1 respuesta completa y 9 respuestas parciales. La supervivencia mediana fue de 24 semanas, significativamente mayor en el grupo que respondió en comparación al grupo que no respondió (32 *versus* 10 semanas) [*Thyroid* 10:587, 2000]. **Imatinib** (400 mg 2 veces/día,

continuo) fue evaluado en un estudio de fase II, en pacientes con tumores anaplásicos de tiroides con hiperexpesión de PDGFR o c-abl por inmunohistoquímica (IHQ). Después de 8 semanas de tratamiento, se obtuvo 25% de respuesta parcial (2/8), 50% de enfermedad estable (4/8), 25% de progresión de la enfermedad (2/8) y ninguna respuesta completa. El tiempo libre de progresión y la SG en 6 meses fueron de 27% (IC de 95%: 7-54%) y 46% (IC de 95%:17-71%), respectivamente [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 6057, 2009]. Un estudio de fase ll evaluó **sorafenib** en la dosis de 400 mg, 2 veces/día, continuo, en 16 pacientes y mostró 13% (2/15) de respuestas parciales y 27% (4/15) de enfermedad estable, con duración mediana de respuesta de 5,1 meses y SG de 3,5 meses [*J Clin Oncol* 27:*abstr*

6058, 2009]. La traqueotomía profiláctica es raramente indicada en la actualidad, ya que está asociada a morbilidad importante. La cicatrización tiende a ser difícil, pudiendo retardar el tratamiento radioterapéutico. La traqueotomía puede realizarse de forma paliativa en los pacientes con signos significativos de obstrucción respiratoria.

Consejo. En los casos sospechosos de carcinoma anaplásico, es fundamental excluir la posibilidad de linfoma. Por lo tanto, la IHQ es imprescindible. Raramente son encontrados sarcomas o tumores metastásicos para la tiroides; siendo los principales locales primarios: mama, colon, riñón y melanoma.

CARCINOMA MEDULAR DE LA TIROIDES

Descripción. Este es un tumor neuroendocrino de células parafoliculares (células C) que secretan calcitonina. Cerca del 25 al 30% de los casos son familiares, asociados al síndrome MEN2 (neoplasia endocrina múltiple tipo 2) [*J Clin Oncol* 17:380, 1999]. El carcinoma medular hereditario de la tiroides se manifiesta en 90 a 95% de los casos de MEN2, es característicamente multifocal y asociado a hiperplasia de células C. En 50% de los pacientes con MEN2A y MEN2B puede haber asociación con feocromocitoma. El hiperparatiroidismo primario ocurre solamente en MEN2A. Se recomienda que todos los pacientes con carcinoma medular de la tiroides,

inclusive sin antecedente familiar, realicen el análisis genético del proto-oncogen RET. Cuando es positivo, es importante que la familia del paciente sea evaluada, y se recomienda la tireoidectomía profiláctica para los portadores asintomáticos de una mutación en el proto-oncogen RET. Cuando la prueba genética no está disponible, se recomienda la prueba de estímulo de la calcitonina después de la pentagastrina o calcio; esta última es incómoda al paciente y puede mostrar falso positivo, lo que podría llevar a una tireoidectomía innecesaria. Actualmente, la prueba de estímulo de la calcitonina es de mayor utilidad, no en la identificación de portadoras de una mutación, sino en familias portadoras de mutaciones de baja agresividad, para determinar cuando la tireoidectomía es necesaria. Esos

tumores pueden producir síndromes paraneoplásicas, como diarrea y rubor facial, originados por el exceso de calcitonina y el síndrome de Cushing por exceso de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH).

Estadificación

La descripción de TNM sigue los mismos principios de los tumores bien diferenciados.

Clasificación (TNM, simplificado)

I: T1N0M0; **II**: T2N0M0; **III**: T3N0M0, T1-3N1aM0; **IVA**: T4aN0-1aM0, T1-4aN1bM0; **IVB**: T4bqqNM0; **IVC**: qqTqqNM1.

Tratamiento

Recomendación. Los pacientes pueden ser curados apenas con resección completa del tumor y de metástasis regionales. El tratamiento estándar inicial es la tireoidectomía total asociada al vaciado del compartimiento central bilateral (nivel VI), debiéndose considerar también el vaciamiento cervical bilateral (niveles II a V). Antes que la tireoidectomía sea realizada, es importante excluir la posibilidad de feocromocitoma. Recomendamos la RT adyuvante para los pacientes con riesgo alto de recurrencia (aquellos con enfermedad residual microscópica o macroscópica, comprometimiento de tejido fibroadiposo adyacente o mediastino). El monitoreo debe incluir la

determinación de los niveles de calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA) 6 meses después de la cirugía, así como los exámenes de imágenes. Las recurrencias locorregionales son tratadas con cirugía. En la enfermedad metastásica, la QT tiene una función limitada. Las lesiones óseas dolorosas pueden ser paliadas con RT y con uso de bisfosfonatos endovenosos.

Nota. La función de la RT en el carcinoma medular de tiroides se resume básicamente a 3 aplicaciones: terapia adyuvante para tumores de riesgo alto de recurrencia postireoidectomía de cura, tratamiento definitivo para pacientes que no son candidatos a la cirugía de cura y

paliación de síntomas óseos por enfermedad metastásica. Como base para su uso en la adyuvancia, un estudio retrospectivo con 73 pacientes evidenció beneficio en términos de reducción libre de progresión de la enfermedad en 10 años cuando se utiliza RT adyuvante para pacientes con enfermedad microscópica residual, enfermedad extratireoidiana o comprometimiento ganglionar (86 *versus* 52%; *P* = 0,049) [*Thiroid* 6:305, 1996]. Para aquellos pacientes que no son candidatos a la tireoidectomía de cura, se recomienda el uso de RT para la región cervical, supraclavicular y en ganglios linfáticos mediastinales superiores. En relación a la función de la QT, los estudios con mejores resultados provienen de las combinaciones que contienen antraciclinas (**doxorubicina**,

epirubicina y **mitoxantrona**), **5-FU** y **dacarbazina** [*Ann Oncol* 5:763, 1994; *Ann Oncol* 6:77, 1995; *Br J Cancer* 83:715, 2000]. En los pacientes con riesgo alto de recurrencia, la cual incluye enfermedad residual microscópica o macroscópica que compromete al tejido fibroadiposo adyacente o mediastino, el grupo del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) recomienda RT adyuvante, la cual parece aumentar el control locorregional [*Head Neck* 30:883, 2008]. Los síntomas paraneoplásicos, como diarrea y rubor, cuando son refractarios a la QT o al tratamiento específico de metástasis hepáticas (embolización, radiofrecuencia), pueden responder a la **octreótida**. Esos tumores no captan yodo y no responden al TSH, no existiendo una función para **I^{131}** diagnóstica o

terapéutica, o para la supresión del TSH con **levotiroxina**. El inhibidor de las tirosinas cinasas, VEGFR, EGFR y RET, denominado **vandetanib**, el cual aún no está disponible para uso clínico, mostró actividad en el carcinoma medular hereditario [*J Clin Oncol* 26: *abstr* 6024, 2008]. Un estudio multicéntrico aleatorizado de fase III, el cual incluyó a pacientes con carcinoma medular esporádico, se encuentra en curso. Es posible que otros inhibidores de la tirosina cinasa también muestren efecto en el carcinoma medular. Un medicamento prometedor es el **XL 184**, inhibidor de RET, VEGFR2 y MET, el cual, en un estudio de fase I con 13 pacientes portadores de carcinoma medular, mostró una tasa de respuesta de aproximadamente 50% [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 3522, 2008]. En el caso del **sorafenib**, un estudio piloto que

incluyó 5 pacientes con enfermedad avanzada mostró una respuesta completa en 1 paciente y respuesta parcial en 2 pacientes. Es importante destacar que el comprometimiento de la columna vertebral por metástasis óseas es frecuente y que la resonancia nuclear magnética (RNM) es superior a la gammagrafía ósea en la detección de esas metástasis [*J Clin Endocrinol Metab* 90:779, 2005].

Consejo. En algunos casos, la enfermedad metastásica es muy indolente, siendo de gran utilidad un período de observación previo a la introducción del tratamiento sistémico agresivo.

CARCINOMA DE PARATIROIDES

Descripción. El carcinoma de paratiroides es un tumor raro y surge en el contexto del hiperparatiroidismo primario; con todo, menos del 1% de esos casos son originados de carcinomas de paratiroides [*Otolaryngol Head Neck Surg* 132:359, 2005]. Entretanto, cuando eso ocurre, los pacientes se presentan con niveles de calcio y hormona de la paratiroides (PTH) significativamente mayores que en el hiperparatiroidismo primario por adenoma o hiperplasia de paratiroides. La supervivencia es de aproximadamente 85% a los 5 años y del 50 al 77% a los 10 años [*Cancer* 86:538, 1999; *Head Neck* 26:716, 2004]. La diferenciación patológica entre el adenoma y el carcinoma puede ser difícil. Además de la elevación del PTH, el calcio total está frecuentemente por arriba de 14 mg/dL.

Tratamiento

Recomendación. La resección quirúrgica agresiva con márgenes amplias es el tratamiento de elección, tanto inicial como para las recurrencias locales. En algunos casos, la resección de las metástasis también puede indicarse para el control de la hipercalcemia. La RT externa puede utilizarse con finalidad paliativa para las recurrencias locales. El tratamiento clínico de la hipercalcemia se realiza con **zoledronato**, 4 mg IV, durante 15 minutos, o **pamidronato**, 90 mg IV, durante 2 h. Otro recurso clínico que tiende a la reducción de los niveles de calcio y PTH es el **cinacalcet**, un agonista del receptor sensor de calcio, recientemente aprobado para

el uso clínico en los Estados Unidos.

Nota. La enfermedad raramente responde a la QT, existiendo una tentativa en caso de metástasis irresecables y falta de respuesta al tratamiento de la hipercalcemia. La literatura tiene sólo relatos de casos, entre ellos, el del uso de la **dacarbazina** [*Surgery* 96:1132, 1984]. El principal aspecto en el tratamiento clínico es el control de la hipercalcemia por medio del uso del **pamidronato** o **zoledronato**, asociado a hidratación parenteral [*J Clin Oncol* 19:558, 2001]. Otro recurso para el tratamiento de la hipercalcemia es el uso del **cinacalcet**. Un estudio reciente mostró que el **cinacalcet** fue capaz de reducir la hipercalcemia en 60% de los pacientes con carcinoma de paratiroides

inoperable [*J Clin Endocrinol Metab* 92:3803, 2007].

CARCINOMA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Descripción. Los nódulos suprarrenales son frecuentes y, en la mayoría de los casos, benignos (principalmente si son < 4 cm). Las metástasis suprarrenales sin tumor primario conocido son raras, y las metástasis suprarrenales en los pacientes portadores de tumores en otros órganos son comunes. El carcinoma de la corteza suprarrenal es raro, agresivo y metastásico al diagnóstico en hasta 50% de los casos [*Curr Opin Oncol* 12:49, 2000]. Los factores asociados a peor pronóstico incluyen: edad, estadificación más

avanzada y secreción aumentada de cortisol [*J Clin Endocrinol Metab* 91:2650, 2006]. Ante la sospecha de tumor suprarrenal, los antecedentes clínicos, el examen físico y la evaluación metabólica (en la búsqueda del síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo, hipertensión, virilización, ginecomastía o impotencia) deben preceder los métodos invasivos. Ante la sospecha de tumor primario, la resección quirúrgica puede ser el método de elección para el diagnóstico. En los pacientes con otros tumores, la punción aspirativa puede ser suficiente. La diferenciación patológica entre adenoma y carcinoma de la corteza suprarrenal, e inclusive entre los carcinomas de corteza suprarrenal y de células renales, puede ser difícil.

Consejo. Antes de indicar la punción percutánea, descartar la posibilidad de feocromocitoma por medio de la determinación de los niveles de catecolaminas y de sus metabolitos (ácido vanilmandélico y metanefrinas) en la orina de 24 horas o RNM de la suprarrenal, que muestra hiperseñal en T2. El síndrome de Cushing puede ser investigado por medio de la determinación de los niveles de ACTH y cortisol sérico y de cortisol libre en la orina de 24 horas. La hipersecreción de esteroides sexuales puede ser investigada por medio de la determinación del nivel de testosterona, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) en la sangre. El hiperaldosteronismo primario, raro en este contexto, se caracteriza por hipopotasemia y elevación de aldosterona, con actividad

de renina plasmática suprimida.

Estadificación

T1: ≤ 5 cm; **T2**: > 5 cm; **T3**: invasión de la grasa suprarrenal; **T4**: invasión de órganos adyacentes. **N0**: ganglios linfáticos negativos; **N1**: ganglios linfáticos positivos. **M0**: sin metástasis a distancia; **M1**: con metástasis a distancia.

Clasificación (TNM, simplificado)

I: T1N0M0; **II**: T2N0M0; **III**: T3N0M0 ou T1-2N1M0; **IV**: T3N1M0, T4N0-1M0, T1-4N0-1M1.

Tratamiento

Recomendación. La resección quirúrgica con márgenes amplias es el tratamiento de elección. La resección de las metástasis debe intentarse siempre que sea posible. En los pacientes en los estadios I y II completamente resecados, recomendamos **mitotano** adyuvante, en dosis de 1 a 3 g/día VO, por 2 a 5 años. En los pacientes en los estadios III y IV completamente resecados, recomendamos **mitotano** adyuvante indefinidamente. La RT externa puede paliar los síntomas locales o endocrinos. En la enfermedad metastásica inoperable, recomendamos el **mitotano**, 2 a 6 g/día VO, en dos a cuatro dosis diarias. Como el **mitotano** es un medicamento de poca tolerancia, se recomienda que se inicie con dosis bajas (por ejemplo, 500 a 1,000

mg/día) y que se aumente progresivamente (500 mg/día cada 1 a 2 semanas), de acuerdo con la tolerancia. Para alcanzar el efecto terapéutico del **mitotano**, se recomienda determinar su nivele sérico, los cuales deben estar entre 14 y 25 mcg/mL. Cuando el tumor está asociado al síndrome de Cushing, es de extrema importancia que se intenten normalizar los niveles de cortisol. Los medicamentos que inhiben la síntesis del cortisol incluyen el **ketoconazol**, **metopirona** y el propio **mitotano**. Como esos medicamentos potencialmente suprimen la función adrenal, es necesario que siempre se asocien a **dexametasona** (1 a 2 mg/día) o **prednisona** (5 mg/día) para sustituir la producción basal de cortisol y, si es necesario, **fludrocortisona** (0,1 a 0,2

mg/día). La QT puede usarse de forma paliativa, aisladamente o en asociación al **mitotano**. Recomendamos **doxorubicina**, 20 mg/m² IV, en los D1 y D8, **cisplatino**, 40 mg/m² IV, en los D1 y D9, y **etopósido**, 100 mg/m² IV, del D5 al D7, cada 28 días, en asociación al **mitotano**, 1 a 4 g/día VO.

Nota. La cirugía representa el único tratamiento curativo; entretanto, a pesar del tratamiento agresivo, 70 a 85% de los pacientes evolucionan con recurrencia local o metastásica, presentando una supervivencia del 16 al 35% en 5 años, en los pacientes con resección completa, y menos de 1 año en aquellos con resección incompleta [*J Clin Oncol* 27:4619, 2009]. La revisión de 3,982 pacientes tratados mostró

que, en un análisis multivariante, factores como la edad, tumores poco diferenciados, márgenes comprometidas, invasión ganglionar y metástasis a distancia proporcionan peor supervivencia [*Cancer* 113:3130, 2008]. Para los tumores recurrentes se debe considerar la resección local, especialmente si la recurrencia ocurrió después de 6 meses o 1 año de la cirugía inicial [*J Clin Oncol* 27:4619, 2009]. En relación a la función del uso de **mitotano** en la adyuvancia, un estudio multicéntrico, aunque retrospectivo, mostró que pacientes que recibieron **mitotano** adyuvante en dosis bajas (2 a 3 g/día) por 3 a 162 meses, comparado con dos controles históricos, mostró aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad y buena tolerancia [*N Engl J Med* 356:2372, 2007]. Aunque los datos de

la literatura sean muy conflictivos [revisado en *J Clin Oncol* 27:4619, 2009], ese estudio multicéntrico es de gran importancia debido a la calidad de los datos, del seguimiento y del análisis estadístico. En los pacientes con enfermedad metastásica aún no está definido si la combinación de **mitotano** con otros citotóxicos es mejor que el uso del **mitotano** aislado. En un estudio del *National Cancer Institute*, 22% de 35 pacientes con enfermedad metastásica respondieron a la asociación de **mitotano** y QT en infusión continua por 96 horas (**doxorubicina**, 10 mg/m²/día, **etopósido**, 75 mg/m²/día, y **vincristina**, 0,4 mg/m²/día) [*Cancer* 94:2333, 2002]. Los resultados más alentadores fueron informados en un estudio italiano, en el cual 15 de 28 pacientes respondieron a la

combinación de **doxorubicina**, **cisplatino** y **etopósido** en asociación al **mitotano** [*Cancer* 83:2194, 1998]. En otro estudio de fase II con la misma combinación de medicamentos, se observó una respuesta global del 48,6% (5 respuestas completas y 30 parciales en 72 pacientes tratados) [*Endocr Relat Cancer* 12:657, 2005]. En un estudio no aleatorizado realizado por el *Eastern Cooperative Oncology Group*, la **doxorubicina** y el **mitotano** produjeron respuestas objetivas en cerca del 20% de los casos [*Surgery* 110:1006, 1991]. Entretanto, en un estudio retrospectivo realizado por el MDACC, se evaluaron la supervivencia y el tiempo de progresión en individuos sometidos a diferentes regímenes quimioterapéuticos (**mitotano** aislado, **mitotano** con **cisplatino** y **etopósido**, **mitotano** y otros citotóxicos,

cisplatino y **etopósido** con otros citotóxicos). En ese estudio, no se observó una diferencia en la supervivencia de esos diferentes grupos de tratamiento, y el uso de **mitotano** aislado fue asociado a un mejor tiempo de progresión [*Anticancer Drugs* 19:637, 2008].

Consejo. El **mitotano**, que puede ser muy tóxico (náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, debilidad muscular, depresión etc.), debe ser asociado a dosis fisiológicas de glucocorticoides y de mineralocorticoides. Debe sospecharse de la deficiencia de mineralocorticoides cuando exista hipotensión ortostática, hiperpotasemia o hiponatremia. En estos casos, determinar los niveles de la actividad plasmática de la renina, la cual debe

estar elevada, e iniciar **fludrocortisona** (0,1 a 0,2 mg/día). La mejor manera de monitorear los niveles de cortisol endógeno en pacientes que toman **mitotano** es verificar el cortisol libre en orina. El **mitotano** puede disminuir los niveles de las hormonas tiroidianas, siendo recomendado el seguimiento con TSH y T4 libre y reposición en el caso que sea indicado [*J Clin Oncol* 27:4619, 2009].

FEOCROMOCITOMA

Descripción. El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino raro, el cual puede originarse en la médula suprarrenal o en otros locales intraabdominales o intratorácicos. En esas localizaciones extraadrenales, el feocromocitoma es también

denominado paraganglioma. El feocromocitoma es benigno y unilateral en hasta 90% de los casos, y puede estar asociado a síndromes genéticos, como MEN2, Von Hippel-Lindau y paraganglioma familiar. El diagnóstico es auxiliado por la determinación de los niveles de cromogranina A y de metabolitos de catecolaminas en la sangre y en la orina. La sensibilidad y la especificidad de esas pruebas dependen de varios factores, incluyendo el uso de medicamentos concomitantes [*J Clin Endocrinol Metab* 88:2656, 2003]. La diferenciación patológica entre feocromocitoma benigno y maligno puede ser difícil, siendo que en muchos casos, la evolución clínica es la línea divisoria de las aguas.

Tratamiento

Recomendación. La resección quirúrgica, después del bloqueo adrenérgico con **fenoxibenzamina**, 10 mg, cada 8 o 12 h, eventualmente asociada al **propranolol** para el control de la taquicardia, es el principal componente del tratamiento, tanto del feocromocitoma benigno como del maligno. El bloqueo alfa-adrenérgico también puede ser obtenido con **prazosina** o **doxazosina**. Existe una tendencia creciente hacia la adrenalectomía laparoscópica, especialmente cuando la sospecha de tumor maligno es remota. Tanto la cirugía como la RT pueden ser utilizadas de forma paliativa en el caso de metástasis. Como tratamiento sistémico,

recomendamos el **I^{131}-MIBG**, que puede ser repetido cada 3 meses, o QT con **ciclofosfamida**, 750 mg/m², en el D1, **vincristina**, 1,4 mg/m², en el D1, y **dacarbacina**, 600 mg/m², en los D1 y D2, cada 21 días, o **temozolomida**, 150 mg/m² VO, por 7 días, cada 2 semanas, y **talidomida**, en dosis oral diaria entre 50 y 400 mg, según la tolerancia. Considerar también **sunitinib**, 50 mg/día, por 4 semanas, cada 6 semanas. Otras opciones de QT incluyen **cisplatino** y **5-FU** o **cisplatino** y **paclitaxel**.

Nota. La eficacia de los bloqueadores adrenérgicos puede depender del perfil de secreción de catecolaminas por el tumor. La **doxazosina** muestra la misma eficacia que **fenoxibenzamina**, con un mejor perfil de toxicidad [*World J*

Surg 26:1037, 2002]. El **I^{131}-MIBG** puede utilizarse para el tratamiento del feocromocitoma maligno, produciendo respuestas temporarias en muchos casos [*J Clin Endocrinol Metab* 72:455, 1991]. El uso de dosis mayores de **I^{131}-MIBG** puede producir mejores resultados, de acuerdo con un estudio de fase II, el cual utilizó dosis acumuladas de 492 a 3,191 mCi en 50 pacientes con feocromocitoma o paraganglioma metastásico y mostró una tasa de respuesta del 22% y supervivencia del 64% en 5 años. La toxicidad hematológica de grados 3 y 4 fue alta (87% de neutropenia y 83% de plaquetopenia), y 4 pacientes presentaron mielotoxicidad prolongada, siendo necesaria la infusión de células autólogas [*J Clin Oncol* 27:4162, 2009]. La función de la QT es modesta. El régimen más estudiado (

ciclofosfamida, **vincristina** y **dacarbazina**) produjo respuestas objetivas en 57% de los pacientes [*Ann Intern Med* 109:267, 1988]. Los datos de la actualización de ese trabajo, con 18 pacientes, muestran tasas de respuestas completas y parciales del 11 y 44%, respectivamente [*Cancer* 113:2020, 2008]. Un estudio que utilizó criterios contemporáneos de evaluación de respuesta reportó respuesta objetiva en 1 de 3 pacientes con feocromocitoma metastásico, tratados con **temozolomida** y **talidomida** [*J Clin Oncol* 24:401, 2006]. La dosis inicial de **talidomida** fue de 200 mg/día, con un aumento gradual de 100 mg cada semana, según la tolerancia. Los reportes de casos muestran respuestas a la combinación de **cisplatino** y **5-FU** o **paclitaxel** como agente único [*Cancer Chemother*

Pharmacol 28:217, 1991; *Cancer Chemother Pharmacol* 45:428, 2000]. Los agentes antiangiogénicos son potencialmente útiles en el tratamiento de los tumores que poseen super expresión de HIF-1-alfa y VEGF. De hecho, algunos relatos evaluaron la eficacia de **sunitinib**. En una publicación reciente, 3 pacientes atendidos en el *Princess Margareth Hospital* fueron tratados con **sunitinib**, de los cuales todos presentaron respuesta (siendo 1 completa y 2 parciales) [*J Clin Endocrinol Metab* 94:5, 2009], y, en otro relato, 1 paciente también prersentó respuesta [*Jpn J Clin Oncol* 39:327, 2009].

Consejo. Es importante que el paciente esté debidamente bloqueado con medicamentos antiadrenérgicos

antes del tratamiento con **I^{131}-MIBG**, ya que puede ocurrir liberación súbita de catecolaminas, presentando crisis hipertensivas.

Mesotelioma

47 . Mesotelioma

Actualizado el 09/08/09, después de ASCO 2009

Rodrigo Guedes, Rafael Schmerling y Antonio C. Buzaid

C45

MESOTELIOMA PLEURAL

Estadificación (AJCC, 2002)

T1a: tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura mediastinal y la pleura diafragmática, sin comprometimiento de la pleura visceral; **T1b**: tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la

pleura mediastinal y la pleura diafragmática, además de focos esparcidos de comprometimiento de la pleura visceral; **T2**: tumor comprometiendo cada una de las superficies pleurales (parietal, mediastinal, diafragmática y visceral) y por lo menos uno de los siguientes hallazgos: invasión del diafragma y/o tumor confluente comprometiendo la pleura visceral, o la invasión del parénquima pulmonar adyacente; **T3**: tumor localmente avanzado, pero potencialmente resecable, definido como un tumor que compromete cada una de las superficies pleurales (parietal, mediastinal, diafragmática y visceral) y por lo menos uno de los siguientes hallazgos: comprometimiento de la facia endotorácica, y/o extensión hasta la grasa mediastinal, y/o foco del tumor

solitario comprometiendo la pared torácica y completamente resecable o comprometimiento del pericardio no transmural; **T4**: tumor localmente avanzado y técnicamente irresecable, definido como un tumor que compromete cualquiera de las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastinal, diafragmática y visceral) y por lo menos uno de los siguientes hallazgos: masas multifocales en la pared torácica o extensión difusa para la pared torácica o cualquier comprometimiento de la costilla, o extensión transdiafragmática del tumor para el peritoneo, o extensión directa del tumor para el/los órgano(s) mediastinal(es), o extensión directa de la pleura contralateral, o columna o superficie interna del pericardio o derrame pericárdico con citología positiva, o tumor involucrando el

miocardio o invasión del plexo braquial. **N0**: ganglios linfáticos regionales sin metástasis; **N1**: metástasis para ganglios linfáticos broncopulmonares ipsilaterales o hiliares; **N2**: ganglios linfáticos subcarinales o mediastinales ipsilaterales; **N3**: ganglios linfáticos mediastinales contralaterales, o cadena mamaria interna, o ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales. **M0**: sin metástasis a distancia; **M1**: metástasis a distancia.

Clasificación (TNM)

Estadio IA: T1aN0M0; **IB**: T1bN0M0; **II**: T2N0M0; **III**: T3qqNM0, qqTN1M0, qqTN2M0; **IV**: T4qqNM0, qqTN3M0, qqTqqNM1.

Como estadificar

Recomendación. Realizar hemograma, deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, tomografía computarizada (TC) del tórax y abdomen superior y resonancia nuclear magnética (RNM) del tórax. De estar disponible, incluir tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC).

Nota. La mayoría de los pacientes se presentan con derrame pleural y/o espesamiento pleural. La citología y la biopsia pleural presentan una sensibilidad de sólo 40% para el diagnóstico, mientras que la toracoscopía presenta una sensibilidad aproximada del 98% [*Cancer* 72:389, 1993]. La RNM presenta la misma

sensibilidad de la TC, sin embargo, puede proporcionar información adicional sobre la potencial resecabilidad, cuando se sospecha del comprometimiento de la pared torácica o del diafragma [*AJR Am J Roentgenol* 159:961, 1992]. La experiencia del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) con 63 pacientes mostró el valor del examen por PET-TC en detectar la enfermedad extrapleural con confianza, ayudando a una mejor selección de los pacientes para cirugía [*J Thorac Cardiovasc Surg* 126:11, 2003]. Una evaluación con PET-TC en 29 pacientes en el *MD Anderson Cancer Center* detectó hallazgos que inviabilizaron la cirugía en 11 pacientes [*J Thorac Cardiovasc Surg* 129:1364, 2005]. La experiencia de la *Mayo Clinic* con 35 pacientes mostró que la realización del examen por PET-TC en el

preoperatorio fue capaz de contraindicar el procedimiento quirúrgico en 14 pacientes, principalmente por la evidencia del comprometimiento nodal o metástasis a distancia no detectadas por la TC. De los 10 pacientes operados, 7 presentaron invasión local no detectada por el examen de PET-TC, mostrando una limitación de ese examen al evaluar la invasión local que inviabilizaría la cirugía [*Clin Lung Cancer* 10:244, 2009].

Tratamiento

Estadios I y II

Recomendación. La pneumectomía extrapleural (incluye resección del pulmón en conjunto con las pleuras

parietal y visceral, el pericardio, las porciones del nervio frénico y la mayor parte del hemidiafragma), seguida de dos ciclos de quimioterapia (QT) adyuvante y radioterapia (RT) adyuvante concomitante con QT, además de 2 ciclos adicionales de QT adyuvante. No existe un esquema estándar. En pacientes relativamente jóvenes, recomendamos el esquema con **cisplatino** y **pemetrexed** y, en los pacientes de edad muy avanzada, el esquema de **oxaliplatino** y **pemetrexed** (ver *Estadio IV para la dosis de los esquemas de QT*). El examen por PET-TC es útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Nota. Debido a la rareza del

mesotelioma y a la pequeña cantidad de pacientes que se presentan en ese estadio, las series de pacientes tratados con neumectomía extrapleural son pequeñas, reservándose la cirugía para pacientes cuidadosamente seleccionados. La mayoría de las resecciones son incompletas y deben ser continuadas con RT y QT adyuvantes. Sugarbaker *et al*. actualizaron su experiencia con 183 pacientes tratados con neumectomía extrapleural, seguida de RT y QT (con esquemas variados), y mostraron que los tres factores pronósticos más favorables son la histología tipo epitelioide, ganglios linfáticos extrapleurales negativos y márgenes libres. Cuando esos tres factores estaban presentes (lo que fue observado en solamente 31 pacientes), la supervivencia en 5 años fue del 46%

[*J Thorac Cardiovasc Surg* 117:54, 1999]. La mortalidad perioperatoria fue del 3,8%, y la morbilidad perioperatoria del 50%. Los esquemas de QT utilizados fueron, básicamente, **cisplatino**, **doxorubicina** y **ciclofosfamida** (**CAP**) en los primeros 80 pacientes y, más recientemente, **carboplatino** y **paclitaxel** en 94 pacientes. Como la actividad del **carboplatino** y el **paclitaxel** fue considerada baja en varios estudios de mesotelioma pleural, no recomendamos esa combinación [*Eur J Cancer* 36:1514, 2000]. Sugarbaker *et al*. recomiendan la realización de una mediastinoscopía en pacientes con mesotelioma sarcomatoide o mixto, que, como se sabe, presentan un peor pronóstico. Si existen ganglios linfáticos positivos (lo que los convierte en estadio III), los autores contraindican la neumectomía

extrapleural [*J Thorac Cardiovasc Surg* 117:54, 1999]. La recomendación del esquema de QT con **cisplatino** y **pemetrexed** se basa en los datos observados en los pacientes en estadio IV (ver a continuación). Un estudio retrospectivo del MSKCC con 24 pacientes muestra que los pacientes con disminución del valor estandarizado de captación (SUV) en el examen por PET-TC, luego del tratamiento con QT, presentan una supervivencia mayor que aquellos con aumento de SUV (58,5 *versus* 34,8 meses, *P* = 0,03) [*J Clin Oncol* 23:*abstr* 7066, 2005]. Los datos de un estudio alemán presentado en la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2008 también confirmaron una correlación entre la supervivencia global (SG) con la respuesta anatómica y metabólica (SUV en PET-TC) en pacientes con mesotelioma avanzado

en el tratamiento con **cisplatino** y **pemetrexed** [*Lung Cancer* 2009 *May* 29. *Epub ahead of print*].

Estadio III

Recomendación. En pacientes relativamente jóvenes, con buen índice de desempeño y que, mediante una evaluación realizada por un cirujano experimentado, presenten condiciones marginales de resecabilidad, se debe considerar la QT de inducción con **cisplatino** y **pemetrexed** y la posterior reevaluación de las condiciones quirúrgicas (ver esquemas de QT en *Estadio IV*). Esos casos deben, necesariamente, ser estadificados con PET-TC, por la alta probabilidad de enfermedad extratorácica. De ser

posible la resección completa, proseguir como si fueran pacientes en estadio I y II. En aquellos que no pueden ser operados postinducción o que no sean candidatos quirúrgicos desde el inicio y que presenten buen índice de desempeño, proseguir con RT y QT concomitantes, con intención paliativa (ver esquemas de QT en *Estadio IV*). En los pacientes con bajo índice de desempeño o adultos mayores, sólo se debe considerar la QT paliativa.

