

PAUTAS DE ONCOLOGIA MÉDICA PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO SISTEMICO Y SEGUIMIENTO

Cátedra de Oncología Clínica

Servicio de Oncología Clínica

Hospital de

ClínicasFacultad de

Medicina Universidad de

la República

Diciembre 2022

PAUTAS DE ONCOLOGIA MEDICA PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO SISTÉMICO Y SEGUIMIENTO

INDICE

<u>INTRODUCCIÓN</u>	
<u>CÁNCER DE MAMA*</u>	
<u>CÁNCER DE MAMA: QUIMIOPREVENCIÓN</u>	
<u>CÁNCER DE MAMA: PREVENCIÓN SECUNDARIA EN LA POBLACIÓN GENERAL</u>	
<u>CÁNCER DE PULMON CELULAS NO PEQUEÑAS*</u>	
<u>CÁNCER DE A PULMON A CELULAS PEQUEÑAS*</u>	
<u>MESOTELIOMA PLEURAL*</u>	
<u>CÁNCER DE CABEZA y CUELLO (excluyendo nasofaringe)</u>	
<u>CÁNCER DE NASOFARINGE</u>	
<u>CÁNCER DE GLANDULAS SALIVALES</u>	
<u>TUMORES NEUROENDOCRINOS</u>	
<u>CÁNCER DE ESOFAGO y UNIÓN E-G*</u>	
<u>CÁNCER DE ESTÓMAGO</u>	
<u>CÁNCER DE COLON Y RECTO*</u>	

<u>PREVENCIÓN EN CÁNCER DE COLON EN POBLACIÓN DE RIESGO PROMEDIO</u>	
<u>CÁNCER DE REGION ANAL*</u>	
<u>CÁRCINOMA DE VIA BILIAR</u>	
<u>CÁNCER DE PANCREAS</u>	
<u>HEPATOCARCINOMA</u>	
<u>GIST</u>	
<u>CARCINOMATOSIS PERITONEAL</u>	
<u>CÁNCER DE ENDOMETRIO</u>	
<u>CÁNCER DE CUELLO DE UTERO*</u>	
<u>CÁNCER DE OVARIO</u>	
<u>ENFERMEDADES DEL TROFOBLASTO</u>	
<u>CÁNCER DE RIÑÓN*</u>	
<u>CÁNCER DE PRÓSTATA*</u>	
<u>TUMORES GERMINALES DE TESTICULO</u>	
<u>CÁNCER DE VEJIGA</u>	
<u>CÁNCER DE PENE</u>	
<u>MELANOMA CUTANEO*</u>	
<u>TUMORES DE PIEL NO MELANOMA</u>	
<u>MELANOMA OCULAR*</u>	
<u>CARCINOMA CÉLULAS DE MERKEL</u>	
<u>SARCOMAS DE PARTES BLANDAS DEL ADULTO</u>	

<u>SARCOMA DE EWING</u>	
<u>OSTEOSARCOMA</u>	
<u>TUMORES PRIMITIVOS DEL SNC*</u>	
<u>CÁNCER DE TIROIDES*</u>	
<u>CÁNCER METASTÁSICO DE PRIMITIVO OCULTO</u>	
<u>TUMORES ASOCIADOS AL SIDA</u>	
<u>TRATAMIENTOS DE SOPORTE</u>	
<u>TROMBOPROFILAXIS ANTICOAGULACIÓN*</u>	
<u>CUIDADOS PALIATIVOS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO</u>	
<u>PROTECCIÓN DE LA FERTILIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO*</u>	
* Actualizaciones 2022	

INTRODUCCION

Estas pautas son el resultado del análisis de la evidencia disponible sobre las diferentes opciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer en sus diferentes localizaciones. Son realizadas por el equipo docente del Servicio de Oncología Clínica de la Facultad de Medicina en conjunto con representantes de equipos oncológicos de diferentes centros asistenciales públicos y privados del País.

Se trata de recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento basadas en la evidencia disponible y acordes a los estándares internacionales así como a la realidad asistencial nacional.

En los últimos años y gracias a los avances en el conocimiento de las bases moleculares de la carcinogénesis y de la inmunología tumoral, se han desarrollado y comercializado un número creciente de medicamentos contra el cáncer. Algunos de estos medicamentos han demostrado prolongar la vida o la calidad de vida o ser más seguros que los disponibles previamente. Asimismo los precios se han incrementado en forma muy significativa lo que explica que aún en los países más ricos pacientes que podrían beneficiarse no accedan a estos nuevos tratamientos.

Nuestra Cátedra, en consonancia