Nota. Los pacientes en estadio III son prácticamente incurables [*J Thorac Cardiovasc Surg* 102:1, 1991; *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:54, 1999]. Aunque no existan estudios aleatorizados, las series de pacientes tratados con cirugía seguida de RT [*J Thorac Cardiovasc*

Surg 122:788, 2001] o cirugía seguida de RT con QT [*J Thorac Cardiovasc Surg* 117:54, 1999] muestran un mejor control locorregional, sin embargo, el porcentaje de pacientes con supervivencia a largo plazo es bajo. Recientemente fue informada la utilización de QT neoadyuvante seguida de cirugía y RT. En la serie del MSKCC, 21 pacientes fueron tratados con 2 a 4 ciclos de **cisplatino** y **gencitabina** antes de la cirugía, y se observó una respuesta parcial en 5 pacientes [*J Thorac Oncol* 1:289, 2006]. Tres estudios de fase II evaluaron la eficacia de la estrategia trimodal con QT seguida de cirugía y RT. El primero, con 77 pacientes, que utilizó 4 ciclos de **cisplatino** y **pemetrexed**, presentó una tasa de respuesta completa de 1,3%, respuesta parcial de 31,2% y enfermedad estable en el 46,8% de los

pacientes. De los 54 pacientes sometidos a la cirugía, 47 presentaron una neumectomía extrapleural. La tasa de supervivencia en 1 año fue del 66%. Un análisis de subgrupo mostró que pacientes con respuesta radiológica a la QT presentaron una supervivencia mediana mayor en relación a los pacientes con enfermedad estable o progresión de la enfermedad (26 *versus* 13,9 meses, *P* = 0,05) [*J Clin Oncol* 27:3007, 2009]. Un segundo estudio canadiense con 60 pacientes utilizó 2 ó 3 ciclos de 4 esquemas de QT basada en **cisplatino**. Un total de 45 pacientes fueron sometidos a la neumectomía extrapleural, siendo que en 41 de ellos fue posible la resección completa macroscópica (R0 o R1). La supervivencia mediana de todo el grupo fue de 14 meses [*J Clin Oncol* 27:1413, 2009]. Un tercer estudio multicéntrico

europeo con 61 pacientes utilizó 3 ciclos de **cisplatino** y **gencitabina**. De los 45 pacientes sometidos a la neumectomía extrapleural, 37 tuvieron resección completa. La supervivencia mediana del grupo completo fue de 19,8 meses [*Ann Oncol* 18:1196, 2007]. Actualmente, no es posible concluir si el uso de QT neoadyuvante aumenta o no la SG, sin embargo, consideramos esa estrategia razonable en pacientes relativamente jóvenes y sin comorbilidades.

Estadio IV

Recomendación. Los siguientes esquemas deben seleccionarse de acuerdo con el grado de sintomatología y el índice de desempeño. Por ejemplo, en

pacientes con buen índice de desempeño, recomendamos el esquema de **pemetrexed**, 500 mg/m² IV, en 10 minutos, seguido de **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en 2 horas. En los pacientes con bajo índice de desempeño o en adultos mayores, recomendamos **pemetrexed**, 500 mg/m² IV, en 10 minutos, y **carboplatino**, AUC 5 IV, cada 3 semanas. Otras opciones incluyen **gencitabina**, 1,250 mg/m² IV, en 30 minutos, en los D1 y D8, con **pemetrexed**, 500 mg/m² IV, en el D8, inmediatamente antes de la **gencitabina**; **pemetrexed**, 500 mg/m² IV, en 10 minutos, con **oxaliplatino**, 85 a 100 mg/m² IV, en 2 horas; **vinorelbina** aislada, 30 mg/m²/semana IV en *bolus*, por 6 semanas, cada 8 semanas; **raltitrexed**, 3 mg/m² IV, en 15

minutos, seguido de **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en 2 horas, cada 3 semanas; **cisplatino**, 30 mg/m² (o **carboplatino**, AUC 5, en el D1), y **gencitabina**, 750 mg/m² IV, en los D1 y D8, cada 3 semanas; **cisplatino**, 60 mg/m² IV, con **doxorubicina**, 60 mg/m² IV, ambas en el D1, cada 3 semanas, e **irinotecán**, 60 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, con **cisplatino**, 60 mg/m², en el D1, cada 4 semanas.

Nota. La combinación de **cisplatino** con **pemetrexed** fue establecida como estándar, fundamentado en un estudio de fase III aleatorizado, que incluyó 456 pacientes, el cual mostró una superioridad significativa de la asociación de **pemetrexed** y **cisplatino** *versus* **cisplatino** aislado, en relación a la tasa de respuestas (41

versus 16,7%, *P* < 0,001), supervivencia libre de progresión (5,7 *versus* 3,9 meses, HR=0,68, *P* = 0,001) y SG (12 *versus* 9 meses, HR=0,77, *P* = 0,0020) [*J Clin Oncol* 21:2636, 2003]. Ese estudio condujo a la aprobación del **pemetrexed** en el mesotelioma de pleura como tratamiento de primera línea. Otro estudio de fase III con 250 pacientes comparó **cisplatino** con **raltitrexed** *versus* **cisplatino** aislado y mostró un aumento de la tasa de respuestas (13,6 *versus* 23,6%, *P* = 0,056) y de la SG mediana de 8,8 para 11,4 meses (*P* = 0,048) [*J Clin Oncol* 23:6881, 2005]. Aunque esa combinación sea una alternativa legítima, recomendamos el esquema de **cisplatino** y **pemetrexed**, debido a que los resultados nos parecen más sólidos. El programa de acceso expandido del **pemetrexed** para el

mesotelioma evaluó la tasa de respuesta y la SG de la combinación de **cisplatino** y **pemetrexed** y **carboplatino** y **pemetrexed**. En 843 pacientes tratados con **cisplatino** y **pemetrexed**, se observó una tasa de respuestas del 26,3% y una supervivencia mediana en 1 año del 63%. En 811 pacientes tratados con **carboplatino** y **pemetrexed**, la tasa de respuestas fue del 21,7%, y la supervivencia mediana fue del 64% en 1 año [*J Thorac Oncol* 3:756, 2008]. Un análisis combinado de dos estudios de fase II que incluyó 178 pacientes evaluó la eficacia de la QT con **carboplatino** y **pemetrexed** en pacientes adultos mayores (superior a los 70 años) *versus* pacientes más jóvenes y mostró resultados similares entre los grupos [*Br J Cancer* 99:51, 2008]. Los siguientes esquemas quimioterapéuticos

mostraron una actividad en el mesotelioma: **vinorelbina** aislada – respuesta global del 16 al 24% [*J Clin Oncol* 18:3912, 2000; *Lung Cancer* 63:94, 2009]; **irinotecán** con **cisplatino** - respuesta global del 26% en 15 pacientes estudiados [*Cancer* 85:2375, 1999]; **gencitabina** y **cisplatino** - respuesta global variando del 23 al 47% [*J Clin Oncol* 17:25, 1999; *Lung Cancer* 53:367, 2006]; **carboplatino** y **gencitabina** – respuesta global del 26% en 50 pacientes estudiados [*Cancer* 97:2791, 2003]; **raltitrexed** seguido de **oxaliplatino** – respuesta global del 30% en 30 pacientes tratados [*Eur J Cancer* 36:1514, 2000; *J Clin Oncol* 21:349, 2003]; y **cisplatino** y **doxorubicina** – respuesta global del 25% en 26 pacientes tratados [*Cancer* 67:2984, 1991]; y **cisplatino** y

doxorubicina liposomal peguilada – respuesta global del 45,5% en 27 pacientes tratados [*J Clin Oncol* 27:*abstr* y 13507, 2009]. Un estudio de fase II evaluó la combinación de **gencitabina** con **pemetrexed** administrada de modo diferente. Un grupo (grupo 1) recibió **gencitabina**, 1,250 mg/m² IV, en los D1 y D8, con **pemetrexed** administrado en el D8 inmediatamente antes de la **gencitabina**, mientras el otro (grupo 2) recibió **gencitabina** de la misma manera, pero con **pemetrexed** administrado en el D1 inmediatamente antes de la **gencitabina**. El grupo 1, con 56 pacientes, mostró una tasa de respuesta del 26%, mientras que el grupo 2, con 52 pacientes, tuvo una respuesta global del 17%. La SG y el tiempo hasta la progresión favorecieron al grupo 2. Sin embargo, los resultados

son considerados inferiores a los de la combinación de **pemetrexed** y **cisplatino** [*J Clin Oncol* 26:1465, 2008]. Dos estudios de fase II evaluaron la adición de **bevacizumab** a la QT, siendo uno aleatorizado con la adición de **bevacizumab** al **cisplatino** y **gencitabina** y otro no aleatorizado con la adición de **bevacizumab** al **cisplatino** y al **premetexed**. Ninguno de los dos mostró beneficio aparente con la adición de **bevacizumab** a la QT [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 7526, 2007; *J Clin Oncol* 27:*abstr* 7578, 2009]. Los pacientes anteriormente tratados pueden aún obtener un beneficio de la QT de segunda línea. La combinación de **vinorelbina** y **gencitabina** promovió una respuesta parcial en el 10% y una SG de 11 meses en un grupo de pacientes anteriormente tratados con **pemetrexed** [*Cancer* 112:1555,

2008]. El **pemetrexed** aislado proporcionó una respuesta parcial entre 6 y 19% de los pacientes anteriormente tratados con otros esquemas [*J Thorac Oncol* 1:506, 2006; *J Clin Oncol* 26:1698, 2008] y, en un estudio, al combinarlo al **cisplatino**, el 33% de los pacientes presentaron una respuesta parcial [*J Thorac Oncol* 1:506, 2006].

Consejo. La optimización de los cuidados paliativos debe incluir la pleurodesis para el control del derrame pleural. En el 90% de los pacientes, el talco es eficaz para el control del derrame pleural [*Thorac Cardiovasc Surg* 45:16, 1997]. Habitualmente, la pleurodesis precoz alcanza una mayor eficacia en el control del derrame pleural, ya que los pacientes con respuesta clínica permanecen bajo el

riesgo de encarcelamiento pulmonar. Es importante destacar que todos los pacientes tratados con **pemetrexed** deben iniciar con **ácido fólico** 0,4 a 1 mg VO/día, y **vitamina B12**, 1,000 µg IM, cada 9 semanas, por lo menos 7 días antes de iniciar la QT. Para prevenir el *rash* cutáneo, utilizar **dexametasona**, 4 mg VO, 1 día antes, en el día del **pemetrexed** y 1 día después.

MESOTELIOMA PERITONEAL

Estadificación

No existe una estadificación formal para el mesotelioma peritoneal.

Como estadificar

Recomendación. Realizar hemograma, DHL, creatinina, electrolitos, rayos X del tórax y TC del abdomen y pelvis.

Nota. La utilización del examen por PET-TC fue evaluada en una serie de la Universidad de Columbia con 37 pacientes, y se verificó un cambio en la orientación terapéutica en el 30% [*J Clin Oncol* 25:*abstr* 20519, 2007]. Sin embargo, el mesotelioma es una neoplasia habitualmente confinada a la cavidad peritoneal, y consideramos la utilización del examen por PET-TC restricto. Un beneficio potencial es la detección del comprometimiento ganglionar, que implica un peor pronóstico [*Eur J Surg Oncol* 32:948, 2006].

Tratamiento

Recomendación. Recomendamos la estrategia avalada por el grupo del Dr. Sugarbaker, que consiste en peritonectomía con QT intraperitoneal (IP) durante el intraoperatorio, con **cisplatino**, 50 mg/m², y **doxorubicina**, 15 mg/m², asociada a la hipertermia de 41 a 41,5°C por un período de 90 minutos. Luego de la cirugía, los pacientes recibieron **paclitaxel**, 20 mg/m²/día IP, por 5 días consecutivos, cada 4 semanas, por 6 ciclos, como tratamiento adyuvante. En los pacientes en los cuales la citorreducción quirúrgica no parece técnicamente posible, recomendamos administrar QT preoperatoria (como fue descrito en el *Mesotelioma Pleural*) o, simplemente,

QT con intención paliativa.

Nota. No existe un abordaje estándar. La experiencia histórica del *Joint Center for Radiation Therapy* con 10 pacientes tratados entre 1968 y 1985 mostró que el esquema que incluyó la citorreducción quirúrgica agresiva seguida por QT IP con **cisplatino** y **doxorubicina** y RT total para el abdomen, presenta un potencial de cura [*Cancer* 59:1882, 1987]. De los 10 pacientes incluidos en esta serie, 6 fueron tratados con cirugía, QT IP y RT y permanecieron libres de la enfermedad con un seguimiento de 19, 25, 36, 40, 45 y 78 meses. Por lo tanto, en pacientes relativamente jóvenes, recomendamos una estrategia más agresiva. Se observaron resultados similares por otro grupo con QT IP,

cirugía de citorredución y QT IP con hipertemia, seguida de RT de abdomen total [*Am J Clin Oncol* 31:49, 2008]. Otra serie de 15 pacientes del *Roswell Park Cancer Institute* (de 1964 hasta 1996) también mostró que la cirugía de citorreducción seguida de QT puede influenciar favorablemente el pronóstico [*J Surg Oncol* 70:6, 1999]. En esa serie, 2 de 3 pacientes respondieron al **cisplatino** y al **paclitaxel**. En la experiencia del grupo del Dr. Sugarbaker, con 51 pacientes con mesotelioma peritoneal que incluyó un período de 10 años de experiencia, se utilizaron varios tipos de tratamientos quimioterapéuticos [*Semin Oncol* 29:51, 2002]. Todos los pacientes fueron sometidos a la peritonectomía, que consistió en omentectomía completa, peritonectomía subfrénica bilateral y peritonectomía pélvica

completa. Frecuentemente fue necesaria la resección de los segmentos de asa. Durante el procedimiento quirúrgico, los pacientes recibieron QT IP con **cisplatino**, 50 mg/m², y **doxorubicina**, 15 mg/m², asociada a la hipertermia de 41 a 41,5°C por 90 minutos. Durante la perfusión, el cirujano manualmente se aseguró una mejor distribución de la QT en la cavidad abdominal. Recientemente, luego de la cirugía, los pacientes recibieron como tratamiento adyuvante **paclitaxel**, 20 mg/m² IP, por 5 días consecutivos, cada 4 semanas, por 6 ciclos. La supervivencia mediana de los 51 pacientes fue de 56 meses, y se observó una supervivencia de largo plazo en aproximadamente 1/3 de los pacientes, indicando un potencial de cura en ese tipo de estrategia [*Semin Oncol* 29:51, 2002]. Una reciente

actualización por el grupo del Dr. Sugarbaker con 100 pacientes mostró que la supervivencia de 93 pacientes sin comprometimiento ganglionar fue del 50% en 5 años y del 43% en 7 años, mientras que los 7 pacientes con metástasis ganglionar murieron dentro de los 2 años [*Eur J Surg Oncol* 32:948, 2006]. Otro ejemplo informado incluyó 19 pacientes que recibieron QT preoperatoria, seguida de resección quirúrgica agresiva, para recibir luego QT IP con **cisplatino** + **mitomicina C** o **doxorubicina** por 60 a 90 minutos, asociada a la perfusión IP a 42,5°C. En ese grupo de pacientes, la SG y la supervivencia libre de progresión fueron del 69 y 66%, respectivamente [*J Surg Oncol* 83:147, 2003]. No está claro cuál es el mejor esquema de QT para la paliación. El programa de acceso expandido del **pemetrexed** evaluó la

eficacia de la QT con **pemetrexed** aislado, **cisplatino** y **pemetrexed** y **carboplatino** y **pemetrexed** en 109 pacientes con mesotelioma peritoneal no elegibles para la citorreducción quirúrgica, y se observó una tasa de respuesta del 12,5%, 20% y 24,1%, respectivamente, con una supervivencia mediana para todo el grupo de 10,3 meses [*Lung Cancer* 64:211, 2009]. Un estudio de fase II, con 20 pacientes, mostró una tasa de respuestas del 15% y tiempo libre de progresión de 16,5 meses con la combinación de **gencitabina** y **pemetrexed**, la cual es bien tolerada y representa una opción que debe considerarse para los pacientes que no toleran el **cisplatino** [*J Clin Oncol* 26:3567, 2008]. Al combinarla con **cisplatino**, se observaron respuestas objetivas en 8 de 22 pacientes (36%),

los cuales mostraron un tiempo mediano hasta la progresión de 11,5 meses [*J Clin Oncol* 24:*abstr* 4151, 2006]. La evaluación de la respuesta es aún más difícil en el mesotelioma peritoneal, sin embargo, esos estudios muestran un beneficio potencial en el escenario paliativo.

Consejo. Los pacientes con mesotelioma peritoneal deben tratarse, en lo posible, en centros de referencia, debido a la alta complejidad del tratamiento. La experiencia del Dr. Sugarbaker en el tratamiento de 70 pacientes con mesotelioma peritoneal con cirugía de citorreducción y QT IP perioperatoria presentó una mortalidad del 3% y 41% de complicaciones, siendo necesario un abordaje invasivo, una nueva cirugía o cuidados en terapia

intensiva [*Ann Surg Oncol* 14:515, 2007].

Timoma y Carcinoma Tímico

48 . Timoma y Carcinoma Tímico

Actualizado el 12/10/09, después de ASCO 2009

Rafael Schmerling, Fernando C. Maluf y Antonio C. Buzaid

C37

ESTADIFICACIÓN. CLASIFICACIÓN DE MASAOKA (Cancer 48:2485, 1981)

I: encapsulado macroscópicamente y ausencia de invasión microscópica capsular (supervivencia del 95 al 100%

en 5 años); **II**: invasión macroscópica del tejido adiposo alrededor del tumor o de la pleura mediastínica, invasión microscópica capsular (supervivencia del 70 al 95% en 5 años); **III**: invasión macroscópica de órganos adyacentes – grandes vasos, pulmón (supervivencia del 50 al 56% en 5 años); **IV**: diseminación pleural o pericárdica (**IVA**) o metástasis a distancia (**IVB**) (supervivencia del 11% en 5 años).

Nota. La clasificación de Masaoka está determinada por los exámenes de imágenes preoperatorios, así como por la impresión en el intraoperatorio y por el resultado anatomopatológico obtenido durante la resección tumoral. Los resultados de la supervivencia global (SG), de acuerdo con cada estadio, se basan preferentemente en

los pacientes con diagnóstico de timoma. El pronóstico de los carcinomas del timo es variable y depende principalmente de las características histológicas, las cuales incluyen: el grado de diferenciación de la neoplasia, la presencia o ausencia de cápsula, el número de mitosis, la presencia o no del patrón de crecimiento lobular y el subtipo histológico. Los pacientes que presentan carcinomas del timo de grado bajo, bien diferenciados, o carcinoma mucoepidermoide o basaloide, circunscritos, con patrón de crecimiento lobular, alcanzan tasas de supervivencia comparables a aquellos con timoma. Por otro lado, cuando los factores de pronóstico desfavorable están presentes, la supervivencia es, en general, inferior a 1 año [*Cancer* 67:1025, 1991]. Es importante destacar

la dificultad en la caracterización de las neoplasias tímicas, en relación a su potencial maligno, principalmente en los tumores de menor grado (por ejemplo, tumores de A a B1 de la OMS) [*Cancer* 112:2780, 2008]. De esa forma, la clasificación de Suster y Moron es más atractiva por su practicidad y reproductibilidad.

Tradicional	OMS 2004	Suster y Moron
Huso-Celular	A	Timoma
–	AB	Timoma
Abundante en Linfocitos	B1	Timoma
Linfoepitelial Mixto	B2	Timoma
Epitelial	B3	Timoma Atípico
–	Carcinoma	Carcinoma

	Tímico	Tímico

COMO ESTADIFICAR

Recomendación. Tomografía computarizada (TC) del tórax en los timomas. En casos seleccionados, puede ser útil la resonancia nuclear magnética (RNM) del mediastino. Considerar TC del abdomen y pelvis para evaluar el hígado, suprarrenales y ganglios linfáticos abdominales y pélvicos en los carcinomas tímicos. Incluir gammagrafía ósea, en el caso que exista elevación de la fosfatasa alcalina o síntomas óseos.

Nota. La presencia de enfermedad metastásica es rara en los timomas, por lo tanto, no se recomienda la investigación de metástasis en los pacientes sin evidencia clínica de

enfermedad avanzada. No existe estandarización en la estadificación de los carcinomas tímicos, sin embargo, recomendamos la realización de TC del abdomen y pelvis, además de la gammagrafía ósea, cuando esté clínicamente justificada. La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) fue evaluada con el fin de diferenciar los tumores tímicos de bajo riesgo (OMS A, AB y B1) de los de riesgo alto (B2, B3 y carcinoma tímico). Tres pequeñas series observaron diferencias en los parámetros de captación del SUV, capaces de diferenciar los dos grupos. Entretanto, hasta el momento, el número pequeño de pacientes y la variabilidad de las medidas limitan la aplicabilidad clínica de ese hallazgo [*J Nucl Med* 47:1628, 2006; *Lung Cancer* 61:350, 2008; *Eur J Nucl Med Imaging* 36:1219, 2009].

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INICIAL

Estadio I

Recomendación. Resección quirúrgica exclusiva.

Nota. El uso de radioterapia (RT) postoperatoria no es recomendado en los timomas en el estadio I porque las tasas de recurrencia son inferiores al 5% [*J Clin Oncol* 6:1722, 1988; *Ann Thorac Surg* 51:152, 1991; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* en el prelo *May* 8, 2009]. Un análisis de 20 estudios, el cual utilizó RT adyuvante, también favoreció la conducta expectante en los timomas en el estadio I [*Cancer* 85:1871, 1999]. Raramente, los

carcinomas tímicos son diagnosticados en un estadio precoz, por lo tanto, no existe una conducta adyuvante establecida en esos casos, debiéndose individualizar el manejo terapéutico de acuerdo con las características histológicas de la lesión y los hallazgos quirúrgicos [*Cancer* 67:1025, 1991].

Consejo. La miastenia grave, manifestada por diplopía, ptosis, fatiga, pérdida de fuerza muscular y disfagia, está frecuentemente asociada a los timomas, lo que difiere en relación a los carcinomas tímicos, en los cuales esa asociación no es común. En los casos de timomas asociados a la miastenia, la timectomía presenta un modesto impacto en los síntomas, con una tasa de remisión completa del cuadro miasténico en aproximadamente el 8%

de los casos [*Arch Surg* 128:855, 1993].

Estadio II

Recomendación. Resección quirúrgica seguida de RT postoperatoria.

Nota. Un análisis de siete estudios que evaluaron la función de la RT postoperatoria después de la resección quirúrgica completa, en pacientes con diagnóstico de timoma en los estadios II y III, recomienda el uso de la RT, considerando las tasas menores de recurrencia locorregional (5 *versus* 28%) [*Cancer* 85:1871, 1999]. En caso de resección incompleta, el uso de RT postoperatoria es imprescindible debido al importante impacto en la disminución

de las tasas de recurrencia locorregional y al posible impacto en la supervivencia [*J Clin Oncol* 17:2280, 1999; *Ann Thorac Surg* 60:908, 1995; *Ann Surg* 224:219, 1996; *Ann Thorac Surg* 51:152, 1991; *Radiother Oncol* 19:273, 1990; *J Clin Oncol* 6:1722, 1988; *Ann Thorac Surg* 39:165, 1985; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* no prelo *May* 8, 2009]. Una pequeña serie mostró que, además del control local, la RT en dosis superiores a 45 Gy mostró mayor supervivencia, inclusive en el estadio II [*Am J Clin Oncol* 30:389, 2007].

Estadios III y IVA

Recomendación. Quimioterapia (QT) neoadyuvante, seguida de resección quirúrgica, RT

postoperatoria y QT adyuvante (o RT adyuvante después de la QT adyuvante). Recomendamos el esquema **CAPP** del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC), el cual consiste en **ciclofosfamida**, 500 mg/m² IV, en el D1, **doxorubicina**, 20 mg/m²/día IV, en infusión continua, del D1 al D3 (total de 60 mg/m²), **cisplatino**, 30 mg/m² IV, del D1 al D3, y **prednisona**, 100 mg VO/día, del D1 al D5, cada 3 semanas, por 3 ciclos, seguido de cirugía. Posteriormente, iniciar RT en las dosis de 5,000 cGy, en el caso que exista respuesta patológica completa, o 6,000 cGy, en el caso que exista tumor residual. Después de la RT, administrar 3 ciclos adicionales de **CAPP** adyuvante (con reducción para el 80% de la dosis original de **ciclofosfamida**, **doxorubicina** y

cisplatino). Otra opción de QT (esquema de la Universidad de Roma) es el **PEE**: **cisplatino**, 75 mg/m² IV, en el D1, **epirubicina**, 100 mg/m² IV, en el D1, **etopósido**, 120 mg/m², en los D1, D3 y D5, cada 3 semanas (sugerimos el uso de **G-CSF** con ese esquema, debido a la importante mielotoxicidad).

Nota. En el caso que existan signos de irresecabilidad o de un componente invasivo tumoral con enfermedad localmente avanzada, recomendamos solamente biopsia para el estudio patológico y consideramos la terapia neoadyuvante. El diagnóstico por citología no es recomendado como tratamiento de rutina, por la imposibilidad, en algunas situaciones, de diferenciar los timomas de los

linfomas [*Diagn Cytopathol* 16:460, 1997]. No existe un esquema de QT claramente superior, y casi la totalidad de los estudios son de naturaleza retrospectiva. La experiencia del MDACC, en 23 pacientes con timomas en los estadios III o IV tratados con la combinación de QT (**CAPP**), cirugía y RT, reportó una respuesta global del 77% (respuesta completa del 14%) y tasas de supervivencia libre de progresión y SG del 77 y 95% en 5 años, respectivamente. Entre los 23 pacientes, 16 tuvieron resección completa. En ese estudio, no fueron incluidos pacientes con diagnóstico de carcinoma tímico [*Lung Cancer* 44:369, 2004]. La experiencia de la Universidad de Roma con 21 pacientes en los estadios III y IVA, que utilizó QT con **PEE** neoadyuvante (respuesta global del 100% y respuesta patológica

completa del 14%), seguida de cirugía, 3 ciclos de QT adyuvante y después RT adyuvante, mostró una supervivencia del 76% en 5 años [*Ann Thorac Surg* 64:1585, 1997]. Una pequeña serie japonesa evaluó el uso de dos pulsos de corticoides como inducción preoperatoria. Entre los 17 pacientes evaluados, 8 alcanzaron una respuesta objetiva [*Cancer* 106:1901, 2006], lo que puede ser una estrategia en pacientes sin posibilidad clínica de recibir los esquemas de QT citados previamente. Otra serie japonesa también evaluó el uso de **metilpredinisolona** (1,000 mg, del D1 al D4, y 500 mg, del D5 al D6) asociado al **cisplatino**, 20 mg/m², en infusión continua, del D1 al D4, y **doxorubicina** , 40 mg/m², en el D1 (esquema **CAMP**), neoadyuvante, en 14 pacientes con tumores tímicos en los estadios III, IV o

recurrentes, mostrando una tasa de respuesta de 92,9% [*J Thorac Oncol* 2:73, 2007]. La experiencia del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) mostró que el tratamiento agresivo puede presentar una supervivencia prolongada en pacientes con enfermedad avanzada. Dieciocho pacientes en estadio IVA fueron sometidos a la neoadjuvancia con **PAC** seguido de cirugía, siendo la tasa de resección completa del 67%; 4 pacientes necesitaron de neumectomía extrapleural y RT postoperatoria en el hemitórax. La supervivencia en 5 años fue de 78% [*J Thorac Cardiovasc Surg* 134:1477, 2007].

Estadio IVB

Recomendación. En pacientes

sintomáticos, recomendamos QT paliativa (**CAPP**, **PEE** o **ifosfamida**, 1,5 g/m²/día, del D1 al D5, con **mesna**, 20% de la dosis de **ifosfamida** previa, 4 y 8 horas después de **ifosfamida**, repetido cada 3 semanas − ver estadios III y IVA). En pacientes oligosintomáticos o con bajo índice de desempeño y cuyo tumor sea necesariamente positivo en el octreoscan, recomendamos **octreótida**, 0,5 mg SC, 3 veces/día, o **lanreótido** (**octreótida** de depósito), 30 mg IM/mes, asociado a la **prednisona**, 0,6 a 1 mg/kg/día. En los pacientes oligosintomáticos o con bajo de índice de desempeño y que tengan octreoscan negativo, considerar la combinación de **carboplatino**, AUC 2, y **paclitaxel**, 80 mg/m² IV, en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas.

Nota. Dos estudios de fase II evaluaron la combinación del **octreótida** con **prednisona** en pacientes portadores de tumores tímicos con octreoscan positivo (timoma, carcinoma tímico y carcinoide tímico). La mayoría tratada previamente con QT mostró tasa de respuestas del 30,3% [*J Clin Oncol* 22:293, 2004], y 37% [*Cancer* 94:1414, 2002] con toxicidad baja. La histología timoma, la adición de **prednisona** y la captación elevada en el octreoscan fueron relacionadas a las mayores tasas de respuesta [*J Clin Oncol* 22:293, 2004; *Ann Med* 31 (*Suppl* 2):80, 1999; *Clin Nucl Med* 24:24, 1999]. Los reportes de diversos casos mostraron respuestas completas duraderas en asociación a la resolución de los síndromes paraneoplásicos, como la aplasia de células rojas, con la combinación de

octreótida, 1,5 mg/día SC, y **prednisona**, 0,6 mg/kg/día [*N Engl J Med* 336:263, 1997]. La captación elevada de **octreótida** vinculada al radioisótopo (octreoscan) en el tumor es un factor predictivo de respuesta a la terapia con inhibidores de los receptores de la somatostatina [*Ann Med* 31 (*Suppl* 2):80, 1999; *Clin Nucl Med* 24:24, 1999]. Un estudio del intergrupo americano evaluó la eficacia del **PAC** (**cisplatino**, 50 mg/m² IV, en el D1, **doxorubicina**, 50 mg/m² IV, en el D1, **ciclofosfamida**, 500 mg/m² IV, en el D1, cada 3 semanas) por 3 ciclos, en 29 pacientes con timoma, y mostró una tasa de respuesta global y completa del 50 y 10%, respectivamente, con supervivencia mediana de 38 meses [*J Clin Oncol* 12:1164, 1994]. El mismo grupo evaluó el esquema **VIP** (**cisplatino**, **ifosfamida**, **etopósido**) en

28 pacientes, de los cuales 20 tenían timoma y 8, carcinoma tímico. La tasa de respuesta parcial en los pacientes con timoma y carcinoma tímico fue del 35 y 25%, respectivamente. En este estudio, no se observaron respuestas completas, y la supervivencia mediana fue de 32 meses [*Cancer* 91:2010, 2001]. Considerando la eficacia semejante y toxicidad mayor, recomendamos al régimen **PAC** sobre el **VIP**. El régimen **PEE** de la Universidad de Roma, el cual incluyó 7 pacientes con timomas avanzados, mostró respuesta en todos los pacientes y dos respuestas patológicas completas [*Cancer* 68:706, 1991]. La toxicidad de ese esquema, sin embargo, es alta. El grupo de Indiana también evaluó la eficacia de la QT con **carboplatino** y **etopósido** en dosis altas, seguida de transplante autólogo

de medula ósea en 5 pacientes previamente tratados con QT (no refractarios al platino). Tres pacientes permanecieron vivos después 21, 27 y 32 meses, después del inicio del tratamiento y con un seguimiento mediano de 21 meses. Esta estrategia se mostró factible y con una toxicidad aceptable, aunque no fue demostrado de forma definitiva su superioridad en relación al tratamiento de rescate clásico [*Bone Marrow Transplant* 28:435, 2001]. Una serie japonesa evaluó el esquema **CODE** (**cisplatino**, **vincristina**, **doxorubicina** y **etopósido**), el cual consistía en **cisplatino**, 25 mg/m² IV, semanalmente, **vincristina**, 1 mg/m² IV, en las semanas 1, 2, 4, 6 e 8, **doxorubicina**, 40 mg/m² IV, en las semanas 1, 3, 5, 7 y 9, **etopósido**, 80 mg/m² IV, por 3 días consecutivos en

las semanas 1, 3, 5, 7 e 9 en pacientes con carcinoma tímico [*Cancer* 98:926, 2003]. Entre 12 pacientes tratados, 5 tuvieron respuesta parcial con supervivencia mediana libre de progresión de 5 a 6 meses. Ese esquema representa otra opción que debe ser considerada en pacientes con carcinoma tímico. El mismo esquema fue reportado recientemente en pacientes con timoma en los estadios III y IV. Entre 27 pacientes en el estadio IV, se observó una respuesta global del 59% y, entre 21 pacientes en el estadio III, del 62% [*J Clin Oncol* 24:*abstr* 7080, 2006; *Br J Cancer in press Oct* 6, 2009]. Los pacientes que presentan índice de desempeño bajo pueden ser tratados con **ifosfamida** aislada (n=13, respuesta global del 38% y completa del 8%) [*J Clin Oncol* 17:2737, 1999], o también con la combinación de

carboplatino y **paclitaxel**, evaluada en un estudio de fase II que incluyó 46 pacientes [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 8018, 2008], con resultados similares al del grupo japonés [*Lung Cancer* no prelo *Apr* 29, 2009]. Es importante destacar que la menor tasa de respuestas (33% en 25 timomas; 24% en 21 carcinomas tímicos) y supervivencia libre de progresión, al compararla a las series que combinan **cisplatino** y antracíclicos, hacen con que ese esquema no sea recomendado como primera opción para los pacientes con buen desempeño. El aumento de la dosis-intensidad fue evaluada en un estudio de fase II japonés, el cual usó **cisplatino**, **vincristina**, **doxorubicina** y **etopósido**, y aparentemente no presentó beneficios sobre los esquemas tradicionales [*Br J Cancer* no prelo *Oct* 6, 2009].

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

Locorregional (potencialmente resecable)

Recomendación. En casos seleccionados, considerar resección quirúrgica de rescate, seguida de RT postoperatoria en pacientes sin historia de irradiación mediastínica previa. En pacientes no tratados previamente con QT, sugerimos considerar firmemente el uso de QT neoadyuvante (ver esquemas en *Estadios III y IVA*).

Nota. Un estudio retrospectivo, el cual incluyó 28 pacientes con diagnóstico de timoma previamente

operados e irradiados, evaluó la función de la cirugía de rescate. En 19 pacientes en los cuales la resección quirúrgica completa fue posible, ocurrieron solamente tres recurrencias. Un total de 14 pacientes recibió RT postoperatoria, y no existieron recurrencias locales en ese grupo. Las supervivencias en 5 y 10 años, incluyendo todos los pacientes del estudio, fueron del 51 y 43%, respectivamente [*Ann Thorac Surg* 64:1593, 1997]. En otro estudio, 22 de 67 pacientes con tumores tímicos recurrentes fueron sometidos a la nueva resección. Las supervivencias de los pacientes operados *versus* los no operados fueron del 70 y 35% en 10 años, respectivamente [*J Surg Oncol* 95:40, 2007]. Los pacientes que más se beneficiaron de la cirugía fueron aquellos con recurrencias locales [*Ann*

Thorac Surg 86:673, 2008]. En pacientes relativamente jóvenes y con recurrencia locorregional, recomendamos QT neoadyuvante, pues aproximadamente la mitad de ellos mueren por enfermedad sistémica después de recibir exclusivamente cirugía como tratamiento de rescate.

Metástasis a distancia

Recomendación. En pacientes previamente tratados con esquemas tipo **CAPP** o **cisplatino**/**epirubicina**/**etopósido**, recomendamos **pemetrexed**, 500 mg/m² IV, cada 3 semanas, o taxanos.

Nota. Un estudio de fase II evaluó la eficacia de **pemetrexed** en pacientes con timomas y carcinomas tímicos

previamente tratados. Entre los 16 portadores de timoma, 2 tuvieron una respuesta completa y 2, parcial (respuesta global de 25%), pero ninguno de los 11 pacientes con carcinoma tímico presentó respuesta objetiva [*J Clin Oncol* 24:*abstr* 7079, 2006]. Existen reportes de casos con respuesta objetiva a los taxanos tanto en el timoma como en el carcinoma tímico [*Med Oncol* 14:163, 1997; *Jpn J Clin Oncol* 32:262, 2002; *Chemotherapy* 50:279, 2004; *Anticancer Res* 26:4851, 2006], y al **irinotecán** [*Anticancer Res* 27:3005, 2007] en pacientes previamente tratados con QT.

Tumores Neuroendocrinos

49 . Tumores Neuroendocrinos

Actualizado el 13/10/09, después de ASCO 2009

Rodrigo Guedes, Daniela de Freitas, Frederico Costa y Antonio C. Buzaid

DEFINICIÓN

Los tumores neuroendocrinos comprenden una familia grande de neoplasias de origen neuroectodérmica o de células pluripotentes, caracterizadas por la presencia de gránulos neurosecretores, identificados por medio de microscopía electrónica o inmunohistoquímica (IHQ) para cromogranina, sinaptofisina, enolasa

neuroespecífica o PGP 9.5.

CLASIFICACIÓN

El término tumor neuroendocrino no debe usarse como sinónimo de tumor carcinoide. En realidad, esos tumores engloban desde neoplasias bien diferenciadas con crecimiento lento y potencial bajo de metástasis, como los tumores carcinoides, hasta las neoplasias poco diferenciadas con crecimiento rápido y potencial metastásico elevado, como los tumores de células pequeñas del pulmón o de otros órganos. Debido a la rareza de esos tumores, la clasificación patológica continúa siendo la más usada, aunque pueden utilizarse también otras clasificaciones.

Referente a las manifestaciones clínicas

Clínicamente, estos tumores pueden ser divididos en funcionales y no funcionales. Los tumores funcionales presentan manifestaciones clínicas relacionadas a las hormonas o a los neurotransmisores activos secretados. Estos péptidos pueden ser no específicos, como la histamina, hormona antidiurética o péptido relacionado a la paratohormona o relativamente específicos para ciertos tipos de neoplasia. Por ejemplo, los tumores de los islotes se subdividen en glucagonomas, gastrinomas (*Zollinger-Ellison*), insulinomas y VIPomas (*Werner-Morisson*). Los tumores carcinoides clásicos tienden a producir serotonina (síndrome

carcinoide). Estos péptidos pueden ser identificados por medio de exámenes de laboratorio (plasmáticos y urinarios). Las neoplasias no funcionales secretan péptidos o neurotransmisores no activos, como el polipéptido pancreático y, por lo tanto, no producen manifestaciones clínicas.

Tumores funcionales

Prácticamente todos los tipos de tumores neuroendocrinos pueden presentar secreción de polipéptidos clínicamente activos. Los péptidos no específicos más comunes son la hormona antidiurética y el péptido relacionado a la paratohormona y, muy raramente, histamina, serotonina y gastrina. Los tumores carcinoides funcionales, principalmente del

intestino delgado o metastásicos para el hígado, pueden producir el síndrome carcinoide, caracterizado por diarrea, rubor facial (*flushing*), taquicardia, broncoespasmo y pelagra. Ése síndrome está asociado a la secreción anormal de serotonina (88%), catecolaminas (48%) y, raramente, histamina (síndrome carcinoide atípico). Los carcinoides con tumor primario en otros órganos, como pulmón, comúnmente no presentan el síndrome carcinoide, pero existen excepciones. Los tumores funcionales del islote pancreático son clasificados de acuerdo con los péptidos producidos: **Insulinomas**: usualmente benignos, causan síntomas de hipoglicemia y se caracterizan por glicemia < 40 mg/dL, insulina sérica > 6 UI/mL, péptido C > 0,2 mmol/L, proinsulina > 5 UI/mL y examen en ayuno prolongado (72 h)

positivo en el 99% de las veces. **Gastrinomas**: usualmente malignos, causan hipergastrinemia con úlceras pépticas en sitios diversos, dolor abdominal o retroesternal y diarrea (síndrome de *Zollinger-Ellison*). Está caracterizado por un pH gástrico < 2, gastrina sérica > 10 veces de los niveles normales y examen de secretina positiva (elevación). Aunque se originan en el páncreas en el 37% de las veces, pueden localizarse también en el duodeno (56%), hígado (6%) y ovario (1%). **Glucagonomas**: son raros y usualmente malignos, pueden ser asintomáticos, pero normalmente causan eritema migratorio necrolítico. **VIPomas**: son muy raros, causan diarrea secretoria severa (cólera pancreática o síndrome de *Werner-Morisson*), hipocalemia, acloridria, acidosis metabólica y

rubores. Son tumores de localización pancreática en el 90% de los casos. **Somatostatinomas**: fueron informados pocos casos en la literatura, asociados a esteatorrea y colelitiasis.

Referente a la histología (Organización Mundial de la Salud - OMS)

A pesar de los esfuerzos recientes, todavía se trata de una clasificación lamentablemente poco utilizada. **Tumor endocrino bien diferenciado (carcinoide)***: estos tumores pueden subdividirse en benignos o de potencial maligno incierto (anteriormente denominados tumores carcinoides típicos y atípicos). **Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado***: son tumores de potencial de malignidad

bajo. **Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado (pequeñas o grandes células)***: caracterizados por la presencia de atipia severa, necrosis central e índice mitótico elevado. Son neoplasias de pronóstico reservado.

***Observación**: Los tumores bien diferenciados generalmente son localizados al diagnóstico (aproximadamente en el 75% de las veces), sin embargo, existen variaciones conforme al sitio primario de la enfermedad (por ejemplo, los tumores pancreáticos son metastásicos al diagnóstico en aproximadamente el 50% de los casos y los tumores rectales en aproximadamente el 10% de los casos). Los tumores poco diferenciados comúnmente presentan metástasis al diagnóstico inicial. Esos tumores

pueden estar asociados al síndrome MEN tipo 1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1), caracterizada por la presencia de hiperparatiroidismo, los tumores de la pituitaria y los tumores neuroendocrinos, especialmente los tumores pancreáticos, o los de MEN tipo 2, en los que los carcinomas medulares de tiroide y los feocromocitomas son más comunes. Raramente, los tumores neuroendocrinos están asociados al síndrome de von Hippel-Lindau, caracterizado por carcinoma renal, hemangioblastoma del sistema nervioso central, feocromocitoma (raro) y tumor de los islotes pancreáticos (raro). Aproximadamente el 1% de los tumores neuroendocrinos están asociados a un *cluster* familiar. La evaluación por un patólogo experimentado es imprescindible, pues, a pesar de las características

anatomo-patológicas ser esenciales en la programación terapéutica, frecuentemente son omitidas en el informe final, dificultando la decisión clínica. El diagnóstico debe efectuarse con muestras de biopsias adecuadas, debiendo considerarse una nueva biopsia cada vez que se observa un cambio en el comportamiento de la neoplasia, ya que estos tumores pueden evolucionar hacia lesiones más agresivas. Los tumores carcinoides son la neoplasia neuroendocrina más comum. Algunas características, como el tamaño de la lesión, invasión importante del tejido, presencia de metástasis locorregional, invasión vascular, atipia nuclear o presencia de metástasis a distancia, caracterizan a la neoplasia como benigna, de potencial incierto o maligna [*Ann Oncol* 15:966, 2004]: **Benigna**: tamaño < 2 cm,

comprometimiento local ausente, invasión vascular ausente, atipia nuclear ausente, sin invasión grosera y metástasis ausente; **Incierto**: tamaño > 2 cm, comprometimiento local presente, invasión vascular presente, atipia nuclear presente, invasión grosera ausente y metástasis ausente; **Maligno**: tamaño > 2 cm, comprometimiento local presente, invasión vascular presente, atipia nuclear presente, invasión grosera presente y metástasis presente. La evaluación del Ki-67 (mayor o menor que 2%) y la ploidia son factores pronósticos de gran relevancia para los tumores bien diferenciados.

Referente al sitio de origen embriológico

Intestino proximal (foregut): tumores bronquiales, gástricos, duodenales, pancreáticos y de la vesícula biliar. **Intestino medio (midgut)**: tumores del intestino delgado, apéndice y colon ascendente. **Intestino distal (hindgut)**: tumores del colon transverso, descendente, sigmoide y recto.

COMO ESTADIFICAR

Investigación hormonal

Recomendación. Cromogranina A plasmática en todos los tumores neuroendocrinos. Administración urinaria del ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) en orina de 24 h en los tumores carcinoides y péptidos específicos,

solamente si está clínicamente justificado, de acuerdo a la sintomatología. Los tumores no funcionales de los islotes comúnmente presentan polipéptido pancreático elevado. En pacientes con carcinoma medular de tiroides, incluir el antígeno carcinoembriónico (CEA) y la calcitonina.

Nota. La cromogranina A plasmática está aumentada en aproximadamente el 80% de los casos, independientemente de que el tumor sea funcional o no. Este marcador se correlaciona bien con la secreción hormonal del tumor, pudiendo no estar relacionado con la masa tumoral. Su elevación puede anticipar el crecimiento del tumor detectado por los exámenes de imágenes. La

determinación del nivel urinario 5-HIAA, metabolito de la serotonina, es muy útil en el seguimiento de los pacientes con tumores productores de serotonina, siendo frecuentemente aumentada en los tumores del intestino medio (*midgut*). Aunque la serotonina sérica pueda ser medida, muestra poco valor clínico en el seguimiento de esos pacientes. En los tumores pancreáticos funcionales, se deben medir preferentemente los otros péptidos específicos, como gastrina, VIP, glucagón, calcitonina y polipéptido pancreático, de acuerdo al cuadro clínico. Exámenes de calcio y fósforo séricos, PTH y calcio urinario para la caracterización del hiperparatiroidismo (presente en el MEN1 en > 90% de los casos) deben realizarse al diagnóstico.

Exámenes de imágenes

Recomendación. Tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis y resonancia nuclear magnética (RNM) del hígado (para una mejor evaluación de las metástasis hepáticas, de ser necesario). En tumores pancreáticos, la endoscopía digestiva alta con ecografía (ECO) endoscópica auxilia en la detección de lesiones pequeñas, posibilitando la biopsia por aguja. El octreoscan es un importante examen de estadificación y evaluación *in vivo* de la expresión de los receptores de somatostatina tipo 2. Para la estadificación, realizar mapeamiento con metayodobenzilguanidina (MIBG **I123**). Aunque inferior para otros tumores neuroendocrinos, el MIBG

puede utilizarse cuando sea imposible realizar el octreoscan. Realizar un ecocardiograma en pacientes con síndrome carcinoide, con atención a la válvula tricúspide. En los pacientes con sospecha de MEN1, realizar ECO para evaluar la paratiroides. En los pacientes con sospecha de MEN2, adicionar TC de cabeza y cuello para evaluar la tiroides. Adicionar el mapeo de tiroides con tecnecio (99m TC) sestamibi en los casos sospechosos. La gammagrafía ósea debe ser realizada en pacientes con sospecha de metástasis óseas.

Nota. La utilización de gammagrafía con **octreótida** marcada con el In-111 o MIBG **I123**, en combinación con los exámenes de imágenes convencionales (TC y RNM), mejoraron la detección de

las lesiones primarias y metastásicas, además de seleccionar a los pacientes para terapias radioactivas [*Eur J Endocrinol* 151:15, 2004]. La RNM del hígado, usando la técnica de *short time inversion recovery* (STIR), es un examen con mayor sensibilidad en términos de detección de metástasis hepáticas [*J Clin Oncol* 23:70, 2005]. La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) con fluordexoglicosa (FDG) presenta un valor limitado en los tumores y carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, pero muestra, en general, una fuerte captación en los carcinomas poco diferenciados o indiferenciados [*Ann NY Acad Sci* 1014:246, 2004]. La función del examen de PET-TC con galio (Ga-68) fue evaluada en la detección del tumor neuroendocrino de sitio primario

desconocido, mostrando resultados prometedores. Un estudio que incluyó 59 pacientes con tumor neuroendocrino de sito primario desconocido y que fueron sometidos a esa prueba de diagnóstico identificó el sitio primario tumoral en 35 pacientes (59%), mientras que la TC convencional fue capaz de identificar la lesión primaria en sólo 12 pacientes (20%) [*J Clin Oncol* 27:*abstr* 4599, 2009]. Ese método diagnóstico aún no está disponible en el Brasil.

Consejo. Los pacientes en tratamiento con análogos de la somatostatina deben suspender el tratamiento antes de realizar el octreoscan. En el caso de la **octreótida** SC, el tratamiento debe ser suspendido por 24 h; en los pacientes en

tratamiento con **octreótida LAR**, el examen debe realizarse antes de la siguiente dosis (1 mes). Los pacientes que serán sometidos al examen de **MIBG** no pueden usar algunos medicamentos antihipertensivos, debido a que pueden alterar la captación [*Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:BP132, 2003].

TRATAMIENTO

En la práctica, los tumores neuroendocrinos bien diferenciados son abordados en relación a la estrategia terapéutica: 1) tumores localizados y resecables, con o sin metástasis locorregionales; 2) tumores metastásicos, pero resecables; 3) tumores metastásicos e irresecables, los cuales pueden ser sintomáticos o

asintomáticos. Desde el punto de vista terapéutico, los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados o indiferenciados (anaplásicos) deben considerarse separadamente.

Tumores o carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados

Tumores resecables localizados

Recomendación. Cirugía exclusiva, con o sin disección ganglionar.

Nota. La resección quirúrgica conservadora de los tumores neuroendocrinos relativamente bien diferenciados (por ejemplo, carcinoide típico pulmonar, carcinoide gástrico

asociado a la gastritis atrófica crónica tipo CAG-A < 1 cm) es curativa. Los tumores con mayor potencial de metástasis locorregionales (> 2 cm, multifocales, presencia de atipia) deben ser operados de una forma más radical, con disección ganglionar [*N Engl J Med* 340:858, 1999]. En algunos tumores pancreáticos, las resecciones amplias (duodenopancreatectomías) pueden ser necesarias para un control local. Como regla general, la resección completa de las lesiones debe alcanzarse siempre que sea posible. No existen datos que respalden el tratamiento adyuvante en estos pacientes.

Consejo. El carcinoide gástrico asociado a la CAG-A < 1 cm puede ser resecado por endoscopía, ya que < 10% de los casos dan origen a

metástasis [*N Engl J Med* 340:858, 1999]. En los pacientes en quienes el tratamiento con análogos de somatostatina o embolización hepática puede ser utilizado en el futuro, recomendamos la colecistectomía profiláctica en el momento de la operación de la resección tumoral.

Tumores resecables metastásicos

Recomendación. Resección del tumor primario y de las metástasis.

Nota. La resección completa de las metástasis hepáticas tiene una intención curativa y debe ser reservada para los tumores resecables, con una buena reserva hepática. Ese abordaje está asociado a una supervivencia de

aproximadamente el 70% en 5 años [*Surgery* 130:677, 2001; *Am J Surg* 169:36, 1995; *J Am Coll Surg* 187:88, 1998; *J Am Coll Surg* 190:432, 2000; *Cancer Control* 9:67, 2002]. En los tumores del intestino delgado, la disección de los ganglios linfáticos locorregionales y retroperitoneales es importante. No existen datos que fundamente tratamiento adyuvante en esos pacientes.

Tumores irresecables asintomáticos

Recomendación. En los pacientes asintomáticos y sin evidencia de progresión, recomendamos una conducta expectante hasta obtener signos de progresión de la enfermedad (manifestación de

síntomas o progresión radiológica). En los pacientes con tumor carcinoide de *midgut* y que tuvieron progresión, considerar el uso de **octreótida LAR**, 30 mg IM, mensualmente, con la intención de disminuir la tasa de progresión.

Nota. La tasa de respuesta objetiva con **octreótida** es reconocidamente muy modesta. Por ejemplo, en un estudio que incluyó 26 pacientes con enfermedad metastásica en progresión tratados con análogos de la somatostatina, solamente 3 obtuvieron respuesta objetiva parcial, y 16 presentaron enfermedad estable por más de 3 meses. La principal complicación fue la formación de cálculos en la vesícula biliar en el 12% de los casos [*J Clin Oncol* 26:*abstr*

15641, 2008]. El uso de **octreótida** con la intención de disminuir la velocidad del crecimiento tumoral era, hasta recientemente, altamente controvertido. Un estudio alemán de fase III, denominado PROMID, aleatorizó 85 pacientes para **octreótida LAR**, 30 mg IM, mensualmente, *versus* observación, y clarificó esta cuestión [*J Clin Oncol* 27:4656, 2009]. Todos los pacientes tenían tumor carcinoide de *midgut* bien diferenciado, sin tratamiento previo, y eran considerados incurables. El desenlace primario del estudio fue el tiempo libre de progresión. En respecto al pequeño número de pacientes incluidos, los investigadores observaron que los pacientes tratados con **octreótida LAR** tuvieron una reducción en el riesgo de progresión del 66% (14 *versus* 6 meses; HR=0,34; IC de 95%: 0,20-0,59, *P* =

0,000072). No existió diferencia en la supervivencia global (SG). Solamente fue observada una respuesta objetiva en cada brazo y el gran impacto del **octreótida** fue el de producir una estabilización prolongada. Los pacientes que más se beneficiaron fueron aquellos que tuvieron bajo volumen de la enfermedad.

Consejo. Pacientes sin signos de la enfermedad consuntiva y asintomática pueden beneficiarse de una conducta expectante, incluso cuando presentan enfermedad metastásica extensa. Para eso, recomendamos, inicialmente, un seguimiento con exámenes de imágenes en intervalos cortos (8 semanas). En caso que no exista progresión de la enfermedad, se debe aumentar progresivamente el intervalo

de los exámenes de control.

Tratamiento de los síntomas en tumores irresecables

Recomendación. En los tumores funcionales que muestran receptores de somatostatina tipo 2, evaluados por medio del octreoscan o la expresión tisular del receptor por IHQ, recomendamos iniciar el tratamiento con **octreótida**, 100 mcg SC, 3 veces/día, ajustando las dosis de acuerdo con los síntomas hasta una dosis máxima diaria de 1,500 mcg SC. Después de aproximadamente 2 semanas de uso de **octreótida** de acción corta, iniciar con **octreótida LAR**, 20 mg IM, 1 vez/mes, manteniendo las dosis de **octreótida** de acción corta por 2 semanas

adicionales hasta que la formulación **LAR** alcance niveles terapéuticos. En caso que persistan los síntomas, escalonar la dosis de **octreótida LAR** a 30 mg o 40 mg IM 1 vez/mes.

Nota. La **octreótida** actúa en los receptores 2 y 5 de la somatostatina, inhibiendo la liberación de las neuro hormonas. Promueve un óptimo control sintomático, con significativa mejora de la calidad de vida en hasta el 80% de los pacientes, respuestas bioquímicas de hasta el 70% y estabilización del tumor en hasta el 20% de los casos en progresión; sin embargo, la disminución radiológica objetiva del tumor ocurre en < 10% de los casos [*Acta Oncol* 30:503, 1991; *Lancet* 352:799, 1998; *N Engl J Med* 340:858, 1999]. La formulación de larga duración de la **octreótida** (

octreótida LAR) es muy conveniente por ser administrada IM 1 vez/mes. En un estudio aleatorizado, **octreótida LAR** en las dosis de 10, 20 y 30 mg mensuales fue comparada a **octreótida** SC diaria (0,3 a 0,9 mg/día). La eficacia fue similar en todos los grupos con relación al control del número de episodios de diarrea (*P* >0,72), y la dosis de 20 mg/mes presentó un mejor control de los bochornos [*J Clin Oncol* 17:600, 1999]. El escalonamiento de la dosis de **octreótida LAR** parece rescatar a los pacientes con enfermedad inicialmente resistente [*Eur J Endocrinol* 151:107, 2004].

Consejo. La **octreótida** puede causar náuseas, cólicos abdominales, esteatorrea y flatulencia [*Ann Oncol*

15:966, 2004]. Los pacientes con tumores neuroendocrinos secretores, sometidos a embolización o manipulación de las lesiones hepáticas (por radiofrecuencia o radioablación), corren el riesgo de desarrollar una crisis carcinoide, por el exceso de liberación de serotonina en la circulación. En vista de esto, se debe iniciar una dosis extra de **octreótida**, 50 mcg/h IVIC 12 h antes, durante y por 48 h después del procedimiento [*Anaesthesia* 42:627, 1987]. En situaciones de emergencia, se debe aplicar **octreótida**, 500 mcg SC, 1 a 2 h antes del procedimiento. Dependiendo de los síntomas referidos por el paciente, se puede asociar agentes antidiarreicos al tratamiento (por ejemplo, loperamida) y broncodilatadores para el broncoespasmo leve. En los pacientes que usan **octreótida** crónicamente, se

debe prestar atención a la formación de litiasis biliar, cuya incidencia es de aproximadamente 50% [*Cancer* 79:830, 1997]. No existen directrices en referencia a la frecuencia del seguimiento ecográfico seriado de las vías biliares para los pacientes en tratamiento prolongado con **octreótida**. El uso del **ácido ursodesoxicólico**, 10 mg/kg/día, en dos a tres veces, puede ser benéfico para disminuir la incidencia de litiasis biliar [*J Clin Ultrasound* 26:289, 1998]. Pacientes con síndrome carcinoide controlado con análogos de somatostatina y que presentan progresión hormonal o radiológica del tumor deben mantenerse en tratamiento con análogos para no descompensar los síntomas clínicos durante la utilización de nuevas estrategias de tratamiento.

Pacientes con enfermedad predominantemente hepática

Recomendación. Considerar, como primera opción, embolización hepática sin quimioterapia (QT) o citorreducción quirúrgica (alcanzar una resección del volumen tumoral de hasta el 90%), si es factible. Considerar transplante hepático en pacientes jóvenes (< 50 años), con enfermedad hepática metastásica exclusiva y con tumores neuroendocrinos bien diferenciados.

Nota. La embolización de las lesiones hepáticas es aplicada a los tumores irresecables con enfermedad predominantemente hepática, pero sin comprometimiento funcional. La embolización puede realizarse con o sin

QT (**doxorubicina**, **cisplatino** y **mitomicina C**). No existen estudios aleatorizados mostrando que los resultados de la quimioembolización son superiores a los de la embolización. La experiencia del *MD Anderson Cancer Center* muestra que la embolización es mejor que la quimioembolización en los tumores carcinoides y que la quimioembolización parece ofrecer beneficios de supervivencia para los tumores de islotes [*Cancer* 104:1590, 2005]. La embolización promueve el control de los síntomas y del crecimiento tumoral en el 90% de los casos, levando a una supervivencia de hasta el 40% en 5 años y a una supervivencia mediana de hasta 32 meses [*Cancer* 71:2624, 1993; *Surgery* 116:1111, 1994; *Am J Surg* 175:408, 1998; *Surgery* 130:677, 2001; *Eur Radiol* 13:136, 2003; *Br J Surg* 96:517,

2009]. La citorreducción de las metástasis hepáticas y del tumor primario tiene intención paliativa para el control de los síntomas, siendo aplicada para los tumores en progresión que no pueden ser completamente extirpados. Ese tratamiento aumenta en tres a cuatro veces la supervivencia mediana, promueve un óptimo control de los síntomas (aproximadamente 80% de mejora sintomática) y disminuye la necesidad de terapia con **octreótida** [*Surgery* 111:48, 1992; *World J Surg* 20:908, 1996; *Am Surg* 68:667, 2002; *J Gastrointest Surg* 6:664, 2002]. El transplante hepático tiene un potencial curativo, pero, debido a la mortalidad asociada al procedimiento (15 a 25%), debe reservarse sólo para los pacientes jóvenes, sin ninguna evidencia de enfermedad extra hepática y con tumores de histología bien diferenciada.

Ese abordaje está asociado a una supervivencia entre 30 y 70% en 5 años [*World J Surg* 20:908, 1996; *Ann Surg* 225:347, 1997; *Ann Surg* 225:355, 1997; *J Gastrointest Surg* 8:208, 2004; *Ann NY Acad Sci* 1014:265, 2004; *Liver Transpl* 12:448, 2006; *Transplant Proc* 39:2302, 2007].

Consejo. Se debe embolizar un lóbulo por sesión y es importante verificar la permeabilidad de la vena porta antes del procedimiento. Fiebre, náuseas y dolor abdominal son comunes y deben ser tratados con medicamentos sintomáticos. La embolización está contraindicada en pacientes con reserva hepática baja, obstrucción completa de la vena porta o reconstrucción biliar [*Gut* 54 (*Suppl* IV):iv1, 2005].

Pacientes con enfermedad predominantemente extrahepática

Recomendación. Para los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos, recomendamos QT con **estreptozocina**, 400 mg/m² IV, del D1 al D5; **doxorubicina**, 40 mg/m² IV, en el D1, y **5-FU**, 400 mg/m² IV en *bolus*, del D1 al D5, cada 4 semanas o, como una opción al esquema **XELOX**, **capecitabina**, 2,000 mg/m2 divididos en dos veces cada 12 h, por 14 días, y **oxaliplatino**, 130 mg/m² IV, en el D1, repetidos cada 3 semanas; en los pacientes más debilitados, considerar **dacarbazina** como agente único, 1,000 mg/m² IV, cada 3 semanas, o **temozolomida**, 150 mg/m²/día, en semanas

alternadas con **talidomida**, 50 a 400 mg/día, antes de dormir. Los tumores neuroendocrinos no pancreáticos de grado bajo responden menos a la QT. Se debe considerar, en ese grupo, el **interferón-alfa**, 5 MU SC, 3 veces/semana, o **interferón peguilado**, 6 mcg/kg/semana SC, como terapia aislada, combinada a **octreótida LAR** o a **5-FU** en dosis bajas, 200 mg/m²/día IVIC (o **capecitabina**, 1,100 mg/m²/día VO). Los medicamentos "blanco", como **bevacizumab**, **everolimo**, **sunitinib** y **sorafenib** también son opciones de tratamiento, de estar disponibles. Considerar **lutecio** radiactivo (**177-Lu-octreotato**) para los pacientes con octreoscan positivo. En los pacientes con feocromocitomas metastásicos, considerar **MIBG** como tratamiento inicial (ver *Capítulo 46.*

Tumores Endocrinos).

Nota. La hipercaptación en el octreoscan indica la presencia de receptores de somatostatina en los tumores neuroendocrinos, permitiendo que estos sean objetos para las moléculas radioactivas acopladas a un análogo de la somatostatina (**111-In-octreótida**, **90-Y-octreótida** ó **177-Lu-octreotato**). El grupo del *Erasmus Medical Center*, en Holanda, reportó su experiencia pionera con el uso del **177-Lu-octreotato** en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos [*J Clin Oncol* 23:2754, 2005]. Entre 131 pacientes tratados, el 2% presentó una respuesta completa y 26% una respuesta parcial con una duración mediana de respuesta que excedió las 36 meses. Además, una

respuesta menor (reducción entre 25 y 50%) fue observada en el 19% de los pacientes tratados. Los pacientes con mayor grado de captación por el octreoscan, con un pequeño número de metástasis hepáticas y con gastrinoma presentaron mayor tasa de respuesta. El tratamiento fue bien tolerado, con una toxicidad hematológica de grados 3 ó 4 en menos del 2% de las administraciones. Recomendamos, por lo tanto, esa estrategia de tratamiento en pacientes sintomáticos y que poseen tumores detectados por el octreoscan. Una serie reciente que evaluó el uso de **90-Y-octreótida** en 89 pacientes informó que el 66% de ellos alcanzaron respuesta sintomática, 56% permanecieron con enfermedad estable y 6% evolucionaron con respuesta parcial, con un tiempo mediano de respuestas sustentadas de 17,2 meses [

J Clin Oncol 27:*abstr* 4594, 2009]. El MIBG es un compuesto análogo de la norepinefrina captado por células neuroendocrinas vía transportadores de norepinefrina, pudiendo ser asociado a la molécula de **yodo radioactivo I-123** (imágenes) o **I-131** (terapéutico). El uso terapéutica fue inicialmente definido para los neuroblastomas y feocromocitomas, debido a la captación elevada del radiofármaco [*J Nucl Med* 28:308, 1987; *Int J Cancer* 101:210, 2002]. El beneficio también fue mostrado en el control de síntomas relacionados a tumores neuroendocrinos que captan MIBG **I123** , principalmente en los pacientes tratados con dosis superiores a 400 mCi [*Ann Oncol* 11:1437, 2000; *J Clin Oncol* 14:1829, 1996; *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11:1157, 1999; *Cancer* 101:1987, 2004]. Los tumores

neuroendocrinos pancreáticos tratados con esquemas que combinan **doxorubicina** y **estreptozotocina**, con o sin **5-FU**, por 4 a 6 ciclos, producen tasas de respuesta objetiva del orden del 6 a 45% (aunque las tasas de respuesta mayores fueron reportadas cuando eran incluidas en otros parámetros como, por ejemplo, bioquímicos) [*N Engl J Med* 326:519, 1992; *Acta Oncol* 32:203, 1993; *Eur J Cancer* 40:515, 2004; *J Clin Oncol* 22:4762, 2004]. La **dacarbazina** aislada es una opción al tratamiento combinado, ya que mostró una tasa de respuesta del 33% en 42 pacientes tratados, en un estudio conducido por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [*Ann Oncol* 12:1139, 2001], y del 16% en 63 pacientes en un estudio conducido por el *Southwest Oncology Group* (SWOG) [*Cancer* 73:1505, 1994].

Un estudio de fase II evaluó la combinación de **temozolomida**, 150 mg/m²/día, en semanas alternadas con **talidomida**, 50 a 400 mg/día, observándose respuestas objetivas globales en el 25% de los casos (45%, 33% y 7% para tumores pancreáticos, feocromocitomas y carcinoides, respectivamente). Esta es una opción adicional a ser considerada. En ese esquema, recomendamos firmemente el uso de profilaxia para neumocistosis y anticoagulación oral. Otro estudio de fase II, el cual incluyó 17 pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos, evaluó la combinación en primera línea de **capecitabina** con **temozolomida**, observándose respuestas objetivas en 12 pacientes y enfermedad estable en 5 pacientes, en un período de seguimiento de 12 meses sin casos de progresión de la enfermedad [*J Clin*

Oncol 26:*abstr* 4612, 2008]. Varios estudios evalúan la función de la QT con **FOLFOX** o **CAPOX** asociado o no al **bevacizumab** en tumores neuroendocrinos pancreáticos o no pancreáticos, y los resultados se muestran prometedores. En esas series, las tasas de respuestas objetivas variaron entre 20 y 30%, con duración de las respuestas de 5 a 7 meses [*Cancer Chemother Pharmacol* 59:637, 2007 ; *J Clin Oncol* 26:*abstr* 15545, 2008; *J Clin Oncol* 26:*abstr* 15502, 2008; GIASCO:*abstr* 216, 2008; GIASCO: *abstr* 167, 2008]. Las combinaciones de QT con **estreptozotocina** y **doxorubicina** en tumores neuroendocrinos no pancreáticos muestran una tasa menor de éxito y no son rutinariamente recomendadas [*J Clin Oncol* 2:1255, 1984; *Cancer* 60:2891, 1987; *Ann Oncol* 12:S111,

2001]. Un estudio aleatorizado de fases II/III conducido por el ECOG con 249 pacientes portadores de carcinoide, el cual comparó el esquema de **5-FU/ doxorubicina** *versus* **5-FU/ estreptozocina**, mostró una tasa de respuesta igual (16%) entre los grupos, pero el brazo con **5-FU/ estreptozocina** presentó un aumento de la SG (24,3 *versus* 15,7 meses, *P* = 0,02) [*J Clin Oncol* 23:4897, 2005]. Los pacientes que recibieron **DTIC** después de la progresión con QT inicial tuvieron una tasa de respuesta del 8% en la segunda línea [*J Clin Oncol* 23:4897, 2005]. El **interferón-alfa** es un medicamento activo en los tumores neuroendocrinos bien diferenciados no pancreáticos, con respuestas objetivas entre el 8 y 18% de los casos, estabilización de la enfermedad en el 68% de los casos y respuestas

bioquímicas entre 40 a 50%, asociadas a un buen control sintomático. El tratamiento con **interferón-alfa** produce una supervivencia mediana > 80 meses y aproximadamente 70% de supervivencia en 5 años [*Eur J Cancer* 28A:1647, 1992; *Scand J Gastroenterol* 30:789, 1995; *Ann Oncol* 12:S111, 2001]. Un estudio mostró que el **interferón-alfa** puede ser combinado a análogos de somatostatina para el mejor control de los síntomas, con 67% de tasa de inhibición de crecimiento tumoral, 69% de respuesta bioquímica y supervivencia mediana de 68 meses [*Am J Gastroenterol* 94:1381, 1999]. Esa combinación muestra retardar la progresión tumoral [*Cancer Treat Rev* 29:565, 2003]. Un estudio de fase II evaluó la actividad de **5-FU** en dosis bajas con **interferón-alfa** y mostró siete respuestas objetivas en 15

pacientes evaluados con tumor carcinoide [*J Clin Oncol* 13:1486, 1995]. Puede considerarse el uso de **interferón peguilado** debido a su mejor tolerancia [*J Clin Oncol* 20:3841, 2002; *J Interferon Cytokine Res* 26:8, 2006]. Estudios de fase II mostraron respuestas objetivas del orden del 15% con **sunitinib** [*J Clin Oncol* 26:3403, 2008] y **sorafenib** [*J Clin Oncol* 25: *abstr* 4504, 2007]. Un estudio de fase II, el cual incluyó 30 pacientes con carcinoide y 30 con tumores de islotes, evaluó la combinación de **everolimo** (inhibidor de la mTOR), 5 ó 10 mg/día, con **octreótida LAR**, 30 mg IM, mensualmente, mostrando respuestas objetivas en el 22% de los pacientes, con una duración de respuesta aproximada de 60 semanas [*J Clin Oncol* 26:4311, 2008]. Otro estudio de fase II conteniendo dos brazos, que

incluyó 115 pacientes que utilizaron **everolimo**, 10 mg/día, y 45 pacientes que utilizaron **everolimo**, 10 mg/día, en combinación con **octreótida LAR**, mostró supervivencia libre de progresión de 12,9 meses y SG del 90,3% en 15 meses en el brazo que utilizó la combinación [*GIASCO*:*abstr* 122, 2009]. La combinación de **interferón peguilado** y **bevacizumab** en pacientes con tumores carcinoides fue evaluada en un estudio de fase II, el cual incluyó 44 pacientes que fueron inicialmente aleatorizados en dos brazos, el primero con **bevacizumab** aislado y el segundo con **interferón peguilado**. Después de 18 semanas o en el momento de la progresión de la enfermedad (el evento que ocurrió primero), los pacientes siguieron con la combinación de **bevacizumab** e **interferón peguilado**. Ese estudio

muestra que el inicio precoz del **bevacizumab** presenta ventajas en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad, la cual alcanzó 66 semanas [*J Clin Oncol* 26:1316, 2008].

Tumor o carcinoma neuroendocrino poco diferenciado (pequeñas células, grandes células o anaplásico)

Recomendación. Enfermedad localizada: cirugía para resección completa seguida de tratamiento adyuvante basado en **cisplatino**, 25 mg/m² IV, del D1 al D3, y **etopósido**, 100 mg/m² IV, del D1 al D3, repetidos cada 3 semanas, por 4 ciclos o **carboplatino**, AUC 6 IV, en el D1,

paclitaxel, 200 mg/m² IV, en 3 horas, en el D1, y **etopósido**, 50 mg/día, alternando con 100 mg/día VO del D1 al D10, cada 3 semanas, o **cisplatino** , 30 mg/m² IV, en los D1 y D8, e **irinotecán**, 60 mg/m² IV, en 90 min., en los D1 y D8, cada 21 días. Considerar radioterapia (RT) adyuvante para el tratamiento local del primario en los pacientes con enfermedad relativamente limitada, de ser posible. En los pacientes con enfermedad metastásica, recomendamos tratamiento quimioterapéutico sistémico exclusivo por 4 a 6 ciclos, al igual que el utilizado en pacientes con carcinoma de pulmón de células pequeñas.

Nota. Las tasas de respuestas, en tumores neuroendocrinos

indiferenciados, a la combinación de **cisplatino** y **etopósido** varían entre 41 y 69%, siendo por lo general de corta duración, con supervivencia mediana de 19 meses [*Cancer* 68:227, 1991; *Digestion* 62 (*Suppl* 1):73, 2000; *Cancer* 92:1101, 2001]. Los tumores neuroendocrinos indiferenciados de células grandes tienen un pronóstico peor que los de células pequeñas, por ser agresivos y con respuesta menor a la QT. Algunos pacientes con tumores neuroendocrinos de células grandes en estadio precoz aparentemente se benefician con QT adyuvante con **cisplatino**, **etopósido** y **ciclofosfamida**, pero en los estadios más avanzados no de observa ese beneficio en la supervivencia [*Cancer* 92:1108, 2001]. La combinación de **paclitaxel**, **carboplatino** y **etopósido** mostró una respuesta global del 53%

en 78 pacientes evaluados, sin ventaja definitiva sobre la combinación de un agente platinado y **etopósido** [*J Clin Oncol* 24:3548, 2006]. En un estudio retrospectivo pequeño con apenas 14 pacientes, el régimen de **irinotecán** y **cisplatino** administrado por 2 semanas consecutivas, cada 3 semanas, fue bien tolerado, con respuestas completas del 7%, respuestas parciales del 36% y enfermedad estable en el 29% de los casos [*Proc ASCO* 22:*abstr* 1508, 2003]. En tumores neuroendocrinos bien diferenciados, entretanto, ese esquema no mostró actividad antitumoral [*Dig Dis Sci* 51:1033, 2006].

Consejos para el Tratamiento del Dolor en el Paciente con Cáncer

50 . Consejos para el Tratamiento del Dolor en el Paciente con Cáncer

Actualizado el 21/08/09, después de ASCO 2009

Erich T. Fonoff, Carlos E. Altieri, João Valverde Filho, Manuel Jacobsen Teixeira y Rogério Tuma

ETIOLOGIA DEL DOLOR RELACIONADO CON EL CÁNCER

Descripción. El dolor relacionado al cáncer es frecuentemente mixto, abarcando el dolor nociceptivo de carácter inflamatorio, originado por la

infiltración tisular de tumores; dolor neuropático, relacionado a la infiltración directa, compresión o lesión actínica (post radioterapia) de estructuras nerviosas vinculadas a la transmisión de información sensitiva y nociceptiva; síndromes dolorosos paraneoplásicos; y el dolor asociado a factores no relacionados directamente a la enfermedad oncológica, pero que están frecuentemente presentes (por ejemplo, el síndrome doloroso miofacial y la neuropatía postherpética) [*Palliat Med* 18:267, 2004].

Nota. El tratamiento del dolor debe siempre orientarse por el diagnóstico basado en la fisiopatología de los síndromes dolorosos presentes y conjugados en el paciente con cáncer, ya que los agentes farmacológicos y los

procedimientos terapéuticos son dirigidos específicamente a cada uno de ellos. Además de esto, el pronóstico de los síndromes dolorosos difiere entre sí, así como es diferente el resultado esperado para cada tratamiento [*Can J Psychiatry* 53:224, 2008].

DOLOR ÓSEO

Descripción. La inervación del tejido óseo no está restricta al periostio. Considerando la densidad de las terminaciones nerviosas, el periostio es seguido por el hueso esponjoso y después el cortical. Su etiología está relacionada al proceso inflamatorio óseo, a la remodelación/destrucción del tejido por acción de los osteoclastos y a la compresión y sufrimiento de las estructuras neuronales y vasculares del

tejido óseo y del periostio [*J Support Oncol* 3:15, 2005].

Recomendación. El tratamiento farmacológico del dolor óseo se realiza por la asociación de antiinflamatorios no hormonales (AINHs) y de inhibidores selectivos de la COX-2, opioides leves e inhibidores de la reabsorción ósea (bifosfonatos). El procedimiento relacionado a la reducción de la masa tumoral con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) también tiene una importante función en el tratamiento del dolor, inclusive sin pretender la cura. En los casos resistentes al tratamiento farmacológico, se mantiene la recomendación de los procedimientos como la estabilización quirúrgica de las fracturas y la interrupción de las

vías de conducción.

Nota. Recomendamos la **indometacina** como AINH, 25 a 75 mg VO/día, dividida en dos veces; su presentación para uso rectal posibilita una acción más rápida. El **naproxeno**, 500 mg VO, 2 a 3 veces/día, es una buena alternativa para los pacientes con intolerancia gástrica a otros AINHs [*N Engl J Med* 343:1520, 2000]. Al utilizarlos por períodos prolongados, los inhibidores de la COX-2 pueden propiciar la ocurrencia de fenómenos trombóticos; [*N Engl J Med* 357:360, 2007], se debe recordar que la incidencia de esos fenómenos en pacientes con cáncer es aumentada y, por lo tanto, la aplicación de la sustancia, en esos casos, debe ser cuidadosa y por períodos cortos de

tiempo. El **tramadol**, 50 mg a 200 mg VO, dividido en hasta 4 veces/día, es el más recomendado entre los opioides leves [*N Engl J Med* 313:84, 1985]. Entre los bifosfonatos, recomendamos al **zoledronato**, por su forma práctica de aplicación y mayor eficacia (4 mg IV, una vez cada 4 semanas) [*Am J Clin Oncol* 25:10, 2002]. Los casos de dolor óseo localizado deben tratarse con RT convencional antálgica. Los pacientes con dolor óseo intratables tienen indicación de recibir radioisótopos como terapia sistémica [*Bone* 39:35, 2006]. Se recomienda el uso de **estroncio-89** o **samario-153**. La utilización adyuvante de esteroides en dosis bajas es justificada por la existencia de una actividad inflamatoria sensible en los casos de metástasis óseas; con la inhibición y reversión de éstas, se observa principalmente una mejora

sintomática importante en los casos de cáncer de próstata [*J Clin Oncol* 17:1654, 1999].

DOLOR NEUROPÁTICO

Descripción. Las anomalías que afectan las estructuras del sistema nervioso responsables por conducir la sensibilidad dolorosa pueden producir dolor neuropático, inclusive en la ausencia de los factores causantes de los dolores de lesión inicial. Su ocurrencia está relacionada a la sensibilización de estructuras periféricas, como la alteración en la transducción y transmisión de potenciales de acción exacerbados, acompañados de sensibilización neuronal y reorganización sináptica del sistema nervioso central, que pasa a

responder de manera anómala y continuada a los estímulos no nociceptivos [*Neurol Sci* 27:S179, 2006].

El paciente con cáncer puede tener dolor neuropático en la presencia de estímulos de origen inflamatorio o compresivo generados por la infiltración tumoral sobre los receptores del dolor y vías neuronales sensoriales, o por la destrucción de las estructuras del sistema supresor del dolor por infiltración neoplásica, o por la interacción con sustancias neuromoduladoras producidas por el tumor. Frecuentemente, el paciente con cáncer presenta también síndromes neuropáticos relacionados a la infección por el virus *Varicela zóster*, que, por suerte, causa neuralgia postherpética

solamente en la menor parte de los pacientes [*N Engl J Med* 335:32, 1996]. Esa neuropatía es más común en la región torácica, sin embargo, puede invadir las raíces trigeminales (rostro o región ocular), cervicales o lumbosacras. Las personas que sufren de dolor neuropático se quejan de dolor continuo y mal delimitado por quemazón, en un determinado segmento del cuerpo, así como de paroxismos de dolor intenso en choque. La calificación del dolor neuropático es fundamental en la elección de los medicamentos que serán utilizados para su control por ejemplo, los pacientes con gran número de paroxismos de choque se benefician al ser sometidos a dosis altas de anticonvulsivantes, mientras que aquellos con predominio de dolor continuo por quemazón responden

mejor a los antidepresivos tricíclicos.

Recomendación. El tratamiento farmacológico del dolor neuropático del cáncer se realiza en base a la asociación de antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, neurolépticos y bajas dosis de esteroides. Los antidepresivos tricíclicos son estimulantes del sistema supresor del dolor por su acción serotoninérgica; recomendamos el uso de **amitriptilina** (25 a 75 mg VO/día, en una única dosis), pudiendo también utilizarse **imipramina**, **nortriptilina** y **maprotilina**, en las mismas dosis que la **amitriptilina**. Los antiepilépticos son útiles en el control del dolor neuropático paroxístico en choque, del tipo neurálgico; son

recomendadas la **carbamazepina** (dosis de 300 a 1,200 mg VO/día), **fenitoína** (dosis de 150 a 300 mg VO/día), **gabapentina** (dosis de 300 mg VO/día, aumentando para 1,800 mg VO/día), **pregabalina** (150 a 600 mg VO/día) y **lamotrigina** (dosis de 25 mg VO/día, aumentando hasta 200 mg VO/día), todas divididas en tres dosis. La **clorpromazina**, cuya presentación en gotas orales permite pequeños ajustes de dosis, es el neuroléptico más utilizado como adyuvante en el tratamiento del dolor neuropático; la somnolencia es su efecto colateral más común. La dosis recomendada es de tres gotas VO 4 veces/día, aumentando hasta 15 gotas 4 veces/día, de acuerdo a la tolerancia del paciente. Las dosis pequeñas a moderadas de **prednisona** (20 a 60 mg VO/día, en

única dosis), especialmente en los casos de dolor neuropático con un componente inflamatorio importante, pueden ser útiles como adyuvantes en el control de los casos de dolor oncológico refractario.

Nota. Inclusive en dosis bajas, los antidepresivos tricíclicos generan constipación intestinal y retención urinaria, debiendo, por lo tanto, utilizarse cuidadosamente en adultos mayores. Su efecto terapéutico ocurre después de 7 a 15 días luego del inicio del tratamiento, mientras que los efectos colaterales son más precoces; por lo tanto, debe orientarse al paciente acerca de las posibles reacciones para evitar la no adhesión al tratamiento. En los pacientes que no toleran **amitriptilina**, recomendamos

maprotilina [*Pharmacol Biochem Behav* 59:331, 1998], cuya acción y efectos colaterales son más leves. Entre los antidepresivos no tricíclicos, apenas la **duloxetina** [*CNS Drugs* 22:455, 2008] y la **venlafaxina** [*J Palliat Med* 12:476, 2009] tienen un efecto analgésico sobre el dolor neuropático [*Neurology* 60:1284, 2003; *N Engl J Med* 352:1373, 2005]. La dosis recomendada de **duloxetina** es de 30 a 120 mg VO/día, en única dosis; la **venlafaxina** debe utilizarse en dosis de 37,5 a 225 mg VO/día, en única dosis; la **desvenlafaxina** debe utilizarse desde 50 a 200 mg VO/día. Recomendamos la utilización de **duloxetina** y **venlafaxina** en pacientes con mala tolerancia o contraindicaciones importantes a los antidepresivos tricíclicos. La **duloxetina**, en especial, tiene una indicación más precisa para

los pacientes con síndrome doloroso miofascial asociado al dolor neuropático [*Cochrane Database Syst Rev* 4:CDOO7115, 2009]. Contrariamente a los antidepresivos, los anticonvulsivos presentan su efecto terapéutico observado inmediatamente luego del inicio del tratamiento, y su uso viene creciendo en los últimos años, ya sea debido al mejor conocimiento de su forma de actuación en la fisiopatología del dolor, o por la disminución en el costo del tratamiento. Destacamos cuatro medicamentos: **gabapentina**, **lamotrigina**, **pregabalina** y **topiramato**. La **gabapentina** es el medicamento más utilizado y tiene su indicación en el control del dolor neuropático en quemazón. Debe iniciarse en dosis bajas, 300 mg/día, aumentándose progresivamente hasta 1,800 mg/día, dividida en tres dosis. Los

efectos colaterales más comunes son la somnolencia, vértigo y dificultad de concentración, especialmente con el uso de dosis mayores [*Rev Med Brux* 25:429, 2004]. El **topiramato** puede utilizarse como coadyuvante en el control del dolor neuropático, tanto en los casos de dolor en quemazón como en los de dolores paroxísticos en choque. La dosis inicial es de 25 mg/día y puede aumentarse a 150 mg/día, dividida en tres dosis. El efecto colateral más común es la inapetencia; algunos pacientes desarrollaron depresión moderada durante el tratamiento y, en casos raros, existe la necesidad de suspensión del medicamento [*Neurology* 64:21, 2005]. La **lamotrigina** puede utilizarse como adyuvante en el tratamiento del dolor neuropático y, a pesar de su buena tolerancia, su eficacia sobre el control

del dolor es inferior a la observada con el uso de otros antiepilépticos [*Neurology* 59:14, 2002]. La **pregabalina** ha sido utilizada recientemente en los pacientes con dolor neuropático y síndrome doloroso miofascial asociado, situación común en los portadores de cáncer [*Pain Pract* 5:95, 2005; *CNS Drugs* 22:27, 2008; *Drugs* 67:1265, 2007]. Esos medicamentos deben utilizarse con cautela en pacientes leucopénicos y hepatópatas. En los casos de intolerancia, como alternativa a esos anticonvulsivantes, puede utilizarse el **clonazepan**, 0,5 a 6 mg VO/día, dividido en tres dosis. Los esteroides actúan sobre el dolor neuropático por medio de su acción antiinflamatoria, estabilizando la membrana de las neuronas híperexcitadas de las vías neuronales infiltradas por el tumor [*Am*

J Hosp Palliat Care 18:343, 2001]. La combinación de **morfina** con **gabapentina** es superior al uso de cada medicamento aislado en el manejo del dolor neuropático [*N Engl J Med* 352:1324, 2005].

DOLOR VISCERAL

Descripción. Resulta de la activación de los nociceptores por la infiltración, compresión o distensión de las vísceras pélvicas torácicas o abdominales. El dolor está mal localizado, descrito como profundo y opresivo; cuando es agudo, frecuentemente está asociado a disfunción neurovegetativa, con reacciones como náuseas y vómitos. Las vísceras poseen una inervación confluyente con territorios cutáneos y grupos musculares específicos, los

cuales originan, además de la incomodidad visceral, el dolor referido a los territorios relacionados que no raramente son distantes topográficamente del sitio de afección primaria. El dolor visceral es frecuentemente acompañado por afecciones miofasciales, las cuales, cuando son tratadas en paralelo, proporcionan un mejor resultado terapéutico [*Curr Opin Support Palliat Care* 2:116, 2008].

Recomendación. Recomendamos la utilización de AINHs asociados a opioides. Por ejemplo, **indometacina**, 25 a 100 mg VO/día, o VR/día en dos dosis, con un medicamento opioide a elección, conforme a la intensidad de los síntomas. La elección del opioide adecuado debe realizarse a partir de

la evaluación de la intensidad del dolor, tolerancia y vulnerabilidad del paciente a sus efectos colaterales más comunes (somnolencia, constipación intestinal, náuseas y vómitos). Entre los opiodes leves, recomendamos **tramadol**, 50 a 200 mg VO, de 1 a 4 veces/día; su buena tolerancia gastrointestinal es útil, especialmente en pacientes hepatópatas, frecuentemente con muchas náuseas por la utilización de ese tipo de medicamento. La equivalencia de la presentación VO, en relación a la IM e IV, es de 2:1. Entre los opioides leves, el uso de la combinación de **codeína** y **paracetamol/acetaminofén** es muy común en la práctica médica; recordamos la necesidad de limitar la dosis diaria de esos medicamentos, debido a la acción tóxica acumulativa

que el **acetaminofén** puede ejercer cuando es consumido en grandes cantidades (10 a 12 g/día o más). En los pacientes con dolor visceral más intenso, se recomiendan los opioides de mayor potencia de los cuales destacamos la **morfina** y **fentanil**. La **morfina** en su presentación VO puede utilizarse en dosis de 10, 30, 60 ó 100 mg, de acuerdo a la necesidad y tolerancia del paciente. En los casos de dolor intenso, se recomienda la presentación inyectable SC en dosis de 5 a 10 mg por aplicación. El **fentanil** en su presentación transdérmica está recomendado para aquellos que sufren un dolor intenso y presentan intolerancia a otros opioides potentes, ya sea por excesiva somnolencia, intolerancia gástrica, constipación o alergia. Las dosis disponibles del

fentanil transdérmico son de 12,5, 25, 50, 75 y 100 mcg/h, en forma de adhesivos, y deben ser reemplazados cada 48 a 72 horas.

Nota. El tratamiento medicamentoso del dolor visceral es realizado asociándose AINHs y opioides. Éstos pueden combinarse a adyuvantes como antidepresivos y neurolépticos en los casos de neuropatía asociada [*Crit Care Clin* 6:393, 1990]. Por su practicidad, la **oxicodona** de liberación lenta está siendo cada vez más utilizada en el control del dolor oncológico; [*Curr Opin Anaesthesiol* 22:459, 2009]; siendo más potente que el **tramadol** (opioide leve) [*Anaest Intensive Care* 28:363, 2000] y mejor tolerada que la **morfina**, y tiene una presentación VO. Recomendamos su uso para el control del dolor

moderado, especialmente en aquellos pacientes intolerantes a los opioides más potentes. La dosis inicial es de 10 mg VO de 12/12 h. El uso en nefrópatas debe ser cuidadoso. La **metadona**, también disponible en una presentación VO, puede ser la alternativa al uso de la **oxicodona**, causando, sin embargo, más somnolencia que la primera [*Cancer Nov* 18. *Epub ahead of print*, 2009].

Consejo. El **fentanil** transdérmico debe utilizarse con cuidado en los pacientes con fiebre, dado que, en esa condición, puede existir un aumento de su absorción. Además, en caso de intolerancia a los narcóticos, el **fentanil** puede producir vómitos por períodos prolongados por permanecer impregnado en la piel hasta 12 horas

después de retirar el adhesivo.

OPIOIDES

El tratamiento con opioides puede promover alivio adecuado en más del 3/4 de los pacientes con cáncer, justificando su uso como medicamento de primera línea en los pacientes con dolor moderado a intenso [*Pain Pract* 9:468, 2009]. Muchos de los pacientes que presentan dolores leves responden bien cuando se les somete a medicamentos no opioides. A pesar que regularmente se utiliza la vía oral, pueden necesitarse otras vías por diversas razones, como la disfagia y alteraciones gastrointestinales. Pueden utilizarse otras modalidades de administración de opioides, como el **fentanil** transdérmico o infusión IV

continua, subcutánea y espinal [*Drugs* 68:1711, 2008]. Las dosis iniciales de **morfina** varían de acuerdo a la intensidad del dolor, exposición previa a un opioide y condiciones clínicas del paciente. En los usuarios con experiencia limitada a los opioides, la dosis inicial generalmente es equivalente entre 5 y 10 mg de **morfina** parenteral cada 4 horas. Basado en la experiencia clínica, la dosis para rescate varía entre 5 a 15% de la dosis diaria total de **morfina**, o 50% de la dosis de la aplicación en los intervalos. El intervalo mínimo entre las dosis de rescate con una dosis oral es de 1h 30 min. a 2 h; ese período permite que el efecto máximo se obtenga antes de la próxima administración. El intervalo mínimo con la infusión IV puede variar, aproximadamente, entre 10 y 15

minutos. No existen dosis máximas o mínimas. En la ausencia del control del dolor, las dosis son escalonadas hasta el alivio de ésta o la presencia de efectos colaterales. El incremento de las dosis normalmente es el total de las dosis de rescate consumidas en 24 h, o del 30 al 50% de la dosis diaria (algunas veces más alta para los dolores intensos). Se debe prestar atención a los aumentos mayores del 50% de la dosis diaria, debido a que los efectos colaterales son más frecuentes y más intensos. Las informaciones sobre la potencia relativa deben considerarse como relativas. Ellas son útiles como dosis de inicio del tratamiento, sin embargo, pueden no representar la dosis ideal. Cuando existe el cambio de un opioide por otro, la dosis del nuevo medicamento generalmente se reduce entre el 30 al

50%, y mayor (superior al 90%) cuando el medicamento es **metadona** [*CNS Drugs* 1998:99, 1998]. Algunos pacientes no responden bien a los opioides. Para ellos, deben considerarse otras estrategias, entre ellas las medidas farmacológicas y no farmacológicas (bloqueos de nervios y procedimientos quirúrgicos). La **oxicodona** es un opioide semisintético con alta biodisponibilidad oral parenteral, dos veces mayor que la propia **morfina**. Como otros opiodes, no existe una dosis límite de uso recomendada, o sea, su utilización debe ser limitada por el efecto analgésico y los eventuales efectos colaterales que sean incompatibles con su utilización. La equivalencia de las dosis de **oxicodona** con **morfina** es de 3:4 a 1:2. Su tolerancia es mejor que la de la **morfina**, excepto para la xerostomía y

constipación. [*Pain Practice* 8:287, 2008].

Tabla de Conversión de Opioides [Pain 64:527, 1996]

Medicamento	VO (mg)	Parenteral (mg)	Vida media (h)	Tiempo de acción (h)
Morfina	30	10	2 a 3	2 a 4
Codeína	200	130	2 a 3	3 a 6
Tramadol	150	75	5 a 7	6
Metadona	20	10	15	4 a 6
Oxicodona	10 a 15	-	7 a 8	8 a 12

Tabla de Equivalencia de Opioides de Acción Prolongada

Medicamento	Dosis	Tiempo de Acción (h)
Morfina	30 mg	8 a 12
Oxicodona	20 mg	8 a 12
Fentanil Transdérmico	25 mcg/h	48 a 72

Consejo. Los estudios para determinar las dosis analgésicas de opioides utilizan **morfina** IM como parámetro de comparación. Las vías IV e IM son consideradas equivalentes, sin embargo, la vía IV es considerada de elección en la práctica clínica. A pesar que la relación VO/IM de **morfina** es de 6:1 en los estudios con dosis simples, otras observaciones encuentran

relaciones de 2 a 3:1 con dosis repetidas. **Fentanil** (transdérmico o IV) 25 mcg/h ~ 1 mg/h **morfina** IV.

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Consideraciones generales

Las indicaciones de procedimientos quirúrgicos para el control del dolor son menos frecuentes. Esto se debe al desarrollo de medicamentos más selectivos y con mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Sin embargo, la supervivencia aumentó sensiblemente con el tratamiento oncológico, exigiendo más de los procedimientos paliativos y el control del dolor. Por lo tanto, los pacientes que

dejan de presentar beneficio con los agentes farmacológicos o que no toleran los efectos colaterales, también pueden tener alivio del dolor con procedimientos quirúrgicos. [*Mayo Clin Proc* 69:473, 1994; *Anesth Analg* 80:290, 1995]. El examen neurológico pormenorizado es fundamental para definir la correcta topografía del dolor y posible comprometimiento del sistema nervioso central o periférico, visceral o somático, y también la selección adecuada del procedimiento neuroquirúrgico funcional para el tratamiento del dolor. Las modalidades van desde la ablación o bloqueo de puntos específicos de las vías del dolor a los implantes de sistemas de infusión intratecal de medicamentos o de neuroestimuladores que modulan la actividad neuronal sensitiva, eliminado el dolor. El tratamiento del dolor de

origen neuropático puede realizarse por medio de métodos neuroquirúrgicos, dependiendo de la complejidad y de la etiología del cuadro álgico. En el paciente con cáncer, la recomendación para los procedimientos más invasivos destinados al control adecuado del dolor no debe postergarse, ya que la obtención del control ideal de las algias complejas causa una mejora significativa en la calidad de vida, especialmente en aquellos pacientes que presentan enfermedad avanzada y pronóstico oncológico reservado. La elección de la técnica neuroquirúrgica a utilizarse debe ser realizada a partir del conocimiento de la fisiopatología y de la topografía de las estructuras neuronales comprometidas con el dolor; por ejemplo, los casos de dolor visceral por infiltración neoplásica del plexo celíaco; poseen un abordaje diferente

de aquellos en los que el dolor se origina por una causa predominantemente ósea o está relacionado a la afección de nervios periféricos.

Cordotomía Anterolateral

Los pacientes que presentan dolor en el cuadrante inferolateral del cuerpo, como el tórax, la pared abdominal del flanco, región lumbar y miembros inferiores unilaterales, por lo general responden bien a la cordotomía cervical percutánea por radiofrecuencia [*J Neurosurg* 80:975, 1994]. Cuando el miembro superior está afectado por el dolor, juntamente con el tórax, puede utilizarse también la cordotomía cervical con pequeñas alteraciones técnicas en el procedimiento. Esa

intervención se realiza con anestesia local, debido a que es necesaria la colaboración del paciente. De ese modo, se realiza un mapa fisiológico intraoperatorio, lo que convierte al método en más selectivo y seguro. La analgesia proporcionada por la cordotomía es completa, ya que el paciente pasa a dejar de sentir dolor en aquel territorio, es decir, en el hemicuerpo contralateral a la lesión y por debajo del nivel establecido como objetivo del procedimiento. Luego de la cordotomía percutánea, el paciente siempre presenta hipoestesia térmica y dolorosa contralateral a la lesión, síndrome de *Claude Bernard-Horner* e incoordinación ipsilateral al deambular en los primeros días. Cuando los procedimientos bilaterales son necesarios, pueden ocurrir complicaciones indeseables, como

alteraciones esfinterianas, paresia temporal del miembro inferior y, raramente, alteraciones respiratorias en 1 al 3% de los pacientes [*J Clin Oncol* 13:1509, 1995].

Neurólisis Celíaca

La invasión de las vísceras tanto abdominales como retroperitoneales, sin inclusión de territorios somáticos, indica procedimientos neurolíticos de plexos simpáticos [*Endoscopy* 41:593, 2009]. El procedimiento es rápido y se realiza bajo anestesia general. El alivio del dolor, en general, es referido inmediatamente luego de la neurólisis. La hipotensión y la aceleración del ritmo intestinal son comunes, pudiendo ocurrir también derrame pleural asintomático. En los casos en que

exista concomitancia del dolor en dos territorios (visceral y somático), pueden ser necesarias la cordotomía y lisis del plexo simpático [*JAMA* 291:1092, 2004]. En esos casos, una opción es el implante de sistemas de infusión de medicamentos. Los pacientes con intolerancia a los opioides continúan siendo candidatos al uso de implantes, debido a que las dosis utilizadas son menores, pudiendo ser asociadas a otros medicamentos en la misma solución, como los anestésicos locales y **baclofeno** [*Acta Neurochir Suppl* 87:37, 2003].

Procedimientos Encefálicos

Cuando el dolor está limitado al miembro superior, cuello y rostro, los procedimientos encefálicos son los más

recomendados. La talamomesencefalotomía proporciona el control del dolor en amplios segmentos del cuerpo y puede utilizarse en dolores predominantemente unilaterales. Utilizamos el método estereotáxico, provocando una lesión por radiofrecuencia en sitios específicos del tálamo y del mesencéfalo. Además de la analgesia potente, ese procedimiento no causa hipoestesia de ninguna modalidad. La cingulotomía también puede utilizarse en el tratamiento del dolor oncológico, en general realizada bilateralmente y proporcionando el control de dolores generalizados de difícil manejo clínico [*J Neurosurg* 75:747, 1991; *Neurosurgery* 46:6, 2000].

Mielotomía Extraleminiscal

Los dolores pélvicos y viscerales presentan una buena respuesta a la mielotomía extraleminiscal, ya que las fibras de la sensibilidad visceral son neutralizadas, impidiendo que el dolor tanto neuropático como nociceptivo se perciba sin que existan otros déficits sensitivos [*Neurosurg Focus* 2:5, 1997].

Adenólisis de Hipófisis

Este procedimiento se utiliza en el tratamiento de dolores por metástasis óseas generalizadas, en general por cáncer de mama o próstata. El paciente deja la sala quirúrgica sin dolor, y la duración de la analgesia es prolongada [*Anesth Analg* 56:414, 1977].

Infusión de medicamentos en

el espacio cefalorraquídeo (intratecal)

El implante del sistema de infusión intratecal de medicamentos, en general, es una alternativa a los procedimientos ablativos. Inicialmente, se promueve un examen con medicación peridural de infusión continua o intermitente con las mismas medicaciones que son utilizadas en el sistema implantado. Actualmente, los sistemas disponibles proporcionan autonomía entre 30 y 60 días, pero pueden alcanzar hasta los 180 días, de acuerdo a las necesidades del paciente. La dosis de la medicación se controla por medio del flujo de infusión y su concentración. Los sistemas de infusión continua son más frecuentemente utilizados, ya que son más simples y

económicos. Pueden utilizarse diversos medicamentos disponibles en el mercado nacional, como la **morfina** y sus derivados, anestésicos (**bupivacaína**) locales en baja concentración, **clonidina** [*J Pain Symptom Manage* 28:599, 2004] y medicamentos GABAérgicos, como **baclofeno** [*Neurosurg Clin N Am* 14:381, 2003]. La **ziconotida** fue recientemente incluida al arsenal farmacológico de la administración intratecal para el tratamiento del dolor y está indicada para las neuropatías resistentes a otros medicamentos intratecales. La misma debe utilizarse con los sistemas de infusión electrónicos, debido a que la titulación de las dosis debe ser extremadamente fina. El mecanismo de acción corresponde al bloqueo de los receptores de los canales de calcio en

las neuronas del cuerno posterior de la médula espinal, relacionados a la transducción y mantenimiento del dolor crónico [*Expert Rev Neurother* 6:1423, 2006; *Curr Med Res Opin* 25:2007, 2009].

Directrices para el Rastreo y Detección Precoz del Cáncer

51 . Directrices para el Rastreo y Detección Precoz del Cáncer

Actualizado el 22/08/09, después de ASCO 2009

Bernardo Garicochea y Antonio C. Buzaid

MAMA

Recomendación. Mamografía anual para mujeres mayores de 40 años (las mamografías periódicas en mujeres por debajo de ese grupo etáreo son recomendadas en casos individualizados), autoexamen y examen clínico. Se recomienda el uso de moduladores de los receptores de

estrógeno, durante 5 años, para las mujeres con un riesgo alto de cáncer de mama, es decir, con un fuerte antecedente familiar, portadoras de las mutaciones en BRCA1 o BRCA2 o con riesgo de desarrollar de cáncer de mama, en 5 años, superior al 1,67%, calculado por el modelo de Gail.

Nota. El rastreo por mamografías en mujeres entre 50 y 69 años reduce la mortalidad por la enfermedad en aproximadamente el 30% [*J Natl Cancer Inst Monogr* 22:87, 1997]. A pesar de la escasez de estudios aleatorizados, el rastreo regular por mamografías en mujeres mayores de 70 años muestra ser beneficioso y fue recomendado por diversas sociedades médicas de los EUA y de Europa [*The National Cancer Institute's Physician Data Query* (PDQ)

–

http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/cancerdatabase; *Cancer screening: theory and practice.* Nueva York: Marcel Dekker Inc., 1999]. Dependiendo del país, el intervalo ideal entre las mamografías para el rastreo aún es desconocido y variable. En el Reino Unido, un estudio prospectivo aleatorizó mujeres entre 50 y 62 años para efectuar mamografías cada 3 años o anualmente. El grupo de mamografías anuales presentó un aumento en el diagnóstico de tumores de tamaño menor, sin embargo, el grado y estado ganglionar de ambos grupos fueron idénticos [*Eur J Cancer* 38:1458, 2002]. En mujeres con riesgo muy elevado de cáncer de mama (portadoras de mutación o con riesgo estimado superior al 20%), el rastreo por resonancia nuclear magnética (RNM)

debe considerarse firmemente por dos razones: a) diversos estudios prospectivos (ninguno aleatorizado) mostró mayor sensibilidad de ese método al compararlo a la mamografía; la RNM en pacientes de riesgo alto detecta aproximadamente el 90% de los tumores inferiores a 2 cm contra el 33% de la mamografía aisladamente y el 48% de la asociación de la mamografía con ecografía (ECO) [*N Engl J Med* 351:427, 2004; *J Clin Oncol* 26:*abstr* 1500, 2008]; b) como esos pacientes iniciaron el rastreo frecuentemente con una edad inferior a 40 años, la exposición al mayor número de exámenes mamográficos puede asociarse al mayor riesgo de cáncer, especialmente en un grupo de individuos con mayor susceptibilidad. Se debe tomar en cuenta que el riesgo de falsos positivos aumenta con la RNM

en comparación con la mamografía. La RNM en individuos fuera del grupo de riesgo elevado muestra un valor predictivo positivo idéntico a la mamografía [*Cancer Res* 69; *abstr* 4007, 2009]. La ECO se utiliza primariamente en la investigación auxiliar de las masas palpables o identificadas en el examen mamográfico. De acuerdo a las recomendaciones del *European Group for Breast Cancer Screening*, aún no fue definida su función en el rastreo poblacional del cáncer de mama [*Eur J Cancer* 34:449, 1998]. No existen estudios conclusivos que muestren que el autoexamen produce un impacto en la tasa de mortalidad [*Ann Intern Med* 137:347, 2002]. La evaluación de los factores de riesgo del cáncer de mama deberá reconsiderarse en los próximos años ya que los factores de riesgo que

se asocian a los tumores con receptor hormonal positivo son distintos de aquellos que se relacionan con los tumores con receptor hormonal negativo. La edad del primer hijo nacido vivo después de los 30 años, aumento de peso superior a 30 kg en la edad adulta y uso de estrógenos o progestágenos fueron fuertemente relacionados al desarrollo de tumores con receptor positivo [*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:45, 2006]. En el estudio aleatorizado del *International Breast Cancer Intervention* (IBIS-I), realizado con 7,152 mujeres de riesgo alto de cáncer de mama, se concluyó que el uso de **tamoxifeno** profiláctico reduce el riesgo de la enfermedad en el 33% [*Lancet* 360:817, 2002]. Existe un aumento del número de episodios trombóticos y de cáncer de endometrio y, por lo tanto, su uso está

contraindicado en mujeres con riesgo elevado de tromboembolia. El uso de otros moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSREs), como el **raloxifeno**, que presentan menor riesgo de cáncer de endometrio, apuntan a un potencial similar al del **tamoxifeno** en la protección contra el cáncer de mama. Los resultados del *Study of Tamoxifen and Raloxifen* (STAR), que comparó ambos medicamentos en mujeres en la postmenopausia, mostró un perfil menos tóxico para el **raloxifeno**, con un menor número de episodios de tromboembolia y catarata, comparado al grupo que recibió **tamoxifeno**. El número de casos de cáncer invasivo no fue estadísticamente diferente en los dos grupos. La habilidad de esos agentes en reducir el riesgo de lesiones no invasivas (carcinoma ductal *in situ* y

carcinoma lobular *in situ*) muestra un perfil más favorable para el **tamoxifeno** [*JAMA* 295:2727, 2006]. El **raloxifeno** debe ser firmemente considerado para las mujeres con riesgo moderado (antecedente de carcinoma lobular *in situ* o riesgo Gail > 1,7) y presencia concomitante de osteoporosis. Para las pacientes con riesgo bajo de tromboembolia o que fueron histerectomizadas, la mejor opción debe ser el **tamoxifeno**. Es importante recordar que los SERMs reducen el desarrollo de tumores con receptor hormonal positivo. No existen estrategias definidas para la prevención de los tumores con receptor hormonal negativo. A pesar de no existir recomendaciones específicas para las pacientes portadoras del síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (portadoras de mutaciones en BRCA1 y

BRCA2), existen fuertes evidencias que la salpingooforectomía profiláctica es una sólida opción en la prevención del cáncer de mama y ovario. El protocolo de Offitt *et al*. [*N Engl J Med* 346:1609, 2002] mostró una reducción del riesgo de cáncer ginecológico en el 85% y de cáncer de mama en el 68% en el grupo sometido a la salpingooforectomía, en comparación con el que optó por la preservación de los ovarios con un seguimiento vía ECO transvaginal, CA-125 cada 6 meses y detección del cáncer de mama por medio de mamografía anual. Un metaanálsis de diez estudios publicado recientemente reveló que la reducción del riesgo de cáncer de mama y de ovario, en portadoras de BRCA1 ó 2, sometidas a la salpingooforectomia, es constante en todos los estudios (HR=0,47 para cáncer de mama y 0,21 para cáncer de

ovario) [*J Natl Cancer Inst* 101:80, 2009]. Debido a que el beneficio de la prevención depende de la edad en que se realiza el procedimiento, parece razonable recomendarlo alrededor de los 35 años. Los resultados obtenidos con la salpingooforectomía permiten alejar la mastectomía bilateral profiláctica como una opción a ser firmemente considerada en estas pacientes. La realización de la salpingooforectomía no evita que los exámenes de imágenes periódicos sean necesarios. La salpingooforectomía profiláctica no redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral en un estudio de pacientes sin mutación en el BRCA [*Cancer Res* 69;*abstr* 504, 2009]. El examen clínico semestral y la ECO transvaginal anual son obligatorios en todas las portadoras de mutación o en mujeres de riesgo alto familiar

hereditario que no pudieron ser examinadas. El uso de **tamoxifeno** en la prevención del cáncer de mama en las portadoras de mutación produjo, en dos estudios, una reducción del riesgo de la enfermedad en la mama contralateral del 40 al 50% [*J Clin Oncol* 22:2328, 2004; *Int J Cancer* 118:2281, 2006]. El efecto en las mujeres portadoras de mutaciones y que fueron sometidas a salpingooforectomía es menos claro [*Int J Cancer* 118:2281, 2006]. El uso de anticonceptivos orales redujo significativamente el riesgo de cáncer de ovario en las portadoras de mutaciones, pudiendo ser una alternativa interesante para las pacientes que no desean o no pueden ser sometidas a ooforectomía [*Int J Cancer* 121:225, 2007].

Consejo. El *National Cancer Institute* dispone *online* una calculadora de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama, con base en el modelo de Gail. Para calcular el riesgo de una paciente portadora del síndrome hereditario de cáncer de mama, recomendamos las plataformas de cálculo de la web **penn II** – http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2 – o **BOADICEA** – https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd1/v1/bd.cgi.

CÁNCER DEL CUELLO UTERINO

Recomendación. El rastreo del cáncer del cuello uterino (examen colpocitológico - Papanicolaou) debe iniciarse antes de los 21 años. Luego

del inicio del rastreo, el intervalo del examen colpocitológico debe ser anual. Después de los 30 años, las mujeres con tres resultados negativos pueden espaciar los exámenes cada 2 ó 3 años (excepto si son portadoras del HIV o bajo otra forma de inmunosupresión). La vacunación contra el virus HPV para la prevención del cáncer del cuello uterino es recomendable para las niñas entre 11 y 12 años. También son candidatas las mujeres entre 13 y 26 años que no recibieron la vacuna previamente.

Nota. La última revisión de la Fuerza de Tarea de los Servicios de Prevención de los Estados Unidos (USPSTF) que contiene recomendaciones para el rastreo del cáncer cervical fue publicada en 2007. Cabe destacar que

no todas esas recomendaciones son basadas en datos provenientes de estudios clínicos con nivel de evidencia A. Por lo tanto, es importante tener en mente que las siguientes recomendaciones son útiles como auxilio para las decisiones individuales. Puede accederse a la lista de recomendaciones de la USPSTF a través del sitio http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm. El primer examen de rastreo no debe postergarse para después de los 21 años, inclusive en la ausencia de antecedentes de relación sexual previa, hasta porque, en muchos casos, la recolección de esta información puede ser poco precisa. Las mujeres entre 65 y 70 años que presentan por lo menos tres exámenes colpocitológicos negativos en los últimos 10 años pueden optar por

suspender el rastreo. Las evidencias recientes muestran que, en esa población, el rastreo provoca una elevada tasa de exámenes falsos positivos y procedimientos innecesarios para el reducido número de casos detectados [http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm]. La descontinuación de la detección por citología luego de la histerectomía para el tratamiento de la enfermedad benigna sólo debe realizarse después de verificar la ausencia de cérvix mediante inspección o por medio de la reevaluación del diagnóstico quirúrgico. La vacunación para HPV fue liberada en los Estados Unidos en julio de 2006, y las recomendaciones para su uso, publicadas un mes después, pueden encontrarse en el sitio del Centro de Control de Enfermedades (CDC)

[http://www.cdc.gov/vaccines]. La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) aprobó la vacuna cuadrivalente GardasilR en el mismo mes, y las recomendaciones son similares a las del CDC: vacunación de niñas entre 11 y 12 años y de mujeres entre 13 y 26 años que no recibieron la vacuna anteriormente. En este segundo grupo, inclusive las mujeres con vida sexual activa obtienen una reducción del riesgo de cáncer con la vacuna, sin embargo, la mayor protección se obtiene antes del inicio de una actividad sexual regular. La vacunación se realiza en tres dosis, y el efecto protector permanece por lo menos 5 años (el tiempo de protección es probablemente mayor, pero aún no existe un tiempo de seguimiento suficiente). Las personas con antecedentes de lesión intraepitelial

escamosa del cuello uterino (SIL) o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) pueden beneficiarse de la vacuna, ya que la medicación puede neutralizar los subtipos carcinogénicos del HPV que no fueron los causantes de la enfermedad previa.

COLON Y RECTO

Recomendación. Para la población de riesgo básico, se recomienda, de ser posible, el examen colonoscópico a los 50 años. En ausencia de pólipos, ese examen debe repetirse a los 60 años. Ante la imposibilidad de colonoscopías, se recomienda una investigación anual de sangre oculta en las heces (PSO) en tres muestras consecutivas o rectosigmoidoscopía cada 5 años, o, aún, la combinación

de los dos exámenes. Para los casos de riesgo alto, se recomienda el rastreo colonoscópico cada 1 a 3 años, dependiendo del caso, con un examen inicial a los 50 años. Para los pacientes portadores de síndromes hereditarios, la detección sugerida es anual, con el primer examen a realizarse 5 años antes de la edad en que el primer caso del cáncer colorrectal fue detectado en la familia.

Nota. El rastreo del cáncer colorrectal reduce la mortalidad por la enfermedad de forma significativa. Los únicos exámenes evaluados por los estudios aleatorizados y que mostraron una reducción de la incidencia de cáncer y de la mortalidad por la enfermedad fueron el examen de PSO y

la rectosigmoidoscopía [*N Engl J Med* 332:861, 1995]. La colonoscopía fue evaluada hasta el momento por cuatro estudios observacionales. El examen de PSO debe realizarse por triplicado, siendo esa la llave para su éxito. El hallazgo de sangre oculta en cualquiera de las muestras ya configura un examen positivo, y la posibilidad de encontrar un adenoma o cáncer, en ese caso, varía del 17 al 46% [*Ann Intern Med* 126:811, 1997]. La reducción del riesgo de muerte por cáncer colorrectal es del 15 al 33%, dependiendo de si el examen se realiza cada año o cada 2 años [*Eur J Gastroenterol Hepatol* 10:199, 1998]. Como desventajas, la PSO tiene una baja especificidad, más allá de exigir la continuidad de la investigación con rectosigmoidoscopía o colonoscopía en los casos positivos. A pesar de esas desventajas, el método

reduce la mortalidad por cáncer colorrectal, debiendo considerarse en las situaciones en que los exámenes endoscópicos son inviables. La rectosigmoidoscopía flexible, ejecutada cada 5 años, fue capaz de reducir en el 24% la incidencia de cáncer colorrectal en una gran serie estudiada en Seattle [*J Natl Cancer Inst* 95:622, 2003]. El estudio clásico de Selby *et al*. [*N Engl J Med* 326:653, 1992] mostró una reducción de hasta un 60% en la mortalidad por cáncer colorrectal en los individuos mayores de 55 años. La mortalidad se redujo al 70% al tratarse de un cáncer que se presentó en un área detectable por el rectosigmoidoscopio. Basado en esos datos, la USPSTF recomienda por lo menos una rectosigmoidoscopía flexible en todos los individuos mayores de 50 años, asociada o no a la PSO [*J Natl*

Cancer Inst 91:399, 1999]. La rectosigmoidoscopía aún no es capaz de detectar aproximadamente el 50% de los tumores que se originan distalmente al límite del abordaje del equipo. Dicho problema puede ser parcialmente resuelto complementándolo con la colonoscopía en todos los casos en que se detecte cualquier adenoma a través de la rectosigmoidoscopía. Esta estrategia permite la identificación del 70% de todos los casos de cáncer en cualquier sitio del intestino grueso [*N Engl J Med* 346:40, 2002]. El rastreo combinado al PSO con rectosigmoidoscopía fue analizado en cinco estudios que evaluaron la mortalidad o la incidencia de pólipos o cáncer. Los resultados no son concordantes, variando entre ningún beneficio y beneficios marginales [*JAMA* 289:1288, 2003].

Debido a que la colonoscopía consigue evaluar toda la extensión del intestino grueso, es probable que ese procedimiento sea aún más eficiente que la rectosigmoidoscopía en el rastreo y prevención del cáncer. Los estudios de caso-control y de modelos matemáticos muestra, de hecho, que la colonoscopía es más sensible que la rectosigmoidoscopía en la detección del cáncer [*N Engl J Med* 343:1204, 2000]. El *US National Polyp Study*, que no es un estudio diseñado para evaluar directamente el rastreo, observó una reducción del 76 al 90% en la incidencia de cáncer en los individuos sometidos a la colonoscopía, en comparación con los controles históricos. Todos los casos de cáncer detectados en ese estudio fueron de estadios I o II [*N Engl J Med* 329:1977, 1993]. Por lo tanto, ese método fue rutinariamente indicado

para el rastreo por el *Gastrointestinal Consortium* [*Gastroenterology* 112:594, 1997] y por el *American College of Gastroenterology* [*Am J Gastroenterol* 95:868, 2000], especialmente en los casos de riesgo alto para la enfermedad, a pesar de que aún no fue comprobado por ningún estudio aleatorizado [*Gastroenterology* 112:594, 1997]. El rastreo en individuos menores de 50 años y de riesgo básico es muy controvertido y tal vez muy poco eficiente, ya que sólo el 7% de los casos de cáncer de colon y recto ocurren en ese grupo etáreo [*N Engl J Med* 346:1781, 2002]. En pacientes de riesgo alto (fuerte antecedente familiar de cáncer de colon y recto o enfermedad inflamatoria intestinal), el rastreo está indicado en los individuos menores de 50 años [*JAMA* 289:2492, 2003]. Una estrategia interesante para

aumentar el intervalo de las colonoscopías en los individuos de riesgo es la utilización de medicamentos capaces de retrasar la transformación o progresión de pólipos. Los antiinflamatorios no hormonales reducen el número y tamaño de pólipos en los individuos con riesgo alto de desarrollo de adenomas. El uso de **celecoxib**, 200 mg/día, redujo entre 33 y 51% el riesgo de desarrollar adenomas al compararlo con placebo en dos estudios con un seguimiento de 3 años. En esas dosis, las complicaciones cardiovasculares fueron mínimas [*N Engl J Med* 355:873, 2006; *N Engl J Med* 355:885, 2006]. El seguimiento de esos casos puede determinar si la reducción del número de pólipos se traduce en una reducción del número de nuevos casos de cáncer y si el intervalo entre los exámenes de

colonoscopía es, de hecho, seguro en esa población. Actualmente, no indicamos el uso rutinario de antiinflamatorios para la prevención de adenomas colorrectales.

Consejo. La determinación del antígeno carcinoembriónico (CEA) no está recomendada como método de rastreo debido a que no mostró ningún beneficio como examen de detección precoz del cáncer colorrectal [*Gastroenterology* 112:594, 1997].

PRÓSTATA

Recomendación. Recomendamos que los hombres mayores de 50 años y con expectativa de vida mayor que 10 años realicen un examen por toque rectal y una determinación del

antígeno prostático específico (PSA) anualmente, luego de una discusión cuidadosa con su médico, ya que la decisión de rastreo aún debe considerarse una cuestión individual y no colectiva.

Nota. Dos estudios recientes evaluaron el impacto del seguimiento por PSA y por toque rectal en la mortalidad por cáncer de próstata. El *European Randomized Study for Prostate Cancer* evaluó 162,000 hombres entre 55 y 69 años que fueron divididos en sólo seguimiento clínico o toque rectal bianual y PSA cada 4 años. Los pacientes se sometieron a biopsia cuando el valor del PSA fue superior a 3 ng/mL. Existió una reducción del 20% en la mortalidad del cáncer de próstata en el grupo rastreado, pero la tasa de

sobrediagnósticos también se elevó [*N Engl J Med* 360:1320, 2009]. El estudio *Prostate, Lung Colorectal and Ovarian* (PLCO), promovido por el NIH, evaluó 76,000 hombres divididos en dos grupos: uno que realizó un examen de PSA anual y otro sólo con seguimiento clínico. El nivel de PSA para decidir la biopsia fue de 4 ng/Ml. Ese estudio no observó reducción en la mortalidad por cáncer de próstata entre los dos grupos luego de 10 años de seguimiento. Es posible que la diferencia entre los dos estudios esté en el nivel del PSA elegido para biopsia; además de eso, muchos pacientes en el brazo control realizaron exámenes de PSA durante el período de seguimiento [*N Engl J Med* 360:1310, 2009]. Es importante destacar que los niveles de PSA puedan ser normales en un tercio de los casos de enfermedades malignas localizadas. El valor de corte

ideal del PSA para indicar una biopsia, que fue durante mucho tiempo fijado en 4 ng/mL, está actualmente muy cuestionado. El protocolo *Fox Chase* mostró que la utilización de un valor de corte de 2,5 ng/mL en la población de riesgo alto (negros con antecedente familiar de cáncer de próstata) fue capaz de aumentar en 25% la detección de tumores malignos [*J Clin Oncol* 23: *abstr* 4557, 2005]. El precio por ese aumento en la detección con un valor de corte tan bajo es un aumento en el número de biopsias y el tratamiento de un vasto número de casos en que la enfermedad es indolente y probablemente no influye en la supervivencia del paciente [*J Natl Cancer Inst* 97:1132, 2005]. Por lo tanto, la reducción del valor de corte inferior a 4 ng/mL puede ser justificable en las poblaciones de riesgo alto, no

siendo probablemente útil como examen de rastreo en la población general [*Cancer* 106:1507, 2006]. Tanto o más importante que la determinación aislada del PSA, puede ser la repetición periódica de la medición del PSA y la determinación de la variación entre esas dos medidas. Este intervalo, conocido como velocidad del PSA (PSA *velocity*), mostró resultados alentadores en la diferenciación entre hiperplasia benigna y cáncer, en por lo menos ocho estudios [*Eur Urol* 49:418, 2006]. La mayor casuística rastreada por ese método fue presentada por la Universidad de Duke, en donde más de 11,000 individuos fueron reclutados y seguidos por 17 años. Dicho grupo muestra que el ajuste de la velocidad del PSA al grupo etáreo es más sensible que la medida episódica del PSA [*BJU Int* 99:753, 2007]. El uso de agentes

que previenen el cáncer de próstata fue decepcionante hasta el momento. El estudio SELECT, que evaluó por casi una década el efecto del **selenio** y la **vitamina E** de forma aleatorizada, no mostró beneficio de esa combinación en la reducción de riesgo de la enfermedad. Existió inclusive un discreto aumento en el riesgo de diabetes tipo 2 en el grupo tratado con **selenio** [*JAMA* 301:39, 2009]. El PCPT, patrocinado por el *Southwest Oncology Group* (SWOG), fue el primer estudio de fase III publicado sobre quimioprevención del cáncer de próstata. Ese estudio mostró una reducción del 24,8% en el riesgo relativo de esa neoplasia en los individuos tratados con **finasterida** (5 mg/día), en comparación con el placebo, por un período de 7 años. Los casos detectados con cáncer en el

grupo que recibió **finasterida** son frecuentemente compuestos por tumores con alto puntaje de Gleason, y ese efecto se debe a una mayor eficacia en las biopsias de próstatas cuyo volumen es 25% menor, debido al medicamento. Es decir, los datos del PCPT confirman que la **finasterida** reduce el riesgo del cáncer de próstata en todos los grupos de riesgo sin inducir enfermedad de alto grado [*Cancer Prev Res* 1:174, 2008]. La utilización de **finasterida** en un modelo matemático evita un caso nuevo de cáncer de próstata por cada 13 hombres que reciben el medicamento, una proporción similar de protección a la observada en el infarto de miocardio y estatinas o **aspirina** [*Urology* 71:854, 2008]. Se esperan resultados aún más alentadores para finales del 2009 con la publicación de los datos del estudio

REDUCE, que utiliza el inhibidor 5-alfa redutasa de segunda generación, la **dutasterida** [*Eur Urol* 53:244, 2008].

PIEL

Recomendación. Recomendamos el rastreo de rutina para los individuos de riesgo alto, o sea, aquellos con antecedente familiar o personal de cáncer de piel, evidencia clínica de lesiones previas y exposición excesiva a la luz solar. Los pacientes con antecedente familiar de melanoma o nevus atípico deben derivarse para un dermatólogo especializado en el seguimiento de lesiones pigmentadas, debido al riesgo aumentado de desarrollar melanoma.

Nota. El rastreo para el cáncer de

piel se realiza por historia clínica y por dermatoscopía corporal total realizada bajo luz intensa. La USPSTF recomienda el rastreo de rutina para los individuos de riesgo alto, o sea, con antecedente familiar o personal de cáncer de piel, evidencia clínica de lesiones previas y exposición excesiva a la luz solar. La *American Cancer Society* recomienda el examen completo de piel cada 3 años para las personas con riesgo aumentado [*Am J Prev Med* 14:80, 1998; *Curr Opin Oncol* 11:123, 1999]. Los pacientes con antecedente familiar de melanoma o nevus atípico presentan un riesgo aumentado de desarrollar melanoma y deben ser seguidos de cerca.

PULMÓN

Recomendación. No existe un abordaje estándar. Considerar, luego de una discusión individualizada, el uso de tomografía computarizada (TC) helicoidal de tórax en pacientes de riesgo alto.

Nota. Los análisis interinos de estudios que evaluaron el papel de la TC helicoidal de tórax en fumadores muestran resultados alentadores del *downstaging*. Sin embargo, no existen evidencias definitivas de que cualquier procedimiento de rastreo presente un impacto en la reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón. Un estudio conducido por la Universidad Cornell con más de 30,000 individuos con riesgo elevado de cáncer de pulmón detectó tumores en 1,5% de los casos en una década de seguimiento,

siendo que 85% de esos tumores eran de estadio I. La estimativa de cura de esos pacientes, tratados hasta 30 días después de la detección del tumor, es del 92% [*N Engl J Med* 355:1763, 2006]. Es muy probable que un cambio en la estadificación del diagnóstico repercuta en la mortalidad a largo plazo, sin embargo, ese dato aún no está confirmado. Ese estudio fue severamente criticado debido a importantes conflictos de intereses de sus investigadores. Para evaluar mejor la función de la TC helicoidal en el rastreo del cáncer de pulmón, dos estudios prospectivos están en curso: el proyecto del *National Lung Cancer Screening Trial*, que ya reclutó más de 50,000 pacientes aleatorizados para el rastreo por rayos X o TC helicoidal de baja radiación [*J Natl Cancer Inst* 98:724, 2006], y el proyecto NELSON,

un consorcio belgo-holandés-dinamarqués, que aleatorizó más de 20,000 fumadores y ex-fumadores para el rastreo con TC de baja radiación o ninguna forma de rastreo. Los datos del análisis interino revelan que el 80% de los nódulos malignos detectados en el grupo rastreado eran tumores en estadio I. El valor predictivo positivo fue mejorado en relación al último análisis por medio de la repetición de exámenes (y evaluación del crecimiento del nódulo) o por el análisis del volumen o formato del nódulo [*Radiology* 250:264, 2009]. El análisis definitivo del estudio está previsto para el 2015.

CAVIDAD ORAL

Recomendación. No existen

estudios aleatorizados que muestren el impacto del rastreo por el examen físico en la tasa de mortalidad por cáncer de la cavidad oral. Sin embargo, existen evidencias suficientes que sustentan la inspección de la cavidad oral en los individuos de riesgo (fumadores y alcohólicos) como un método eficiente en la detección precoz de la enfermedad.

Nota. Debido a la facilidad de acceso a los sitios en los que se desarrollan el 90% de los carcinomas escamosos (piso de la boca, región ventrolateral de lengua y paladar blando) y a la presencia frecuente de lesiones premalignas (leucoplasia y lesiones eritroplásicas), el cáncer oral es fácilmente rastreable por simple

inspección [*Cancer* 72:1061, 1993]. Aún no está definido el mejor tratamiento para las lesiones displásicas, con la intención de la prevención primaria del cáncer de la cavidad oral. Nunca se compararon entre sí las diferentes medidas, como la observación vigilante, la resección radical o la terapia con láser. Las lesiones aneuploides y tetraploides presentan tasas próximas al 90% de progresión del cáncer. La cavidad oral de estos pacientes debe rastrearse periódicamente de forma cuidadosa [*N Engl J Med* 350:1405, 2004]. Los estudios con diversos agentes evaluados en la quimioprevención del cáncer de la cavidad oral, que incluyó vitaminas A y E, betacaroteno, antiinflamatorios no hormonales y retinoides, presentaron resultados conflictivos. Los retinoides sintéticos, como la **isotretinoína**,

pueden utilizarse con una dosis de ataque de 1,5 mg/kg/día, por 3 meses, seguido de un mantenimiento con 0,5 mg/kg/día, por 9 meses. Ese esquema, utilizado en un único estudio, mantuvo libres de enfermedad al 92% de los pacientes seguidos *versus* 52% de los individuos en el grupo control (mantenimiento con **betacaroteno**) [*N Engl J Med* 328:15, 1993]. Los familiares de pacientes con cáncer de nasofaringe, dada la importancia del componente familiar observado en esa población, pueden beneficiarse del rastreo regular por examen endoscópico [*J Clin Oncol* 26:*abstr* 1512, 2008; *Fam Cancer* 8:103, 2009].

TESTÍCULO

Recomendación. El rastreo se

realiza por medio del autoexamen o examen clínico. Los pacientes de riesgo alto, como los portadores de criptorquidia, síndrome de Klinefelter y disgenesia gonadal, deben someterse a exámenes anuales. Esos exámenes son recomendados para toda la población, especialmente a partir de la pubertad y hasta los 40 años [*Int J Cancer* 23:598, 1979].

Nota. No existe una directriz estándar. Esas recomendaciones se basan en el hecho de que el pico de incidencia ocurre entre los 20 y 40 años [*Int J Cancer* 23:598, 1979].

OVARIO

Recomendación. Rastreo con ECO transvaginal y CA-125 para

portadoras de mutaciones del BRCA. Esa recomendación también se extiende, por el ICG-HNPCC, para portadoras del síndrome de Lynch, aunque no existan datos del impacto de esa medida en el diagnóstico precoz de esa población.

Nota. El riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutaciones del BRCA es del 12,8% para el BRCA1 y de 6,8% para el BRCA2 en 10 años, o de aproximadamente el 1% anual a partir de los 30 años de edad [*Gynecol Oncol* 96:222, 2005]. El rastreo de 525 mujeres con ECOTV y CA-125 detectó el 60% de los casos de cáncer en estadio I y sólo 20% en estadio III, con menos de 4 años de seguimiento. Se espera que ese impacto sea aún mayor con un seguimiento más prolongado [*J Clin*

Oncol 26:*abstr* 5531, 2008].

Guía de Medicamentos

52 . Guía de Medicamentos

Aina M. F. Colli, William N. William Jr. y Eliana M.R. Lisboa

Las recomendaciones de este capítulo fueron realizadas en base a las siguientes fuentes: prospectos de medicaciones americanos y brasileños; base de datos *Drugdex System, Micromedex Healthcare Series, Thomson Micromedex* (http://www.micromedex.com); Chu, E.; DeVita, V. T. *Physician's Cancer Chemotherapy Drug Manual 2005*. Bonassa, E. M. A.; Santana, T. R. *Enfermagem em Terapêutica*

Oncológica. 3ª ed. 2005. Las informaciones de fuentes adicionales están apropiadamente citadas a lo largo del texto.

ÁCIDO FOLÍNICO (LEUCOVORINA)

Nombres comerciales: Tecnovorín (Zodiac), Legifol CS (Pfizer), Prevax (Biosintética), Folinato de Calcio (Eurofarma), FauldLeuco (Libbs).

Presentación: frasco-ampolla de 50 y 300 mg; comprimidos de 15 mg.

Reconstitución: AD o SF 0,9%, concentración: 10 mg/mL.

Dilución: 250 mL de SF 0,9% o SG 5%.

Tiempo de infusión: 3 min. (*bolus*) o 2 h. No sobrepasar la velocidad de

infusión > 160 mg/min. La **leucovorina** es comúnmente infundida durante 90 a 120 min., en paralelo a la infusión de **irinotecán** u **oxaliplatino** en el tratamiento del cáncer colorrectal. Cuando se la administra en esquemas que contienen **5-fluorouracilo**, infundir **leucovorina** de 30 a 60 min., antes de la **fluoropirimidina**, para permitir el metabolismo intracelular adecuado.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. En los Estados Unidos, el **ácido folínico** (o **leucovorina**) es comercializado en la forma de leucovorina-DL, mientras que en Europa la forma utilizada es la dextroleucovorina (equivalente a la

mitad de la dosis de leucovorina-DL). En Brasil, se pueden encontrar los dos isómeros. Por lo tanto, se debe prestar atención al tipo de formulación usada.

ALENTUZUMAB

Nombre comercial: Campath (Schering).

Presentación: ampolla de 30 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 100 mL.

Tiempo de infusión: 2 h. No administrar en *bolus* o *push*. Puede ser administrada por vía SC.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

Observación. Premedicar con **difenhidramina**, 50 mg IV, y **paracetamol** ,750 mg VO. No exceder la dosis de 30 mg/día o 90 mg/semana, debido al riesgo de toxicidad hematológica. Se recomienda el uso de profilaxis antimicrobiana con **trimetoprim/sulfametoxazol**, 160/800 mg, 3 veces/semana, y **fanciclovir**, 250 mg, 2 veces/día, durante el tratamiento y, por, como mínimo, 2 meses, después del término del tratamiento y CD4 ≥ 200.

ALIZAPRIDA

Nombre comercial: Superan (Sanofi-Aventis).

Presentación: ampolla de 50 mg/2 mL; comprimidos de 50 mg; gotas: 0,57 mg/gota.

Dilución: SF 0,9%, concentración: 1a 2 mg/mL.

Tiempo de infusión: 20 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: necesario, aunque no establecido.

ALOPURINOL

Nombres comerciales: Zyloric (GlaxoSmithKline), Alopurinol (Sandoz), Alopurinol (Bristol-Myers Squibb).

Presentación: comprimidos de 100 y 300 mg.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: ClCr 10 a 20 mL/min.– administrar 200 mg/día; ClCr 3 a 10 mL/min.– administrar 100

mg/día; ClCr < 3 mL/min.– administrar 100 mg en intervalos mayores.

AMIFOSTINA

Nombre comercial: Ethyol (Schering-Plough).

Presentación: frasco-ampolla de 500 mg.

Reconstitución: SF 0,9% 9,7 mL para administración IV, concentración: 50 mg/mL; SF 0,9% 2,5 mL para administrar SC, concentración: 250 mg/mL.

Dilución para administrar IV: SF 0,9%, concentración: 5 a 40 mg/mL.

Tiempo de infusión: 15 min. (dosis de 910 mg/m²) o 5 min. (dosis de 200 mg/m²). Iniciar infusión 30 min. antes de la quimioterapia (QT) o radioterapia

(RT).

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles. Probablemente no es necesario.

Observación. Interrumpir el uso de antihipertensivos 24 h, antes de la infusión. Administrar el medicamento sólo si el paciente presenta un estado volémico adecuado. Medir la presión arterial (PA) antes y cada 5 min., durante la infusión. Suspender infusión en caso de hipotensión, según la siguiente tabla:

PA sistólica de base	< 100	100 a 119	120 a 139	140 a 179	< 179

(mmHg)					
Caída de la PA sistólica durante la infusión (mmHg)	20	25	30	40	50

Reiniciar la infusión 5 min. después de la suspensión si se recupera la PA y si el paciente está asintomático. Si la dosis total programada de **amifostina** no puede ser administrada debido a la hipotensión, reducir la dosis de 910 mg/m² para 740 mg/m² en los ciclos

subsiguientes.

ANASTROZOL

Nombres comerciales: Arimidex (AstraZeneca), Trozolet (Nolver Venezuela), Anastrozol (Eurofarma).

Presentación: comprimidos de 1 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. No existen datos para la disfunción hepática grave.

Ajuste por la función renal: no es necesario en pacientes con disfunción renal leve a moderada. No existen datos para la disfunción renal grave.

APREPITANT

Nombre comercial: Emend (Merck Sharp & Dohme).

Presentación: cápsulas de 80 y 125 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario en disfunción hepática leve a moderada. No existen datos para disfunción hepática grave.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

ASPARAGINASA

Nombres comerciales: Elspar (Merck Sharp & Dohme), L-Asparaginase (Bergamo).

Presentación: frasco-ampolla de 10,000 UI.

Reconstitución: SF 0,9% 2 mL para administración IM, concentración: 5,000

UI/mL; SF 0,9% 5 mL para la administración IV, concentración: 2,000 UI/mL. Evitar agitar el frasco excesivamente.

Dilución para administración IV: SF 0,9% o SG 5% 50 mL, concentración: máximo de 2,000 UI/mL.

Dilución para administración IM: administrar volumen máximo de 2 mL de la solución reconstituida en cada local de aplicación. Si es necesario, aplicar múltiples inyecciones.

Tiempo de infusión: > 30 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no administrar si el ClCr < 60 mL/min.

Observación. Las reacciones de hipersensibilidad (incluyendo choque

anafiláctico) pueden ocurrir en hasta 30% de los pacientes. El medicamento se debe administrar solamente en un ambiente hospitalario, bajo supervisión médica y con acceso rápido a material para reanimación cardiopulmonar. El medicamento puede ser reinfundido después de la reacción de hipersensibilidad, si el médico considera que el beneficio sustituye al riesgo. En esa situación, realizar un protocolo de desensibilización, según lo descrito en el prospecto. Monitorear la función hepática, amilasas, fibrinógeno y pruebas de coagulación durante el tratamiento. En caso de pancreatitis, suspender el medicamento.

ATRA (ÁCIDO ALL-TRANSRETINOICO)

Nombre comercial: Vesanoid (Roche).

Presentación: cápsulas de 10 mg.

Ajuste por la función hepática: BT 3,1 a 5,0 mg/dL o TGO > 180 mg/dL– reducir dosis para 25 mg/m². Interrumpir el uso de ATRA si existe aumento de enzimas hepáticas > 5 veces el límite superior de la normalidad.

Ajuste por la función renal: reducir dosis para 25 mg/m² en la insuficiencia renal.

Observación. No administrar en pacientes que estén recibiendo tetraciclina (riesgo de aumento de presión intracraneana) o vitamina A (riesgo de aumento de toxicidad). El síndrome del ATRA puede ocurrir en hasta 25% de los pacientes durante el

primer mes de tratamiento. Se recomienda iniciar con dexametasona, 10 mg, de 12/12 h, por 3 días, o hasta la mejora de los síntomas al primer signo del síndrome (fiebre inexplicable, aumento de peso, disnea, infiltrado pulmonar, derrame pleural o pericárdico).

AZACITIDINA

Nombre comercial: Vidaza (Bedford).

Presentación: frasco-ampolla de 100 mg.

Reconstitución: para administración IV, AD 10 mL, concentración: 10 mg/mL; para administración SC, AD 4 mL, concentración: 25 mg/mL.

Dilución: para IV, 50 a 100 mL de SF

0,9%; para SC, administrar un volumen máximo de 2 mL de la solución reconstituida en cada local de aplicación.

Tiempo de infusión: 10 a 40 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario. Está contraindicado para pacientes con enfermedad hepática metastásica.

Ajuste por la función renal: si disminuye el nivel de bicarbonato sérico < 20 mEq/mL, reducir la dosis en 50% para el próximo ciclo.

BENDAMUSTINA

Nombre comercial: Treanda (Cephalon).

Presentación: frasco-ampolla de 100 mg.

Reconstitución: Agua para inyección

Dilución: SF 0,9% 500 mL. Concentración: 0,2 a 0,6 mg/mL.

Tiempo de infusión: 30 a 60 min.

Ajuste por la función hepática: no utilizar en pacientes con TGO o TGP > 2,5 veces el LSN o BT > 1,5 veces el LSN.

Ajuste por la función renal: no utilizar en pacientes con ClCr < 40 mL/min.

BEVACIZUMAB

Nombre comercial: Avastin (Genentech y Roche).

Presentación: frasco-ampolla de 100 y 400 mg (25 mg/mL).

Dilución: SF 0,9% 100 mL.

Tiempo de infusión: la primera dosis debe ser infundida durante 90 min. Reducir el tiempo de infusión a 10 min. en las dosis subsiguientes.

Ajuste por la función hepática: no existen estudios clínicos disponibles.

Ajuste por la función renal: no existen estudios clínicos disponibles.

Observación. La perforación gastrointestinal y dehiscencia de herida operatoria pueden ocurrir durante el tratamiento con **bevacizumab**. Se recomienda iniciar el tratamiento con el medicamento solamente 28 días después de la cirugía. De la misma forma, se debe observar un intervalo mínimo de 28 días entre la última administración de **bevacizumab** y la cirugía (recomendación basada en la vida media del medicamento de

aproximadamente 20 días, y en análisis retrospectivo de pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal [*J Clin Oncol* 26:5254, 2008. Los eventos tromboembólicos arteriales pueden presentarse durante el tratamiento, y el medicamento debe suspenderse en esta situación. El **bevacizumab** también está asociado al aumento de riesgo de eventos tromboembólicos venosos [*JAMA* 300:2277, 2008]. El aumento de la PA grados 3 y 4 se observó en 12% de los pacientes y generalmente fue controlado con facilidad con antihipertensivos. La presencia de crisis hipertensiva grave es un criterio para discontinuar en forma permanentemente la administración de **bevacizumab**. Monitorear la proteinuria con cinta urinaria durante el tratamiento, siempre que se presente

síndrome nefrótico. Si es positivo, colectar proteinuria de 24 h, y, si la proteinuria es > 2 g/24 h, suspender temporalmente el medicamento. Reiniciar con **bevacizumab** cuando proteinuria < 2 g/24 h. Suspenderl **bevacizumab** permanentemente en pacientes con síndrome nefrótico.

BICALUTAMIDA

Nombre comercial: Casodex (AstraZeneca).

Presentación: comprimidos de 50 mg.

Ajuste por la función hepática: no está establecido, aunque, se recomiendan pruebas periódicas de función hepática en pacientes con disfunción hepática moderada a grave, ya que la droga es extensamente

metabolizada por el hígado.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

BLEOMICINA

Nombres comerciales: Blenoxane (Bristol-Myers Squibb), Bonar (Biosintética), Tecnomicina (Zodíac).

Presentación: frasco-ampolla de 15 U.

Reconstitución: 1 a 5 mL de AD o SF 0,9% para administración IM o SC; 5 mL de SF 0,9% o AD para administración IV o intrapleural, concentración: 3 U/mL.

Dilución para administración IV: 50 a 100 mL de SF 0,9%.

Dilución para administración intrapleural: cada 60 U en 50 a 100 mL de SF 0,9%.

Tiempo de infusión: mínimo de 10 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: ClCr 10 a 50 mL/min. – administrar 75% de la dosis usual; ClCr < 10 mL/min. – administrar 50% de la dosis usual.

Observación. Durante el tratamiento puede presentarse reacción anafiláctica inmediata o tardía. Durante la infusión, debe estar disponible el material para la reanimación cardiopulmonar. Si se observa fiebre o escalofríos, medicar con **paracetamol** cada 6 h, por 24 h. Suspender el medicamento si la prueba de función pulmonar revela reducción de > 15% en la difusión de monóxido de carbono (el riesgo de toxicidad pulmonar es mayor cuando la dosis

acumulativa > 400 UI). Evitar el uso de FiO2 alta durante la entubación de los pacientes previamente expuestos a la **bleomicina**, con la finalidad de reducir la posible toxicidad pulmonar.

BORTEZOMIB

Nombre comercial: Velcade (Janssen-Cilag).

Presentación: frasco-ampolla de 3,5 mg.

Reconstitución: SF 0,9% 3,5 mL, concentración: 1 mg/mL. El medicamento está listo para el uso intravenoso.

Tiempo de infusión: *bolus* de 3 a 5 seg.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles. Monitorear

los pacientes con comprometimiento hepático.

Ajuste por la función renal: no es necesario. Los estudios incluyeron pacientes con ClCr de hasta 13,8 mL/min.

Observación. Suspender el medicamento después de la toxicidad grado 3 no hematológica y no neurológica y reintroducirlo, después de mejoría, con reducción de la dosis en 25%. En pacientes con neurotoxicidad grado 1 con dolor o grado 2 sin dolor – reducir la dosis a 1 mg/m²; con neurotoxicidad grado 2 con dolor o grado 3 – suspender el medicamento hasta la mejora de los síntomas y reintroducirlo en la dosis de 0,7 mg/m², modificando la posología para 1 vez/semana; con neurotoxicidad grado

4 – suspender definitivamente el medicamento (prospecto médico).

BUSERELINA

Nombre comercial: Suprefact Depot (Sanofi-Aventis).

Presentación: jeringa con implante de 3,3 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles, utilizar con cautela.

BUSULFANO

BUSULFANO INYECTABLE

Nombre comercial: Busulfex (Orphan Medical).

Presentación: ampolla de 60 mg (6 mg/mL).

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración: 0,5 mg/mL.

La cantidad del diluyente debe ser de 10 veces el volumen del Busulex.

Tiempo de infusión: 2 h.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

BUSULFANO ORAL

Nombre comercial: Myleran (Glaxo SmithKline).

Presentación: comprimidos de 2 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. La administración en ayunas reduce la incidencia de náuseas y vómitos.

CAPECITABINA

Nombre comercial: Xeloda (Roche).

Presentación: comprimidos de 150 y 500 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario reducir la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No existen datos para pacientes con insuficiencia hepática grave.

Ajuste por la función renal: ClCr 30 a 50 mL/min. – administrar el 75% de la dosis. ClCr < 30 mL/min. – **capecitabina** está contraindicada. ClCr de 51 a 80 mL/min. – no necesita de ajuste de dosis.

Observación. Administrar 30 min. después de las comidas, ingerir con agua. Monitorear frecuentemente la relación normalizada internacional (RNI) en pacientes que reciben **dicumarínicos** y niveles séricos de **fenitoína** en pacientes que reciben ese anticonvulsivante.

CARBOPLATINO

Nombres comerciales: Paraplatin (Bristol-Myers Squibb), Carboplatino (Asta Medica), Fauldcarbo (Libbs),

Platamine CS (Pfizer), Biocarbo (Biosintética) (Eurofarma), Tecnocarb (Zodíac).

Presentación: frasco-ampolla de 50, 150 y 450 mg.

Reconstitución: cuando no es previamente reconstituido, usar AD o SF 0,9%, concentración: 10 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración: varía de 0,5 mg/mL hasta un máximo de 15 mg/mL.

Tiempo de infusión: 30 min.(AUC 2) a 60 min. (AUC > 2).

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: calculada por la AUC, teniendo como base la depuración de creatinina.

Observación. No es necesaria

hidratación vigorosa antes de la administración; sin embargo, siempre debe ser recomendada hidratación por VO. Cuando se utiliza la combinación **carboplatino**/**paclitaxel**, administrarla después del **paclitaxel** para prevenir la excreción retardada del medicamento y el aumento de toxicidad. Si se presenta reacción de hipersensibilidad, el medicamento puede ser reinfundido siguiendo el protocolo de desensibilización descrito en el capítulo de cáncer de ovario de este Manual.

CARMUSTINA

Nombre comercial: Becenum (Bristol-Myers Squibb).

Presentación: frasco-ampolla de 100 mg.

Reconstitución: 3 mL de etanol

absoluto (diluyente que acompaña al producto) + 27 mL de AD, concentración: 3,33 mg/mL.

Dilución: diluir en 500 mL de SF 0,9% o SG 5% en frascos y equipos exentos de PVC.

Tiempo de infusión: 1 a 2 h.

Ajuste por la función hepática: puede ser necesario, aunque no está establecido.

Ajuste por la función renal: no administrar si ClCr < 60 mL/min.

Observación. Puede presentar toxicidad hematológica tardía. No administrar una nueva dosis antes de 6 semanas del último ciclo.

CETUXIMAB

Nombre comercial: Erbitux (Merck).

Presentación: frasco-ampolla de 100 mg (2 mg/mL).

Dilución: el medicamento es comercializado listo para su uso, concentración final: 2 mg/mL. Utilizar filtro de 0,22µ en la extensión del equipo. Aspirar el volumen de la dosis correspondiente y transferir para un recipiente estéril vacío (bolsas de EVA o de PVC).

Tiempo de infusión: La velocidad máxima de infusión es de 5 mL/min. La primera dosis (400 mg/m²) debe ser infundida en 120 min. Las dosis subsiguientes (250 mg/m²) pueden ser infundidas en 60 min. Si se presentan reacciones de grados 1 ó 2 a la infusión, reducir permanentemente su velocidad en un 50%. Después de la infusión completa, el paciente debe ser

observado por 1 h. La velocidad máxima de infusión no debe exceder 5 mL/min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Puede presentarse una reacción de hipersensibilidad severa en el 3% de los pacientes, generalmente durante la primera infusión. Premedicar siempre con 50 mg de **difenhidramina**. Se debe suspender el medicamento ante la presencia de una reacción de grados 3 ó 4 durante la infusión. Puede presentarse hipomagnesemia severa entre el 10 y 15% de los pacientes (monitorear los electrolitos regularmente durante el tratamiento).

CICLOFOSFAMIDA

Nombre comercial: Genuxal (Baxter Oncology).

Presentación: frasco-ampolla de 200 y 1,000 mg; grageas de 50 mg.

Reconstitución: AD, concentración: 20 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5% 50 a 250 mL.

Tiempo de infusión: 20 a 60 min.

Ajuste por la función hepática: BT > 3,0 a 5,0 mg/dL o TGO > 180 U/L– administrar el 75% de la dosis usual; BT > 5,0 mg/dL – **ciclofosfamida** está contraindicada.

Ajuste por la función renal: ClCr 10 a 50 mL/min. – administrar 75% de la dosis usual; ClCr < 10 mL/min. – administrar 50% de la dosis usual.

CICLOSPORINA

Nombres comerciales: Sandimmun IV y Sandimmun Neoral VO (Novartis), Gengraf (Abbott), Ciclosporina, Sigmasporin y Sigmasporin Microral (Sigma Pharma).

Presentación: ampolla de 50 mg/mL; cápsulas de 10, 25, 50 y 100 mg.

Dilución: diluir cada ampolla con 20-100 mL de SF 0,9% o SG 5%, en frascos exentos de PVC.

Tiempo de infusión: 2 a 6 h.

Ajuste por la función hepática: no está establecido, aunque puede ser necesario.

Ajuste por la función renal: establecer nivel inicial confiable de la creatinina por medio de, por lo menos, dos medidas antes del tratamiento y

controlar la creatinina en intervalos de 2 a 4 semanas; si la creatinina aumenta y permanece elevada arriba de 30% del valor inicial, en más de una medida, reducir la dosis en 25 a 50%. Suspender la medicación si la función renal no retorna al nivel basal después de dos reducciones de dosis.

Observación. Durante el tratamiento puede presentarse hipertensión. Utilizar antihipertensivos usuales para el control de la PA. Evitar diuréticos ahorradores de potasio, ya que la **ciclosporina** puede inducir hipercalemia. Los bloqueadores de canales de calcio son efectivos, aunque pueden interferir con el metabolismo de la **ciclosporina**, necesitando, por lo tanto, de ajuste de dosis.

CIPROTERONA

Nombres comerciales: Androcur (Schering), Androsteron (Bergamo), Bioterona (Biosintética), Cetoteron (Eurofarma).

Presentación: comprimidos de 50 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario en disfunción hepática leve a moderada. No utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Ajuste por la función renal: no es necesario en insuficiencia renal leve a moderada. No utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave.

CISPLATINO

Nombres comerciales: Platiran (Bristol-Myers Squibb), Platistine CS (Pfizer), Platinil (Quiral), Tecnoplatin (Zodíac), Fauldcispla (Libbs).

Presentación: frasco-ampolla de 10, 50 y 100 mg.

Dilución: Utilizar solamente SF 0,9%, concentración: máxima de 1 mg/mL. En nuestro servicio, la dosis de **cisplatino** es diluida en 1,000 mL de SF 0,9%.

Tiempo de infusión: 1 a 2 h. Para las dosis > 60 mg/m², considerar un tiempo de infusión más prolongado.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: ClCr 30 a 60 mL/min. – administrar 50% de la dosis; ClCr < 30 mL/min. – no administrar.

Observación. Hidratar vigorosamente con 1,000 mL de SF antes y, si es posible, después de la administración de **cisplatino**, especialmente con dosis > 60 mg/m². El flujo urinario puede mantenerse por medio de la administración de **manitol** o **furosemida**. Acompañar cuidadosamente a los pacientes con disfunción auditiva y suspender el **cisplatino** si existen dificultades para escuchar una conversación habitual. En los pacientes con índices extremos de masa corporal, calcular la dosis de **cisplatino** en dosis fijas (en vez del cálculo basado en la superficie corporal), según a la siguiente tabla [*J Clin Oncol* 24:1499, 2006]:

		50 mg/m²
80 mg	110 mg	60 mg/m²
95 mg	130 mg	70 mg/m²
110 mg	150 mg	75 mg/m²
120 mg	165 mg	80 mg/m²
125 mg	175 mg	100 mg/m²
155 mg	215 mg	

CITARABINA

Nombres comerciales: Aracytin y Aracytin CS (Pfizer), Citarabina (Bedford), Fauldcita (Libbs).

Presentación: frasco-ampolla de 100, 500 y 1,000 mg.

Reconstitución: cuando no es previamente reconstituida, utilizar

diluyente propio o SF 0,9%, volumen de acuerdo a la recomendación del fabricante para cada presentación. Atención!, para la administración IT no utilizar diluyentes que contengan conservantes (por ejemplo, alcohol bencílico).

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 500 mL, concentración: máximo de 60 mg/mL.

Tiempo de infusión: 15 min. Aumentar a 2 h, o más si la dosis > 1 g/m².

Ajuste por la función hepática: puede ser necesario, aunque no está establecido.

Ajuste por la función renal: no es necesario (ver observación).

Observación. Puede presentarse toxicidad cerebral, principalmente en la presencia de los siguientes factores de

riesgo: edad > 60 años, ClCr < 60 mL/min. y dosis total recibida elevada. Con la intención de reducir ese efecto colateral, se puede: reducir la dosis total de 3 para 2 g/m², utilizar esquemas de dosis única diaria en vez de cada 12 h, acortar el ciclo y ajustar la dosis basada en la creatinina sérica [*J Clin Oncol* 15:833, 1997; *J Clin Oncol* 7:1563, 1989]:

Cr < 1,5 mg/dL	2 a 3 g/m²/dosis
Cr 1,5 a 1,9 mg/dL o aumento de 0,5 a 1,2 mg/dL en relación al basal	1 g/m²/dosis
Cr > 1,9 o aumento > 1,2 mg/dL en relación al basal	0,1 g/m²/día en infusión continua

CLADRIBINA

Nombre comercial: Leustatin (Janssen-Cilag).

Presentación: frasco-ampolla de 10 mg/mL.

Dilución: SF 0,9%, 500 mL. Para infusión continua de 7 días en bomba portátil, se debe utilizar la solución bacteriostática de cloruro de sodio 0,9% (conservante: alcohol bencílico 0,9%) y filtro de 0,22 µ en la extensión del equipo.

Tiempo de infusión: infusión continua durante 24 h.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles; usar con cautela.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles; usar con cautela.

CLODRONATO DISÓDICO

Nombres comerciales: Ostac (Roche), Bonefós (Schering).

Presentación: ampolla de 300 mg; cápsulas de 400 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: probablemente es necesario, aunque no existe recomendación específica.

CLORAMBUCILO

Nombre comercial: Leukeran (GlaxoSmithKline).

Presentación: comprimidos de 2 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Iniciar después del intervalo mínimo de 4 semanas de la última QT o RT debido a la importante toxicidad hematológica. Los leucocitos pueden disminuir hasta 10 días después de la suspensión del medicamento.

CLORPROMAZINA

Nombres comerciales: Amplictil (Sanofi-Aventis), Longactil (Cristália).

Presentación: ampolla de 25 mg/5 mL; comprimidos de 25 y 100 mg; gotas: 1 mg/gota.

Dilución: Debe administrarse por vía IM, aunque haya informaciones en otras literaturas (Micromedex) de que este

medicamento pueda administrarse por otras vías.

Ajuste por la función hepática: evitar el uso en disfunción grave.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

DACARBAZINA

Nombres comerciales: Dacarb (Eurofarma), Detimedac (Opem Pharmaceuticals), Fauldacar (Libbs).

Presentación: frasco-ampolla de 100 y 200 mg.

Reconstitución: 9,9 mL de AD para el frasco de 100 mg y 19,7mL de AD para el frasco de 200 mg, concentración: 10 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 50 a 250 mL, concentración: máximo de 25

mg/mL. Proteger de la luz, usar equipo ámbar.

Tiempo de infusión: 60 a 120 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario, aunque se recomienda el monitoreo en pacientes con disfunción hepática.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles, aunque, tal vez sea necesario.

DACTINOMICINA

Nombre comercial: Cosmegen (Prodome).

Presentación: frasco-ampolla de 0,5 mg.

Reconstitución: 1,1 mL de SF 0,9% o AD, concentración: 0,5 mg (500 mcg/mL). No utilizar diluyentes que

contengan conservantes.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 20 a 100 mL, concentración: máximo de 10 mcg/mL.

Tiempo de infusión: 15 min.

Ajuste por la función hepática: BT > 3 mg/dL – administrar 50% de la dosis usual.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

Observación. Verificar la alteración de coloración; si se presenta, no urilizar.

DASATINIB

Nombre comercial: Sprycel (Bristol-Myers Squibb).

Presentación: Comprimidos de 20,

50 mg.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles para la utilización en pacientes con TGO y/o TGP > 2,5 veces el límite superior de la normalidad o BT > 2 veces el límite superior de la normalidad.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles, probablemente no sea necesario.

DAUNORUBICINA

Nombres comerciales: Daunoblastina (Pfizer), Dauno-Big (Opem Pharmaceuticals).

Presentación: frasco-ampolla de 10 y 20 mg.

Reconstitución: utilizar el diluyente que acompaña al producto o 10 mL de

SF 0,9%, concentración: 2 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 100 mL, concentración: máximo de 5 mg/mL.

Tiempo de infusión: 15 min.

Ajuste por la función hepática: BT 1,2 a 3 mg/dL o TGO 60 a 180 U/L – administrar el 50% de la dosis; BT 3,1 a 5 mg/dL o TGO >180 U/L – administrar 75% de la dosis; BT > 3 o TGO > 180 U/L – administrar 50% de la dosis.

Ajuste por la función renal: creatinina > 3 mg/dL – administrar 50% de la dosis.

DAUNORUBICINA LIPOSOMAL

Nombre comercial: Daunoxome (United Medical).

Presentación: frasco-ampolla de 50

mg.

Dilución: solamente con SG 5%, concentración final: 1 mg/mL.

Tiempo de infusión: 60 min.

Ajuste por la función hepática: BT 1,2 a 3 mg/dL – administrar 75% de la dosis; BT > 3 mg/dL – administrar 50% de la dosis.

Ajuste por la función renal: creatinina > 3 mg/dL – administrar 50% de la dosis.

DECITABINA

Nombre comercial: Dacogen (MGI Pharma).

Presentación: frasco-ampolla de 50 mg.

Reconstitución: AD 10 mL, concentración de 5 mg/mL.

Dilución: SF 0,9%, SG 5% o Ringer lactato (entre 2 y 8ºC), concentración final: 0,1 a 1 mg/mL.

Tiempo de infusión: 3 h.

Ajuste por la función hepática: no administrar si BT está aumentada 2 veces por arriba del límite superior del normal.

Ajuste por la función renal: no administrar si ClCr > 2 mg/mL.

Observación. La solución reconstituida debe ser utilizada hasta 15 min. después de la reconstitución. Si la dilución de la solución reconstituida es realizada con soluciones heladas (2 a 8ºC), el medicamento se mantiene estable hasta 7 h bajo refrigeración.

DEGARELIX

Nombre comercial: Firmagon (Ferring Pharmaceuticals).

Presentación: frasco-ampolla de 120 y 80 mg.

Reconstitución: AD 3 mL (para el frasco de 120 mg – concentración final de 40 mg/mL) y AD 4,2 mL (para el frasco de 80 mg – concentración final de 20 mg/mL). La solución reconstituida está lista para inyección subcutánea.

Ajuste por la función hepática: no es necesario. El medicamento no fue estudiado en pacientes con disfunción hepática severa. En pacientes con disfunción hepática leve a moderada, la exposición al medicamento fue disminuida en 10-18%; por lo tanto, se recomienda monitoreo de la testosterona sérica mensualmente hasta que los niveles de castración sean alcanzados. Después de ese

período, se recomienda monitorear la testosterona cada 2 meses.

Ajuste por la función renal: utilizar con cautela en pacientes con ClCr < 50 mL/min.

Observación. La solución reconstituida debe utilizarse dentro de 15 min. después de la reconstitución. Si la dilución de la solución reconstituida se realiza con soluciones heladas (2 a 8ºC), el medicamento permanece estable hasta 7 h bajo refrigeración.

DEXAMETASONA

Nombres comerciales: Decadron (Aché), Dexametasona (Sanval), Neodex (Neo Química).

Presentación: comprimidos de 0,5,

0,75 y 4 mg; frasco-ampolla de 2 mg/mL (ampolla de 1 mL) y 4 mg/mL (ampolla de 2,5 mL); elixir de 120 mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 50 a 100 mL.

Tiempo de infusión: 15 min. a 24 h (de acuerdo con la indicación y protocolo).

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

DIETILESTILBESTROL

Nombre comercial: Destilbenol (Apsen).

Presentación: comprimidos de 1 mg.

Ajuste por la función hepática: no

es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

DIFENHIDRAMINA

Nombre comercial: Difenidrin (Cristália).

Presentación: ampolla con 50 mg/mL.

Dilución: diluir en 50 mL de SF 0,9% o SG 5% para acceso venoso central y 100 mL de SF 0,9% o SG 5% para acceso periférico, estándar de dilución utilizado en nuestro servicio.

Ajuste por la función hepática: la dosis única es segura en pacientes cirróticos, sin embargo no existen datos disponibles para múltiples dosis.

Ajuste por la función renal: ClCr >

50 mL/min. – administrar cada 6 h; ClCr 10 a 50 mL/min. – administrar cada 6 a 12 h; ClCr < 10 mL/min. – administrar cada 12 a 18 h.

DIMENHIDRINATO

Nombre comercial: Dramin (Altana Pharma).

Presentación: comprimidos de 100 mg; solución oral de 12,5 mg/5 mL.

Dilución: es recomendada la administración IV solamente para la presentación B6 DL diluida en SF 0,9%.

Ajuste por la función hepática: probablemente es necesario, aunque, no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: probablemente no es necesario.

DOCETAXEL

Nombre comercial: Taxotere (Sanofi-Aventis).

Presentación: frasco-ampolla de 20 y 80 mg.

Reconstitución: con el propio diluyente que acompaña al producto, concentración: 10 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración final: 0,3 a 0,74 mg/mL.

Tiempo de infusión: 1 h.

Ajuste por la función hepática: Reducir la dosis, según a la siguiente tabla [*J Clin Oncol Proc* 23, *abstr* 609, 2005]:

Grupo	Característica	Dosis
I	BT normal y	75 mg/m²

	TGO/TGP 1,5 a 2,5 veces el LS y FA ≥ 2,5 veces el LS	
II	BT normal y TGO/TGP 2,5 a 5,0 veces el LS y FA ≥ 2,5 veces el LS sin meta ósea	50 mg/m²
III	BT 1,5 a 3,0 veces el LS y TGO/TGP 1,5 a 2,5 veces el LS y/o FA ≥ 2,5 veces el LS	50 mg/m²
IV	BT 1,5 a 3,0 veces el LS y TGO/TGP 2,5	25 mg/m²

	a 5,0 veces el LS y/o FA ≥ 2,5 veces el LS	
V	BT > 3,5 veces el LS o TGO/TGP > 5,0 veces el LS	12 mg/m²

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Premedicar con **dexamestasona**, 8 mg VO, de 12/12 h, por 3 días, iniciando 1 día antes de la QT.

DOLASETRÓN

Nombre comercial: Anzemet

(Sanofi-Aventis).

Presentación: ampolla de 100 mg/5 mL; comprimidos de 100 mg.

Dilución: puede ser administrado sin dilución por IV a una velocidad de 100 mg en 30 seg o diluido en 50 mL de SF 0,9% o SG 5% en infusión de 15 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

DOXORUBICINA

Nombres comerciales: Adriblastina RD (Pfizer), Biorrub (Biosintética), Doxolem (Zodíac), Fauldoxo (Libbs), Rubex (Bristol-Myers Squibb), Rubidox (Bergamo).

Presentación: frasco-ampolla de 10

y 50 mg.

Reconstitución: cuando no es reconstituido previamente, utilizar 5 mL para el frasco de 10 mg y 10 mL para el frasco de 50 mg de AD o SF 0,9%.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración: máximo de 2 a 5 mg/mL.

Tiempo de infusión: 3 a 10 min. en vena periférica o infusión continua por catéter central, de acuerdo al protocolo.

Ajuste por la función hepática: BT 1,2 a 3 mg/dL – administrar 50% de la dosis; BT 3,1 a 5 mg/dL – 25% de la dosis; BT > 5 mg/dL – no administrar.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Monitorear la

cardiotoxicidad durante el tratamiento, especialmente si la dosis acumulada > 450 mg/m² está programada. Considerar la suspensión del medicamento si existe una disminución de 20% de la fracción de eyección (FE) en relación al basal, caída de 10% de la FE por debajo del límite inferior de la normalidad o FE < 45%.

DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGUILADA

Nombres comerciales: Caelyx (Schering-Plough), Doxil (Bedford).

Presentación: frasco-ampolla de 20 mg (2 mg/mL).

Dilución: para la dosis < 90 mg, diluir en 250 mL de SG 5%, y para la dosis > 90 mg, diluir en 500 mL de SG 5%. El

medicamento no puede ser diluído en SF 0,9%.

Tiempo de infusión: inicialmente 1 mg/min. por 30 min. y, si no se presenta reacción a la infusión, aumentar la velocidad de infusión para completar la administración en un período de 1 h.

Ajuste por la función hepática: BT 1,2 a 3,0 mg/dL – administrar 50% de la dosis; BT > 3,0 mg/dL – administrar el 25% de la dosis.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Monitorear la cardiotoxicidad durante el tratamiento, especialmente si la dosis acumulada de **doxorubicina** (incluyendo la formulación habitual) > 550 mg/m² está programada. La dosis de **doxorubicina**

liposomal peguilada debe ser suspendida por hasta 2 semanas para que mejore el síndrome mano-pie o la estomatitis grados 2, 3 y 4 para 0 y 1. Reintroducir el medicamento con reducción de 25% en relación a la dosis anterior. Si no existe mejora de los síntomas en 2 semanas, suspender el medicamento permanentemente.

DROPERIDOL

Nombre comercial: Droperdal (Cristália).

Presentación: frasco-ampolla de 2,5 mg/mL.

Dilución: administración IV SF 0,9% o SG 5%, concentración: 0,02 mg/mL.

Ajuste por la función hepática: puede ser necesario, aunque no está

establecido.

Ajuste por la función renal: puede ser necesario, aunque no está establecido.

Observación. Sugerimos administrar **difenhidramina**, 25 a 50 mg, concomitantemente, para reducir la incidencia del síndrome extrapiramidal.

EPIRUBICINA

Nombres comerciales: Epirubicina (Biosintética), Farmorubicina CS y Farmorubicina RD (Pfizer), Rubina (Eurofarma).

Presentación: frasco-ampolla de 10, 20 y 50 mg.

Reconstitución: para las presentaciones no reconstituidas,

utilizar AD o SF 0,9%, concentración: 2 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración: 2 mg/mL.

Tiempo de infusión: 3 a 30 min.

Ajuste por la función hepática: BT 1,2 a 3 mg/dL o TGO 2 a 4 veces el límite superior de la normalidad – administrar 50% de la dosis; BT > 3,0 mg/dL o TGO > 4 veces el límite superior de la normalidad – administrar 25% de la dosis.

Ajuste por la función renal: cuando la creatinina > 5 mg/dL, sugerimos administrar 50% de la dosis usual.

Observación. Monitorear la cardiotoxicidad durante el tratamiento, especialmente si la dosis acumulada de **epirubicina** > 900 mg/m² está programada.

ERITROPOYETINA

Nombres comerciales: Hemoprex (Bergamo), Recormon (Roche), Protecs (Janssen-Cilag), Hemax-Eritron (Biosintética).

Presentación: frasco-ampolla de 2,000, 4,000 y 10,000 U/mL y jeringas conteniendo 4,000, 10,000 y 40,000 U/mL.

Reconstitución: para las presentaciones no reconstituidas, usar con el diluyente que acompaña al producto.

Dilución: Vías de administración: IV o SC. No debe ser administrado en infusión o mezclado a otras soluciones. La inyección IV debe aplicarse directa y lentamente (1-2 min.).

Ajuste por la función hepática: puede ser necesario en pacientes con

lesión hepática severa, aunque no fue establecido.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

ERLOTINIB

Nombre comercial: Tarceva (Roche).

Presentación: comprimidos de 25, 100 y 150 mg.

Ajuste por la función hepática: en pacientes con TGO ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad o bilirrubina > 1 mg/dL, iniciar el tratamiento en la dosis de 75 mg/día y aumentar gradualmente si es bien tolerado [*J Clin Oncol* 25:3055, 2007]. Interrumpir o discontinuar si BT es mayor que 3 veces el límite superior de la normalidad o

transaminasas mayor que 5 veces el límite superior de la normalidad.

Ajuste por la función renal: no es necesario en pacientes con creatinina ≤ 5 mg/dL [*J Clin Oncol* 25:3055, 2007].

Observación. Ingerir 1 hora antes o 2 horas después de la alimentación. Suspender temporalmente el medicamento o reducir la dosis de manera escalonada de 50 mg si existe diarrea mal tolerada, no controlada con **loperamida** o toxicidad cutánea grave. En pacientes con neumonía confirmada, suspender permanentemente la medicación.

ESTRAMUSTINA

Nombres comerciales: Emcyt y

Estracyt (Pharmacia & Upjohn).

Presentación: cápsulas de 140 mg, frasco-ampolla de 300 mg.

Reconstitución: cada frasco de 300 mg con 8 mL de diluyente que lo acompaña o AD.

Dilución: SG 5%, 250 mL.

Tiempo de infusión: 30 min. hasta un máximo de 3 h.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

Observación. Administrar 1 h antes o 2 h después de las comidas, para evitar náuseas. Los alimentos ricos en calcio pueden disminuir la absorción del medicamento.

ESTREPTOZOTOCINA

Nombre comercial: Zanosar (Pharmacia & Upjohn).

Presentación: frasco-ampolla de 1,000 mg.

Reconstitución: 9,5 mL de AD, SF 0,9% o SG 5%, concentración: 100 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 50 mL.

Tiempo de infusión: 15 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: ClCr 10-50 mL/min. – administrar 75% de la dosis; ClCr < 10 mL/min. – administrar 25 a 50% de la dosis.

Observación. Prehidratar con 1 a 2 litros de volumen antes de la infusión

para evitar nefrotoxicidad.

ETOPÓSIDO

Nombres comerciales: Eunades (Pfizer), Oncosideo (Quiral), Vepesid (Bristol-Myers Squibb).

Presentación: frasco-ampolla de 100 mg; cápsulas de 50 y 100 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración: 0,2 mg/mL a 0,4 mg/mL. No colocar en frascos de PVC.

Tiempo de infusión: 30 a 60 min.

Ajuste por la función hepática: BT 1,5 a 3 mg/dL o TGO entre 60 y 180 U/L – administrar 50% de la dosis; BT > 3,0 o TGO >180 U/L – no administrar.

Ajuste por la función renal: ClCr 15-50 mL/min. – administrar 75% de la dosis; ClCr <15 mL/min. – administrar

50% de la dosis.

EVEROLIMO

Nombre comercial: Afinitor (Novartis), Certicam (Novartis).

Presentación: comprimidos de 0,5, 0,75, 1, 5 y 10 mg.

Ajuste por la función hepática: en pacientes con Child-Pugh B, reducir la dosis para 5 mg/día. No utilizar en pacientes con Child-Pulgh C.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Para pacientes en uso de drogas inductoras fuertes de CYP3A4, aumentar la dosis de **everolimo** en incrementos de 5 mg hasta la dosis máxima de 20 mg/día.

Puede presentarse neumonitis no infecciosa en hasta 14 % de los pacientes, aunque, en los pacientes con síntomas leves, el medicamento no necesita ser interrumpido. Para síntomas moderados, interrumpir el medicamento y considerar el uso de esteroides. El **everolimo** puede ser reintroducido en dosis de 5 mg/día después de la mejora de los síntomas.

EXEMESTANO

Nombre comercial: Aromasin (Pfizer).

Presentación: comprimidos de 25 mg.

Ajuste por la función hepática: no recomendado.

Ajuste por la función renal: no

recomendado.

FILGRASTIM

Nombres comerciales: Granulen (Eurofarma), Granulokine (Roche), Leucin (Bergamo), Filgrastim (Biosintética).

Presentación: frasco-ampolla de 300 mcg/mL; jeringas conteniendo 300 mcg/0,5 mL.

Dilución: para la administración IV SG 5%, concentración: 5 a 15 mcg/mL. Adicionar 2 mg de albúmina para cada mL de SG 5% antes de la adición de **filgrastim**.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

FLOXURIDINA

Nombres comerciales: FUDR (Mayne Pharma), Floxuridine (Bedford).

Presentación: frasco-ampolla de 500 mg.

Reconstitución: AD 5 mL, concentración: 100 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5% en volumen de acuerdo con la terapia elegida.

Tiempo de infusión: comúnmente utilizada en la QT intra-arterial, con velocidad según el protocolo (generalmente infusión continua durante las 24 h).

Ajuste por la función hepática: no es necesario para la disfunción hepática leve a moderada.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

Observación. El 90% del medicamento es extraído por los hepatocitos después de la infusión intra-arterial. Durante el tratamiento pueden presentarse hemorragia o perforación gastrointestinal. Para la prevención, utilizar bloqueadores de la secreción del ácido gástrico y suspender el medicamento, en el caso que se presenta ese tipo de complicación.

FLUDARABINA

Nombre comercial: Fludara (Schering).

Presentación: frasco-ampolla de 50

mg y comprimidos de 10 mg.

Reconstitución: 2 mL de AD, concentración: 25 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 100 (más usual) a125 mL.

Tiempo de infusión: 30 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: ClCr 30 a 70 mL/min. – administrar del 50 al 80% de la dosis; ClCr < 30 mL/min. – no administrar.

Observación. Considerar profilaxis para neumocistosis con **trimetropim/ sulfametoxazol**. Utilizar solamente hemocomponentes irradiados después de la exposición al medicamento para evitar la GVHD transfusional. La anemia hemolítica autoinmune fue asociada al

tratamiento con **fludarabina**. La mayoría de los pacientes reexpuestos al medicamento presentó reactivación del proceso hemolítico.

FLUOROURACILO

Nombres comerciales: Fauldfluor (Libbs), Fluoro-uracil (Valeant), Fluorouracila (Eurofarma).

Presentación: ampolla de 250 mg y un frasco-ampolla de 250, 500 y 2,500 mg.

Dilución: para la administración en *bolus*, no existe necesidad de dilución y, para la administración bajo la infusión, diluir en 50 a 1,000 mL de SF 0,9% o SG 5%. Para la administración intraperitoneal, diluir en 1,000 a 1,500 mL.

Tiempo de infusión: 15 min. (esquema de *bolus*) o infusión continua, según al esquema del tratamiento utilizado. Por ser un medicamento considerado irritante, recomendamos un catéter venoso central para la infusión continua.

Ajuste por la función hepática: no administrar el medicamento si BT > 5,0 mg/dL.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. La toxicidad de grados 3 ó 4, inesperada o precoz, sugiere la deficiencia de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). En esta situación se debe suspender permanentemente el **fluorouracilo**. Otras fluoropirimidinas también están contraindicadas, aunque el **raltitrexed**

puede ser administrado.

FLUTAMIDA

Nombres comerciales: Eulexin (Schering-Plough), Teflut (Zodíac).

Presentación: comprimidos de 250 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario. Suspender el medicamento si las transaminasas se elevan de 2 a 3 veces por encima del límite superior de la normalidad durante el tratamiento.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

FORMESTANO

Nombre comercial: Lentaron

(Novartis).

Presentación: frasco-ampolla de 250 mg.

Ajuste por la función hepática: no es recomendado para pacientes con insuficiencia hepática grave. Administrar con cautela en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Ajuste por la función renal: no es necesario para ClCr > 20 mL/min. No es recomendado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

FOTEMUSTINA

Nombre comercial: Muphoran (Servier).

Presentación: frasco-ampolla de 208

mg.

Reconstitución: 4,16 mL del diluyente que lo acompaña (solución bacteriostática), concentración: 50 mg/mL.

Dilución: SG 5%, 250 mL. Proteger de la luz (usar equipo ámbar).

Tiempo de infusión: 60 min.

Ajuste por la función hepática: administrar con cuidado en pacientes con disfunción hepática.

Ajuste por la función renal: administrar con cuidado en los pacientes con disfunción renal.

Observación. La mielotoxicidad (especialmente la trombocitopenia) puede presentarse tardíamente.

FULVESTRANto

Nombre comercial: Faslodex (AstraZeneca).

Presentación: jeringa conteniendo 250 mg/5 mL.

Tiempo de administración intramuscular: lentamente (en nuestro servicio, existe experiencia con la administración en 5 min.).

Ajuste por la función hepática: la seguridad y eficacia no fueron evaluadas en los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, no se recomienda el ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (transaminasas o FA o BT < 2 veces el límite superior de la normalidad).

Ajuste por la función renal: no es necesario para ClCr > 30 mL/min. No existen datos disponibles para pacientes con ClCr < 30 mL/min.

GEFITINIB

Nombre comercial: Iressa (AstraZeneca).

Presentación: comprimidos de 250 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario para la disfunción hepática leve a moderada. No existen datos para la disfunción hepática grave.

Ajuste por la función renal: administrar con cuidado en pacientes con disfunción renal; no existen parámetros disponibles para ajustes.

Observación. Si existe diarrea mal tolerada, suspender la medicación por 14 días y reintroducir la misma dosis después de la mejora. En pacientes que están utilizando **fenitoína**, considerar,

si es bien tolerada, un aumento de la dosis de 250 a 500 mg/día. En pacientes que se encuentre recibiendo dicumarínicos, se debe monitorear frecuentemente el RNI.

GENCITABINA

Nombres comerciales: Gemzar (Lilly). Gemcit (Sandoz).

Presentación: frasco-ampolla de 200 y 1,000 mg.

Reconstitución: SF 0,9%, concentración: 40 mg/mL.

Dilución: SF 0,9%, 250 a 500 mL. Pueden ser usadas concentraciones tan bajas como 0,1 mg/mL. Medicamento irritante. Para el acceso periférico administrar SF 0,9% 500 mL en paralelo, estándar en nuestro servicio.

Tiempo de infusión: 30 min. El aumento de la velocidad de infusión > 60 min., en dosis fija de 10 mg/m²/min., está asociado a la mayor incidencia de efectos colaterales, aunque posiblemente también a un mayor beneficio clínico (estudio de fase II) [*J Clin Oncol* 21:3402, 2003]. Entretanto, en el estudio aleatorizado de fase III no existió beneficio de supervivencia de la **gencitabina** en infusión de 30 min. *versus* en infusión de10/mg/m²/min. en pacientes con cáncer de páncreas metastásico [*J Clin Oncol* 27:3778, 2009].

Ajuste por la función hepática: BT < 1,6 mg/dL y TGP ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad – el ajuste de dosis no es necesario; BT 1,6 a 5,7 mg/dL independiente de la TGP – iniciar tratamiento con 800 mg/m² IV durante 30 min., en los D1, D8 y D15, cada 4

semanas y, si es bien tolerado, escalonar la dosis [*J Clin Oncol* 18:2780, 2000].

Ajuste por la función renal: utilizar con cautela en la disfunción renal leve a moderada. No existen datos disponibles para disfunción renal grave.

Observación. Se debe sospechar de neumonitis por medicamentos en pacientes con disnea, fiebre, tos y/o hipoxemia. Suspender el medicamento e iniciar esteroides.

GENTUZUMAB OZOGAMICINA

Nombre comercial: Mylotarg (Wyeth).

Presentación: frasco-ampolla de 5

mg.

Reconstitución: 5 mL de AD, concentración: 1mg/mL.

Dilución: SF 0,9%, 100 mL. Proteger de la luz. Utilizar filtro 0,22 µ para la infusión.

Tiempo de infusión: 2 h.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles para pacientes con BT > 2,0 mg/dL. Usar con cautela en esa situación.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

Observación. Monitorear los signos vitales cada 15 y 30 min. durante la infusión. La reacción de hipersensibilidad a la infusión puede presentarse en hasta 24 h, después de la administración del medicamento.

Premedicar con **difenhidramina**, 50 mg, y **paracetamol**, manteniendo el **paracetamol** cada 4 h, por dos dosis, después de la infusión. Considerar la suspensión definitiva de **gentuzumab ozogamicina** en pacientes con anafilaxia, edema pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

GOSERELINA

Nombres comerciales: Zoladex y Zoladex LA (AstraZeneca).

Presentación: jeringa de 3,6 y 10,8 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

GRANISETRON

Nombres comerciales: Kytril (Roche), Sancuso (ProStrakan), Kidazom (Cellofarm), Granisetron (Beecham).

Presentación: ampolla de 1 y 3 mg; comprimidos de 1 mg; adhesivo de 34,3 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 20 a 50 mL.

Tiempo de infusión: 5 a 30 min. Para el uso del adhesivo, colocar en un máximo de 48 h antes de la QT y retirar en un máximo de 24 h después.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

HALOPERIDOL

Nombres comerciales: Funed Haloperidol (Funed), Haldol (Janssen-Cilag), Halo (Cristália), Perladol (Medley).

Presentación: ampolla de 5 mg; comprimidos de 1, 2, 5 y 10 mg; gotas: 2 mg/mL (20 gotas).

Dilución: En caso que la dilución sea necesaria, utilizar SG 5%, concentración: 3 mg/mL, aplicar lentamente, o 0,75 mg/mL en SF 0,9%. Vías de administración: VO, IV e IM.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

HIDROXIUREA

Nombre comercial: Hydrea (Pfizer).

Presentación: cápsulas de 500 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: ClCr < 10 mL/min. – reducir 20% de la dosis.

IDARUBICINA

Nombre comercial: Zavedos (Pfizer).

Presentación: frasco-ampolla de 5 y 10 mg; cápsulas de 5 y 25 mg.

Reconstitución: AD, concentración: 1 mg/mL.

Dilución: SF 0,9%, 100 mL.

Tiempo de infusión: 10 a 15 min.

Ajuste por la función hepática: BT 1,5 a 2,6 mg/dL o TGO 60 a 180 U/L – administrar 75% de la dosis; BT 2,6 a 5,0 mg/dL o TGO > 180 U/L –

administrar 50% de la dosis; BT > 5 mg/dL – no administrar.

Ajuste por la función renal: creatinina > 2 mg/dL: administrar el 75% de la dosis.

Observación. Monitorear la cardiotoxicidad durante el tratamiento, especialmente si la dosis acumulada de **idarubicina** > 150 mg/m² está programada.

IFOSFAMIDA

Nombres comerciales: Holoxane (Asta Oncología), Holoxan (Baxter). Ifosfamida (Eurofarma), Evolox (Evolabis).

Presentación: frasco-ampolla de 500, 1,000 y 2,000 mg.

Reconstitución: AD, concentración: 50 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración: 0,6 a 20 mg/mL.

Tiempo de infusión: 1 a 2 h, según el protocolo.

Ajuste por la función hepática: probablemente es necesario, aunque, no existe recomendación específica.

Ajuste por la función renal: es necesario, aunque, no existe recomendación específica.

Observación. Monitorear la presentación de hematuria antes de cada ciclo. Utilizar **mesna**, 20% de la dosis de la **ifosfamida** IV en el tiempo de 0,4 y 8 h, después de la infusión de **ifosfamida**, para la prevención de cistitis hemorrágica. Puede presentarse encefalopatía por **ifosfamida** en 10 a

15% de los casos pudiendo revertirse con la utilización de **azul de metileno**, 50 mg., en solución acuosa al 2% IV lento hasta 6 veces/día [*Ann Pharmacother* 40:299, 2006].

IMATINIB

Nombre comercial: Glivec (Novartis).

Presentación: comprimidos de100 y 400 mg.

Ajuste por la función hepática: en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total > 3 veces el límite superior de la normalidad), iniciar tratamiento con 75% de la dosis. Durante el tratamiento, suspender **imatinib** temporalmente si BT > 3 veces el límite superior de la normalidad o transaminasas > 5 veces

el límite superior de la normalidad. Reintroducir el medicamento cuando la BT < 1,5 veces el límite superior de la normalidad y transaminasas < 2,5 veces el límite superior de la normalidad en dosis reducida (de 400 para 300 mg/día o de 600 para 400 mg/día o de 800 para 600 mg/día; para niños, reducir de 260 para 200 mg/m²/día).

Ajuste por la función renal: Utilizar con precaución en pacientes con ClCr de 20 mL/min. o menos (2 pacientes recibieron 100 mg/día). Para pacientes con ClCr de 20 a 39 mL/min., reducir la dosis inicial en 50% y aumentar gradualmente de acuerdo con la tolerancia, hasta un máximo de 400 mg. Para pacientes con ClCr de 40 a 59 mL/min., no utilizar dosis mayores que 600 mg.

Observación. Administrar concomitante a la alimentación; los comprimidos pueden disolverse en agua. Aumentar la dosis en 50% para los pacientes que reciben **fenitoína**. Suspender **imatinib** si la retención hídrica es importante y reintroducirlo después de la mejora de los síntomas, dependiendo de la severidad y de la toxicidad inicial. Las modificaciones de las dosis a ser implementadas durante el tratamiento de acuerdo a la toxicidad hematológica están descritas en el prospecto del medicamento.

INTERFERÓN-ALFA

Interferón-Alfa 2A

Nombres comerciales: Roferon-A (Roche), Blauferon-A, (Blausiegel),

Kinnoferon 2A (Bergamo).

Presentación: frasco-ampolla y jeringas conteniendo de 3, 4,5 y 9 MUI y frasco-ampolla de 5 y 10 MUI.

Reconstitución: para las presentaciones no reconstituidas, utilizar el diluyente que acompaña al producto. Administración IM o SC.

Ajuste por la función hepática: puede ser necesario, aunque no está establecido.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. El manejo de toxicidad y esquema de reducción de dosis están descritos en el capítulo de melanoma de este Manual.

Interferón-Alfa 2B

Nombres comerciales: Blauferon B (Blausiegel), Interferón alfa 2B humano Recombinante (Biosintética).

Reconstitución: para presentaciones no reconstituidas, utilizar el diluyente que acompaña al producto.

Dilución: Para melanoma es recomendado que la dosis inicial sea administrada a través de la infusión IV; diluir en 250 mL de SF, estándar en nuestro servicio.

Tiempo de infusión: 30 min.

Ajuste por la función hepática: puede ser necesario, aunque no está establecido.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

INTERLEUCINA 2

Nombre comercial: Proleukin (Zodíac)

Presentación: frasco-ampolla de 18 MUI.

Reconstitución: 1,2 mL de AD, concentración: 18 MUI (1 mg/mL).

Dilución: 100 mL de SG 5% para infusión en 15 min. o 250 mL de SG 5% en infusión continua. Estándar en nuestro servicio: adicionar **albúmina humana** en la SG 5% para la concentración final de 0,1 a 2%, antes de la adición de interleucina en la solución.

Ajuste por la función hepática: de acuerdo a la toxicidad durante el tratamiento.

Ajuste por la función renal: de acuerdo a la toxicidad durante el tratamiento.

Observación. El manejo de la toxicidad de **interleucina 2** durante el tratamiento con dosis altas debe obedecer a las directrices publicadas [*J Immunother* 24:287, 2001].

IRINOTECÁN

Nombres comerciales: Camptosar (Pfizer), Tecnotecan (Zodíac), Irenax (Sandoz), Irinolibbs (Libbs), Irnocam (Dr Reddy´s), Evoterin (Evolabis).

Presentación: frasco-ampolla de 40 y 100 mg.

Dilución: SG 5% (preferentemente) o SF 0,9%, concentración: 0,12 a 2,8 mg/mL. En la mayoría de los estudios clínicos, fue administrado en SG 5% de 250 a 500 mL.

Tiempo de infusión: 90 min.

Ajuste por la función hepática: algunos autores recomiendan la dosis de 350 mg/m², cada 3 semanas, en pacientes con BT 1,0 a 1,5 veces el límite superior de la normalidad, y la dosis de 200 mg/m², cada 3 semanas, en pacientes con BT 1,51 a 3,0 veces el límite superior de la normalidad [*J Clin Oncol* 20:4303, 2002]. Sin embargo, en un estudio de farmacocinética del Grupo de Cáncer y Leucemia B (CALGB), hubo toxicidad limitante y aumento de la exposición al medicamento en pacientes con BD ≥ 1,0 y ≤ 5,5 mg/dL, tratados con **irinotecán**,145 mg/m², cada 3 semanas, recomendando que la medicación debe ser contraindicada o se debe reducir la dosis en esa situación [*Ann Oncol* 14:1783, 2003].

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Considerar premedicación con **atropina**, 0,25 a 1,0 mg, para evitar síntomas colinérgicos agudos. En la presencia de diarrea tardía (> 24 h, después de infusión), iniciar inmediatamente **loperamida**, 4 mg, y mantener 2 mg, cada 2 h (o 4 mg, cada 4 h, durante la noche), hasta parar las evacuaciones por 12 h. Considerar el uso precoz de antibióticos (**fluorquinolona oral**) si se presenta íleo, fiebre, neutropenia severa o diarrea persistente por más de 24 h [*J Clin Oncol* 22:2918, 2004]. Reintroducir el medicamento si el paciente normaliza el tránsito intestinal por 24 h, sin uso de medicaciones antidiarreicas. Considerar suspensión permanente de **irinotecán** si existe demora > 2 semanas para recuperación

de los síntomas. La dosis a ser reintroducida depende del grado de toxicidad presentado y del momento del ciclo en que se encuentre el paciente. Los esquemas detallados de reducción de dosis están descritos en el prospecto de la medicación. El uso concomitante de **fenitoína** lleva a la reducción de la exposición al **irinotecán**. En esa situación, considerar el aumento de la dosis del **irinotecán** (no existe recomendación específica).

IXABEPILONA

Nombre comercial: Ixempra (Bristol-Myers Squibb).

Presentación: frasco-ampolla 15 y 45 mg.

Reconstitución: con propio

diluyente, concentración: 2 mg/mL.

Dilución: *Ringer Lactato* 250 ml con concentración final entre 0,2 y 0,6 mg/mL. No utilizar frascos que contengan PVC.

Tiempo de infusión: 3 h.

Ajuste por la función hepática: En los pacientes con TGO o TGP > 2,5 veces LSN o bilirrubina > 1 vez LSN, está contraindicada en combinación con **capecitabina**. En monoterapia, reducir la dosis de 40 para 32 mg/m² en pacientes con TGO o TGP 2,5 a 10 veces LSN y bilirrubina ≤ 1,5 veces LSN, o reducir la dosis de 20 a 30 mg/m² en pacientes con bilirrubina 1,5 a 3,0 veces LSN. La **ixabepilona** está contraindicada en pacientes con TGO o TGP > 10 veces LSN o bilirrubina > 3 veces LSN.

Ajuste por la función renal: no es

necesario.

Observación. Premedicar con **difenhidramina**, 50 mg IV, y **cimetidina**, 300 mg IV, para evitar la reacción a la infusión. En pacientes con área corporal > 2,2 m², calcular la dosis basada en el área corporal máxima de 2,2 m². Para pacientes en uso concomitante de inhibidor fuerte del CYP3A4, reducir la dosis para 20 mg/m².

LAPATINIB

Nombre comercial: Tykerb (GlaxoSmithKline).

Presentación: comprimidos de 250 mg.

Ajuste por la función hepática: en

pacientes con disfunción hepática grave, reducir la dosis de 1,250 para 750 mg/día.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles, entretanto, probablemente no hay necesidad de ajuste de dosis, cuando < 2% de **lapatinib** y sus metabolitos son eliminados por vía renal.

Observación. Ingerir 1 h antes o 1 h después de la alimentación. La dosis de **lapatinib** debe administrarse diariamente. El fraccionamiento de la dosis en 2 veces/día duplica la exposición al medicamento y no es recomendado. En pacientes que usan inhibidores fuertes del CYP3A4, reducir la dosis de **lapatinib** para 500 mg/día. En pacientes que utilizan inductores fuertes del CYP3A4, aumentar

gradualmente la dosis de **lapatinib** hasta 4,500 mg/día, si es bien tolerado.

LENALIDOMIDA

Nombre comercial: Revlimid (Celgene).

Presentación: cápsulas de 5, 10, 15 y 25 mg.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: los estudios incluyeron solamente los pacientes con Cr ≤ 2,5 mg/dL. Se recomienda ajuste en la dosis para pacientes con ClCr < 60 mL/min.

LENOGRASTIM

Nombre comercial: Granocyte

(Sanofi-Aventis). Descontinuado en Brasil.

Presentación: frasco-ampolla de 33,6 MUI.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

LETROZOL

Nombre comercial: Femara (Novartis).

Presentación: comprimidos de 2,5 mg.

Ajuste por la función hepática: pacientes con cirrosis y disfunción hepática severa deben recibir 50% de la dosis usual (2,5 mg en días alternados).

Ajuste por la función renal: no es necesario en pacientes con ClCr > 10 mL/min.

LEUPROLIDA

Nombres comerciales: Lorelin Depot (Bergamo), Lupron y Lupron Depot (Abbott).

Presentación: frasco-ampolla de 1 mg/0,2 mL o Depot de 3,75, 7,5, 11,25 y 22,5 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

LOMUSTINA

Nombre comercial: Citostal

(Bristol-Myers Squibb).

Presentación: cápsulas de 10 y 40 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no administrar si ClCr < 60 mL/min.

Observación. Administrar en ayunas. Puede presentar toxicidad hematológica tardía. No administrar el ciclo subsiguiente antes de 6 semanas de la última dosis.

MECLORETAMINA

Nombre comercial: Mustargen (Merck).

Presentación: ampolla de 10 mg.

Reconstitución: SF 0,9% o AD,

concentración final: 1 mg/mL.

Dilución: 20 a 50 mL de SF 0,9% o SG 5%. No diluir en SG 5% para la aplicación intracavitaria.

Tiempo de infusión: dentro de pocos min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

Observación. Puede llevar a la amiloidosis rápidamente, por lo tanto sólo debe ser administrado en la ausencia de infecciones crónicas o agudas. En pacientes adultos mayores deben considerarse ajustes de dosis.

MEGESTROL

Nombres comerciales: Megestat (Bristol-Myers Squibb), Femigestrol (Bergamo).

Presentación: comprimidos de 40 y 160 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

Observación. Puede elevar el riesgo de eventos tromboembólicos.

MELFALAN

Nombre comercial: Alkeran (GlaxoSmithKline).

Presentación: frasco-ampolla de 50 mg; comprimidos de 2 mg.

Reconstitución: con el diluyente que

acompaña al producto (10 mL), concentración final: 5 mg/mL.

Dilución: SF 0,9%, concentración: máximo de 0,45 mg/mL.

Tiempo de infusión: 15 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: Urea > 64 mg/dL y/o Cr > 1,5 mg/dL – administrar 50% de la dosis.

Observación. Administrar en ayunas.

MERCAPTOPURINA

Nombre comercial: Puri-nethol (GlaxoSmithKline).

Presentación: comprimidos de 50 mg.

Ajuste por la función hepática: considerar reducción de dosis (no existe recomendación específica).

Ajuste por la función renal: considerar reducción de dosis (no existe recomendación específica).

Observación. Administrar en ayunas. Reducir la dosis de 50 a 75% si se utiliza concomitante con **alopurinol**. Suspender si existe una caída abrupta de los índices hematológicos. Reintroducir el medicamento si los leucocitos y plaquetas permanecen estables o en ascenso en los 3 días subsiguientes.

MESNA

Nombres comerciales: Mitexan

(Baxter), Mesna (Blausiegel), Mesna (Eurofarma).

Presentación: ampolla de 400 mg; comprimidos de 400 y 600 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración final de 20 mg/mL. Puede ser diluida en la misma solución de **ifosfamida**.

Tiempo de infusión: en 15 min. o infusión continua de acuerdo al protocolo utilizado.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

METOCLOPRAMIDA

Nombres comerciales: Aristopramida (Ariston), Eucil

(Farmasa), Plamida (Prodotti), Plasil (Sanofi-Aventis).

Presentación: ampolla de 10 mg; comprimidos de 10 mg; jarabe de 5 mg/mL; supositorios de 10 mg.

Dilución: para la inyección IV directa no es necesario la dilución. Para la infusión IV se recomienda diluir en 50 mL de SF 0,9% o SG 5%.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: ClCr 10-50 mL/min. – administrar 75% de la dosis; ClCr < 10 mL/min. – administrar el 50% de la dosis.

METOTREXATO

Nombres comerciales: Biometrox (Biosintética), Fauldmetro (Libbs),

Metotrex (Sanofi-Aventis), Miantrex (Pfizer), Metotrexato (Blausiegel), Reutrexto (Aspen), Tecnomet (Zodiac).

Presentación: frasco-ampolla de 50, 500, 1,000 y 5,000 mg; comprimidos de 2,5 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración: máxima 2 mg/mL (para administración IV) y 1 mg/mL (para administración intratecal).

Tiempo de infusión: 15 min. Para dosis altas, infundir durante 4 h o infusión continua según el protocolo utilizado.

Ajuste por la función hepática: BT 3,1 a 5 mg/dL o TGO > 180 U/L – administrar 75% de la dosis; BT > 5 mg/dL – no administrar.

Ajuste por la función renal: ClCr 10 a 50 mL/min.: administrar el 50%; ClCr < 30 mL/min.: no administrar.

Observación. Utilizar con cautela en pacientes con tercer espacio (ascitis, derrame pleural) o edema periférico importante, pues la toxicidad puede ser exacerbada en esas situaciones. Los pacientes con derivación urinaria ileal pueden tener excreción lenta del medicamento y aumento de la toxicidad. Monitorear nivel sérico de **metotrexato** en pacientes con disfunción renal (ClCr < 60 mL/min.) o recibiendo dosis altas (> 1 g/m²) o con toxicidad excesiva en ciclos anteriores. Administrar el rescate con **leucovorina** y/o **timidina**, según el protocolo utilizado.

MILTEFOSINA

Nombre comercial: Miltex (Asta Médica).

Presentación: Solución tópica.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

MITOMICINA C

Nombre comercial: Mitocin (Bristol-Myers Squibb).

Presentación: frasco-ampolla de 5 mg.

Reconstitución: en 10 mL de AD, concentración: 0,5 mg/mL.

Dilución: SF 0,9%, 50 mL para uso IV y 1 mg/mL para uso intravesical.

Tiempo de infusión: 15 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no

administrar en pacientes con creatinina > 1,7 mg/dL. Algunos autores recomiendan administrar 75% de la dosis usual si el ClCr es < 10 mL/min.

Observación. Monitorear los signos del síndrome urémico-hemolítico durante el tratamiento. La toxicidad hematológica se presenta tardíamente (4 a 6 semanas).

MITOTANO

Nombre comercial: Lisodren (Bristol-Myers Squibb).

Presentación: comprimidos de 500 mg.

Ajuste por la función hepática: tal vez sea necesario, aunque, no existe recomendación específica.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

Observación. Está indicada la reposición de glicocorticoides (**prednisona**, 7,5 mg/día) y/o mineralocorticoides (**fludrocortisona**, 0,100 mg/día), debido a la ocurrencia de insuficiencia adrenal. Durante los eventos agudos (infección, trauma etc.), se debe administrar la dosis de estrés de esteroides. Aumentar la dosis gradualmente de acuerdo a la tolerancia. Solamente se puede considerar la falla del tratamiento después de un período de 3 meses de la utilización del medicamento en la dosis máxima tolerada. Los pacientes que alcanzan el nivel sérico de **mitotano** > 14 mg/L durante el tratamiento del carcinoma cortical de

adrenales muestran un beneficio mayor en la supervivencia [*Br J Cancer* 69: 947, 1994].

MITOXANTRONA

Nombres comerciales: Evomixan (Evolabis), Mitotasis (Quiral).

Presentación: frasco-ampolla de 20 y 30 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 50 mL.

Tiempo de infusión: > 3 min.

Ajuste por la función hepática: puede ser necesario. Se sugiere administrar 75% de la dosis usual si BT > 3,0 mg/dL.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Puede presentarse

cardiotoxicidad con dosis acumuladas > 140 mg/m².

MOLGRAMOSTIM

Nombre comercial: Leucocitim (Blausiegel).

Presentación: frasco-ampolla de 150, 300 y 400 mcg.

Reconstitución para el uso IV: 1 mL de AD.

Dilución para el uso IV: SF 0,9% o SG 5% 25 a 100 mL; la concentración debe ser menor que 0,7 mcg/mL.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

NAB-PACLITAXEL

Nombre comercial: Abraxane (Abraxis Oncology).

Presentación: frasco-ampolla con 100 mg de polvo liofilizado.

Reconstitución: 20 mL de SF 0,9% (concentración: 5 mg/mL), la solución está lista para la infusión.

Tiempo de infusión: 30 min.

Ajuste por la función hepática: si TGO < 10 veces LSN y BT de 1,26 a 2 veces LSN, iniciar con 200 mg/m² y aumentar de acuerdo a la tolerancia individual. Si TGO < 10 veces LNS y BT 2,01 a 5 veces o LSN, iniciar con 130 mg/m², pudiendo llegar a 200 mg/m² de acuerdo a la tolerancia individual. No administrar, si TGO ≥ 10 veces LSN y BT > 5 veces LSN.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles para pacientes con creatinina > 2,0 mg/dL.

NILOTINIB

Nombre comercial: Tasigna (Novartis).

Presentación: cápsulas 200 mg.

Ajuste por la función hepática: usar con cautela en pacientes con disfunción hepática y monitorear la QTc regularmente. No existen estudios en pacientes con TGO o TGP > 2,5 veces LSN o BT > 1,5 veces LSN.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Corregir hipocalemia e hipomagnesemia antes de iniciar el uso

de **nilotinib**, debido al riesgo de muerte súbita. Obtener una ECG de base en el D7 y regularmente para el monitoreo de la QTc. En caso que haya una prolongación de la QTc, reducir la dosis, según lo descrito en el prospecto del medicamento.

NILUTAMIDA

Nombre comercial: Nilandron (Sanofi-Aventis).

Presentación: comprimidos de 50 y 150 mg (ambos importados)

Ajuste por la función hepática: no está establecido, aunque se recomiendan, pruebas periódicas de función hepática y suspensión del medicamento si existe un aumento de la TGP > 2 veces el límite superior de la normalidad o ictericia.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia respiratoria, debido al riesgo de neumonitis. Puede existir intolerancia al alcohol durante el tratamiento (hipotensión, malestar y rubor facial).

NIMOTUZUMAB

Nombre comercial: CIMAher (CIMAB S.A.).

Presentación: frasco-ampolla de 50 mg – 5 mg/mL.

Reconstitución: ya viene reconstituido.

Dilución: SF 0,9% –250 mL.

Tiempo de infusión: 30 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

OCTREÓTIDA

Nombres comerciales: Sandostatin y Sandostatin LAR (Novartis).

Presentación: Sandostatin: ampolla de 0,05, 0,1 y 0,5 mg/mL; Sandostatin LAR: frasco-ampolla de 10, 20 y 30 mg.

Dilución: para la administración IV del Sandostatin (no aplicable a la formulación LAR) SF 0,9% o SG 5%, 50 a 250 mL.

Tiempo de infusión: 15 a 30 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: tal vez

sea necesario en pacientes que estén en diálisis.

Observación. El Sandostatin LAR debe ser administrado solamente IM.

ONDANSETRON

Nombres comerciales: Ansentron (Biosintética), Modifical (Zodíac), Nausedron (Cristália), Ondanles (Quiral), Zofran (GlaxoSmithKline).

Presentación: ampolla de 4 y 8 mg; comprimidos de 4 y 8 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 20 a 50 mL.

Tiempo de infusión: 15 min., o inyección directa de 2 a 5 min.

Ajuste por la función hepática: cirrosis con comprometimiento hepático

grave (Child-Pugh ≥ 10) – administrar como máximo 8 mg/día.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

OPRELVECINA

Nombres comerciales: Neumega (Wyeth), Plaquemax (Bergamo).

Presentación: frasco-ampolla de 5 mg.

Reconstitución: 1 mL del diluyente que lo acompaña (agua estéril), concentración: 5 mg/mL.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: ClCr < 30 mL/min. – reducir la dosis de 50 para 25 mcg/kg.

OXALIPLATINO

Nombres comerciales: Eloxatin (Sanofi-Aventis), O-plat (Zodíac), Evoxali (Evolabis), Ezulen (Biosintética), Oxaliplatino (Eurofarma).

Presentación: frasco-ampolla de 50 y 100 mg.

Reconstitución: AD, concentración: 5 mg/mL.

Dilución: SG 5%, 250 a 500 mL. No utilizar SF 0,9%.

Tiempo de infusión: 120 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario, inclusive en pacientes con disfunción hepática grave [*Semin Oncol* 30:14, 2003].

Ajuste por la función renal: no es necesario para ClCr > 20 mL/min.; utilizar con cautela en los otros

pacientes [*Cancer Chemother Pharmacol* 45:157, 2000; *Semin Oncol* 30 (*Suppl* 15):20, 2003].

PACLITAXEL

Nombres comerciales: Biopaxel (Biosintética), Oncotaxel (Quiral), Paclitaxel (Eurofarma), Parexel (Zodíac), Taclipaxol (Biochimico), Taxilan (Bergamo), Taxol (Bristol-Myers Squibb), Evotaxel (Evolabis).

Presentación: frasco-ampolla de 30, 100, 150 y 300 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración: 0,3 mg a 1,2 mg/mL. Diluir dosis de hasta 200 mg en un volumen de 250 mL y dosis por arriba de 200 mg en un volumen de 500 mL, estándar en nuestro servicio. No colocar en frascos de PVC. Utilizar filtro de 0,22

μ.

Tiempo de infusión: las dosis de 135 ó 175 mg/m² son comúnmente infundidas durante 3 ó 24 h (la infusión en 24 h está asociada a mayor índice de toxicidad hematológica y menor índice de neuropatía periférica, especialmente en regímenes que contienen **cisplatino**). Dosis < 90 mg/m² generalmente son infundidas durante 1 h.

Ajuste por la función hepática: reducir la dosis de acuerdo a la siguiente tabla [*J Clin Oncol* 23, *abstr* 609, 2005]:

Grupo	Característica	Dosis
I	BT normal y TGO/TGP 1,5 a 2,5 veces	175 mg/m²

	LS y FA ≥ 2,5 veces el LS	
II	BT normal y TGO/TGP 2,5 a 5,5 veces el LS y FA ≥ 2,5 veces el LS sin meta ósea	130 mg/m²
III	BT 1,5 a 3,0 veces el LS y TGO/TGP 1,5 a 2,5 veces el LS y/o FA ≥ 2,5 veces el LS	130 mg/m²
IV	BT 1,5 a 3,0 veces el LS y TGO/TGP 2,5 a 5,0 veces el LS y/o FA	90 mg/m²

	≥ 2,5 veces el LS	
V	BT > 3,0 veces el LS o TGO/TGP > 5,0 veces el LS	45 mg/m²

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Premedicar con **dexametasona**, 20 mg IV, **difenhidramina**, 50 mg IV, y **cimetidina**, 300 mg, o **ranitidina**, 50 mg IV, para evitar reacción a la infusión. Los anticonvulsivantes inductores del P450 aumentan el metabolismo del **paclitaxel**. Debido a eso, se recomienda un aumento de la dosis de aproximadamente 50% en pacientes que utilizan esos tipos de

anticonvulsivantes [*J Clin Oncol* 16:2188, 1998].

PALIFERMINA

Nombre comercial: Kepivance (Amgen).

Presentación: ampolla de 6,25 mg.

Reconstitución: 1,2 mL de AD, concentración: 5 mg/mL (después de la reconstitución, la solución está lista para el uso).

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

PALONOSETRON

Nombre comercial: Onicit

(Schering-Plough).

Presentación: ampolla de 0,25 mg.

Reconstitución: ya está reconstituido.

Dilución: SF 0,9% 15 a 20 mL.

Tiempo de infusión: *bolus* en 30 seg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

PAMIDRONATO

Nombres comerciales: Aredía (Novartis); Fauldpami (Libbs); Pamidrom (Cristália).

Presentación: frasco-ampolla de 30, 60 y 90 mg.

Reconstitución: con el diluyente que

acompaña al producto.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 250 a 1,000 mL. La concentración no debe exceder 90 mg en 250 mL.

Tiempo de infusión: No administrar en *bolus*. La velocidad de infusión no debe exceder 1 mg/min. con la finalidad de evitar toxicidad renal.

Ajuste por la función hepática: no es necesario en disfunción hepática leve a moderada; no existen datos para la disfunción hepática grave.

Ajuste por la función renal: no es necesario en pacientes con creatinina < 3,0 mg/dL. El uso de **pamidronato** en pacientes con creatinina > 3,0 mg/dL no fue bien estudiado [*J Clin Oncol* 20:3719, 2002]. Se recomienda el monitoreo de la función renal en pacientes con mieloma múltiple en uso de **talidomida** por presentar mayor

riesgo de deterioro con la evolución para falla renal.

Observación. Suspender temporalmente el **pamidronato** si existe un aumento de 0,5 mg/dL de la creatinina basal cuando Cr < 1,4 mg/dL pretratamiento, o de 1,0 mg/dL de la creatinina basal cuando Cr ≥ 1,4 mg/dL pretratamiento. Reintroducir el medicamento cuando la creatinina vuelva al valor basal + 10%.

PANITUMUMAB

Nombre comercial: Vectibix (Amgen).

Presentación: frasco-ampolla con 100 (20 mg/mL), 200 (20 mg/mL) y 400 mg (20 mg/mL).

Dilución: para dosis de hasta 1,000 mg, SF 0,9% 100 mL. Para dosis total > 1,000 mg, diluir en SF 0,9% 150 mL, concentración final máxima de 10 mg/mL.

Tiempo de infusión: 60 min. Aumentar el tiempo de infusión para 90 min., con dosis superiores a 1,000 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario para disfunción hepática leve a moderada. No existen datos disponibles para disfunción hepática grave.

Ajuste por la función renal: no es necesario para disfunción renal leve a moderada. No existen datos disponibles para disfunción renal grave.

Observación. El 1% de los pacientes puede presentar reacción de hipersensibilidad severa, aunque no se

recomienda la premedicación de rutina. Suspender permanentemente el medicamento ante la presencia de reacciones infusionales de grados 3 ó 4.

PEGFILGRASTIM

Nombres comerciales: Neulasta (Amgen), Neulastim (Roche).

Presentación: jeringas conteniendo 6 mg/0,6 mL.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Utilizar solamente 24 h, después del término de la QT y como mínimo 14 días antes del próximo ciclo

de QT.

PEGINTERFERÓN alfa-2a

Nombres comerciales: Pegasys (peginterferón alfa-2a, Roche), Pegintron (peginterferón alfa-2b, Schering-Plough).

Presentación: Schering-Plough: frasco-ampolla de 80, 100 y 120 mcg. Roche: frasco-ampolla de 180 mcg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario. Medicamento no estudiado en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Ajuste por la función renal: usar con cautela en pacientes con ClCr < 50 mL/min.

PEMETREXED

Nombre comercial: Alimta (Lilly).

Presentación: frasco-ampolla de 500 mg de polvo liofilizado.

Reconstitución: 20 mL de SF 0,9%, concentración: 25 mg/mL.

Dilución: SF 0,9%, 100 mL.

Tiempo de infusión: 10 min.

Ajuste por la función hepática: el medicamento no fue estudiado en pacientes con disfunción hepática, aunque, el **pemetrexed** no es totalmente metabolizado por el hígado.

Ajuste por la función renal: el uso no es recomendado en pacientes con ClCr < 45 mL/min.

Observación. Interrumpir el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroides 5 días antes y 2 días después de la administración de

pemetrexed, debido al aumento en la toxicidad. Premedicar con **dexametasona**, 4 mg VO, de 12/12 h, por 3 días, iniciando 1 día antes de la QT. La suplementación de **ácido fólico** y **vitamina B12** reduce la toxicidad del **pemetrexed**. Administrar **ácido fólico** (0,4 a 1 mg VO 1 vez/día) por lo menos 5 días antes de la administración de **pemetrexed**. Mantener durante todo el tratamiento y hasta 21 días después de la última dosis. Administrar **vitamina B12**, 1,000 mcg, dosis única, 1 semana antes del inicio del tratamiento y resuplementar cada 3 ciclos de **pemetrexed**. Entretanto, en un estudio de carcinoma de pulmón de pequeñas células, la administración de **vitamina B12** con poca anticipación (menos de 7 días) del primer ciclo de QT no condujo a un aumento de la toxicidad al compararla con la administración > 7

días antes del inicio de la QT [*J Thorac Oncol* 3:1308, 2008].

PENTOSTATINA

Nombre comercial: Nipent (SuperGen).

Presentación: frasco-ampolla de 10 mg.

Reconstitución: 5 mL de AD, concentración: 2 mg/mL.

Dilución: SG 5% o SF 0,9%, 25 a 50 mL, concentración final máxima de 0,33 ó 0,18 mg/mL, respectivamente.

Tiempo de infusión: *bolus* o 20 a 30 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles para

pacientes con ClCr ≤ 60 mL/min.

Observación. Hidratar con 500 a 1,000 mL de SF antes y después de la administración del medicamento. Administrar 500 mL de SG 5% después de la infusión del medicamento.

PLERIXAFOR

Nombre comercial: Mozobil (Genzyme).

Presentación: solución inyectable de 20 mg/mL.

Reconstitución/dilución: solución lista para el uso.

Tiempo de infusión: administración subcutánea.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: ClCr ≤ 50 mL/min. – reducir la dosis en 30% para 0,16 mg/kg/día (no exceder 27 mg/día).

PREDNISONA

Nombres comerciales: Artinizona (Teuto), Corticorten (Neo Química), Meticorten (Mantecorp), Predson (Cristália), Prednisona (Eurofarma), Predval (Sanval).

Presentación: comprimidos de 5 y 20 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

PROCARBAZINA

Nombre comercial: Natulan (Sigma-Tau).

Presentación: cápsulas de 50 mg.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles; usar con cautela.

Ajuste por la función renal: contraindicada cuando ClCr < 30 mL/min.

Observación. Puede inducir efecto antabuz (no ingerir bebidas alcohólicas). Durante el tratamiento se deben evitar alimentos ricos en tiramina.

RALTITREXED

Nombre comercial: Tomudex (AstraZeneca).

Presentación: frasco-ampolla de 2 mg.

Reconstitución: 4 mL de AD, concentración: 0,5 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 50 a 250 mL.

Tiempo de infusión: 15 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario en insuficiencia hepática leve y moderada; no es recomendada la administración en pacientes con insuficiencia hepática grave, ictericia clínica o hepatopatía descompensada.

Ajuste por la función renal: ClCr 55 a 65 mL/min. – administrar 75% de la dosis; ClCr 25 a 54 mL/min. – administrar 50% de la dosis; ClCr < 25 mL/min. – no administrar.

RITUXIMAB

Nombre comercial: MabThera (Roche).

Presentación: frasco de 100 y 500 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración: 1 a 4 mg/mL.

Tiempo de infusión: durante la primera infusión, iniciar con velocidad de 50 mg/h y aumentar en escalonamientos de 50 mg/h cada 30 min. Si no existe reacción a la infusión, continuar hasta un máximo de 400 mg/h. En caso que se presente una reacción a la infusión, suspender la infusión hasta la mejora completa de los síntomas y reiniciar en velocidad 50% inferior. En las infusiones subsiguientes, iniciar con velocidad de 100 mg/h y aumentar cada 30 min., en escalonamientos de 100 mg/h, hasta un máximo de 400 mg/h.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Premedicar con **acetaminofén**, 750 mg VO, y **difenhidramina**, 50 mg IV. Antes de la primera dosis, recomendamos **dexametasona**, 20 mg IV.

SORAFENIB

Nombre comercial: Nexavar (Bayer).

Presentación: comprimidos de 200 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario para pacientes con Child-Pugh A o B; no existen estudios

con pacientes que presenten Child-Pugh C.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. Monitorear PA semanalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento, ya que la hipertensión leve a moderada puede presentarse en 16,9% de los pacientes. Para la hipertensión, medicar según directriz estándar. Si existe toxicidad cutánea/síndrome manopie ≥ grado 2 no manejable por tratamiento tópico, reducir la dosis de **sorafenib** de 400 mg, 2 veces/día, para 400 mg, 1 vez/día, después del primer episodio y, posteriormente, si es necesario, para 400 mg en días alternados.

SUNITINIB

Nombre comercial: Sutent (Pfizer).

Presentación: cápsulas de 12,5, 25 y 50 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario en pacientes con Child-Pugh A o B. No existen datos disponibles para pacientes con TGO o TGP > 2,5 veces límite superior de la normalidad (por enfermedad hepática) o TGO o TGP > 5 veces límite superior de la normalidad (por infiltración neoplásica).

Ajuste por la función renal: no es necesario para pacientes con ClCr > 42 mL/min. No existen datos disponibles para pacientes con insuficiencia renal más severa.

Observación. Al contrario del **sorafenib**, que requiere ayuno, el **sunitinib** puede ser ingerido con alimentación.

TALIDOMIDA

Nombres comerciales: no disponible comercialmente, solamente se distribuye en puestos de salud.

Presentación: comprimidos de 100 mg.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. En Brasil, la **talidomida** es suministrada sólo a través de puestos de salud, siendo

necesario completar un recetario y documentación especial, obedeciendo las resoluciones de la ANVISA. Los cuidados rigurosos para la contracepción deben ser obedecidos tanto en hombres como en mujeres, debido al potencial teratogénico del medicamento. Administrar la **talidomida** a la noche para minimizar la somnolencia. Recomendamos la prescripción rutinaria de medidas laxativas.

TAMOXIFENO

Nombres comerciales: Nolvadex/Nolvadex D (AstraZeneca), Tamoxin (Eurofarma), Tecnotax (Zodíac).

Presentación: comprimidos de 10 y 20 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Monitorear frecuentemente el RNI en pacientes que reciben **dicumarínicos**, pues existe interacción medicamentosa entre los dos medicamentos. El uso de **tamoxifeno** está asociado a la hiperplasia endometrial y al cáncer de endometrio. Entretanto, el monitoreo con ecografía (ECO) transvaginal de rutina no se mostró costo-efectiva. Recomendamos examen pélvico ginecológico anual e investigación más profunda solamente si se presenta sangrado vaginal [*J Clin Oncol* 18:3464, 2000]. En el 2002, la *Food and Drug Administration* (FDA) incluyó en el

prospecto del medicamento un aviso informando sobre el aumento del riesgo de sarcoma de útero en pacientes que reciben **tamoxifeno**. Se estima que la incidencia sea de 0,017% al año [*N Engl J Med* 346:1832, 2002].

TEGAFUR Y URACIL

Nombre comercial: UFT (Bristol-Myers Squibb); UFT (Merck).

Presentación: cápsulas de 100 mg.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles. Tal vez sea necesario en disfunción hepática grave.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

TEMOZOLOMIDA

Nombre comercial: Temodal (Schering-Plough).

Presentación: cápsulas de 5, 20, 100 y 250 mg. Frasco-ampolla conteniendo polvo liofilizado, 100 mg.

Reconstitución: con 41 mL de agua destilada, concentración: 2,5 mg/mL. La solución reconstituida está lista para la infusión utilizándose bolsas de PVC.

Tiempo de infusión: 90 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario. Administrar con cautela en la disfunción hepática grave. La incidencia de leucopenia y reacción adversa gastrointestinal se muestra aumentada en los pacientes con comprometimiento de la función hepática.

Ajuste por la función renal: no es necesario. Administrar con cautela cuando ClCr < 36 mL/min.

Observación. Ingerir las cápsulas enteras, con agua (no deben ser masticadas o abiertas). La **temozolomida** IV debe administrarse en la misma dosis que VO:

TENSIROLIMUS

Nombre comercial: Torisel (Wyeth).

Presentación: frasco de 25.

Reconstitución: con diluyente propio, concentración: 10 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% 250 mL. No utilizar frascos que contengan PVC. Usar filtro 1,2 µ.

Tiempo de infusión: 60 min.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Premedicar con **difenhidramina**, 25 a 50 mg IV. Para pacientes que usan inhibidores fuertes del CYP3A4 deben reducir la dosis de **tensirolimus** de 25 a 12,5 mg/semana. En pacientes que usan inductores fuertes del CYP3A4, la dosis de **tensirolimus** puede ser aumentada de 25 hasta 50 mg/semana.

TENIPÓSIDO

Nombre comercial: Vumon (Bristol-Myers Squibb).

Presentación: ampolla de 50 mg.

Dilución: SG 5% o SF 0,9% (más usual), en las concentraciones de 0,1 a 0,4 mg/mL o concentraciones que deben ser menores que 1 mg/mL. No utilizar frascos que contengan PVC.

Tiempo de infusión: 30 a 60 min.

Ajuste por la función hepática: puede ser necesario, aunque no está establecido.

Ajuste por la función renal: puede ser necesario, aunque no está establecido.

Observación. Puede presentarse reacción anafiláctica. En pacientes con Síndrome de Down, reducir la dosis en 50%, ya que en esa población la mielosupresión es más común. Las soluciones de **heparina** pueden precipitar la solución, por eso, realizar lavado de la línea de infusión con SF 0,9% o SG 5% antes y después de la administración.

TIOSULFATO DE SODIO

Nombres comerciales: Hipossulfito de sódio (IC HC-FMUSP); Tiossulfito de sódio (AMERICAN REGENT).

Presentación: 25% – 250 mg/mL.

Reconstitución: Listo para el uso.

Dilución: Para dosis de 9,000 mg/m² diluir en 300 mL de AD; para dosis de 12,000 mg/m² diluir en 500 mL de AD.

Tiempo de infusión: 9,000 mg/m² en 5 min.; 12,000 mg/m² en 6 h de infusión.

Ajuste por la función hepática: puede ser necesario, aunque no está establecido.

Ajuste por la función renal: puede ser necesario, aunque no está establecido.

TIOTEPA

Nombres comerciales: Thioplex (Wyeth), Thiotepa (Lederle).

Presentación: frasco-ampolla de 15 mg.

Reconstitución: 1,5 mL de AD, concentración: 10 mg/mL.

Dilución: para la administración IV utilizar SF 0,9%, concentración máxima: 2,5 mg/mL.

Tiempo de infusión: 15 min.

Ajuste por la función hepática: puede ser necesario, aunque no está establecido.

Ajuste por la función renal: puede ser necesario, aunque no está establecido.

TIMOSINA ALPHA 1

Nombre comercial: Zadaxin

(SciClone Pharmaceuticals).

Presentación: frasco-ampolla con 1,6 mg de polvo liofilizado.

Reconstitución: 1,0 mL del diluyente propio, listo para usar.

Administración: SC; no puede ser administrado por vía IV.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles.

TIOGUANINA

Nombre comercial: Lanvis (GlaxoSmithKline).

Presentación: comprimidos de 40 mg.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

TOPOTECÁN

Nombre comercial: Hycamtin (GlaxoSmithKline).

Presentación: frasco-ampolla de 4 mg. Cápsulas de 0,25 ó 1 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, concentración: 0,02 a 0,5 mg/mL.

Tiempo de infusión: 30 min., o infusión continua según protocolo.

Ajuste por la función hepática: no es necesario para BT 1,5 a 10 mg/dL.

Ajuste por la función renal: para la administración IV, ClCr 20 a 39 mL/min. – administrar 50% de la dosis; ClCr < 20 mL/min. – no administrar. Para administración VO, reducir dosis para

1,8 mg/m²/día si ClCr 30 a 49 mL/min.; para ClCr < 30 mL/min., no existen datos suficientes para el uso.

TRABECTEDINA

Nombre comercial: Yondelis (PharmaMar/Johnson & Johnson).

Presentación: frasco de 0,25 y 1 mg.

Reconstitución: AD; concentración final: 0,05 mg/mL.

Dilución: SF 0,9% o SG 5% 500 mL para el acceso venoso central o 1,000 mL para el acceso venoso periférico.

Tiempo de infusión: IC 24 h.

Ajuste por la función hepática: contraindicada en pacientes con bilirrubina > LSN o TGO o TGP > 2,5 veces LSN o fosfatasa alcalina > 2,5

veces LSN antes del inicio del tratamiento. Durante el tratamiento, en caso que TGO o TGP > 2,5 veces LSN en el D21 o BT > LSN, reducir la dosis para 1,2 mg/m².

Ajuste por la función renal: no es necesario. El medicamento no fue estudiado en pacientes con ClCr < 30 mL/min.

Observación. Premedicar con **dexametasona**, 20 mg IV, para la hepatoprotección y profilaxis contra náuseas. Obtener determinación de los niveles de CPK antes de iniciar el tratamiento. La **trabectedina** no debe ser usada en pacientes con CPK basal > 2,5 veces LSN debido al riesgo de la rabdomiólisis.

TRASTUZUMAB

Nombre comercial: Herceptin (Roche).

Presentación: frasco-ampolla de 440 mg.

Reconstitución: con el diluyente que acompaña al producto, concentración: 21 mg/mL.

Dilución: SF 0,9%, 250 mL.

Tiempo de infusión: La infusión inicial debe realizarse en 90 min. Si es bien tolerada, realizar las próximas infusiones en 30 min.

Ajuste por la función hepática: no es necesario.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Monitorear la cardiotoxicidad durante el tratamiento.

TROPISETRON

Nombre comercial: Navoban (Novartis).

Presentación: ampolla de 5 mg/5 mL; cápsulas de 5 mg.

Dilución: cada ampolla en 100 mL de SF 0,9% o SG 5%.

Tiempo de infusión: 15 min.

Ajuste por la función hepática: probablemente no es necesario.

Ajuste por la función renal: probablemente no es necesario.

VINBLASTINA

Nombres comerciales: Faulblastina (Libbs), Sulfato de Vinblastina (Opem Pharmaceuticals), Velban (Lilly).

Presentación: frasco-ampolla de 10 mg.

Reconstitución: 10 mL de SF 0,9%, concentración: 1 mg/mL.

Dilución: hasta 100 mL de SF 0,9%.

Tiempo de infusión: *push* o infusión de 15 min.

Ajuste por la función hepática: BT 1,5 a 3 mg/dL o TGO 60 a 180 U/L – administrar 50% de la dosis; BT > 3 mg/dL o TGO ≥ 180 U/L – no administrar.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Orientar la dieta y el uso de laxantes para evitar la constipación.

VINCRISTINA

Nombres comerciales: Fauldvincri (Libbs), Vincizina CS (Pfizer), Vincrisan (Cristália).

Presentación: frasco-ampolla de 1 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 50 mL.

Tiempo de infusión: 1 ó 15 min. en la vena periférica o infusión continua por medio de catéter venoso central.

Ajuste por la función hepática: BT 1,5 a 3 mg/dL o TGO 60 a 180 U/L – administrar 50% de la dosis; BT > 3 mg/dL o TGO ≥ 180 U/L – no administrar.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Orientar dieta y uso de laxantes para evitar la constipación. Si existe neurotoxicidad severa, el

medicamento deberá ser suspendido.

VINORELBINA

Nombres comerciales: Neocitec (Sandoz), Evotabina (Evolabis).

Presentación: frasco-ampolla de 10 y 50 mg.

Dilución: SF 0,9% o SG 5%. Concentración: 0,5 a 2 mg/mL.

Tiempo de infusión: 6 a 10 min.

Ajuste por la función hepática: BT 2,1 a 3 mg/dL – administrar 50% de la dosis; BT > 3 mg/dL – administrar 25% de la dosis.

Ajuste por la función renal: no es necesario.

Observación. Suspender el medicamento si la neurotoxicidad es ≥

grado 2.

VORINOSTAT

Nombre comercial: Zolinza (Merck Sharp & Dohme).

Presentación: cápsulas de 100 mg.

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: no existen datos disponibles, entretanto, es probable que no haya necesidad de ajuste de dosis, una vez que el medicamento no es eliminado por vía renal.

Observación. Monitorear periódicamente a los pacientes con ECG, siempre que exista una prolongación del intervalo QT.

ZOLEDRONATO

Nombres comerciales: Zometa (Novartis), Aclasta (Novartis).

Presentación: frasco-ampolla de 4 mg (Zometa) y 5 mg (Aclasta).

Dilución: SF 0,9% o SG 5%, 100 mL. Aclasta: solución lista para el uso.

Tiempo de infusión: 15 min. (la velocidad de la infusión debe ser rigurosamente obedecida para evitar toxicidad renal).

Ajuste por la función hepática: no existen datos disponibles.

Ajuste por la función renal: para el tratamiento de eventos óseos relacionados a la metástasis o mieloma múltiple, se debe reducir la dosis como se indica a continuación: ClCr > 60 mL/min. – administrar 4 mg; ClCr 50 a

60 mL/min. – administrar 3,5 mg; ClCr 40 a 49 mL/min. – administrar 3,3 mg; ClCr 30 a 39 mL/min. – administrar 3 mg; ClCr < 30 mL/min. – no administrar. Para el tratamiento de hipercalcemia relacionada a la neoplasia, se puede administrar **zoledronato** en la dosis de 4 mg para los pacientes con creatinina < 4,5 mg/dL.

Observación. Suspender temporalmente el **zoledronato** si existe un aumento de 0,5 mg/dL de la creatinina basal, cuando la Cr < 1,4 mg/dL pretratamiento, o de 1,0 mg/dL de la creatinina basal, cuando Cr ≥ 1,4 mg/dL pretratamiento. Reintroducir el medicamento cuando la creatinina vuelva para el valor basal + 10%. Fiebre y escalofríos son comunes en las primeras 24 h, después de la

administración del medicamento. Si es necesario, usar antiinflamatorios no hormonales o esteroides.

- MOC -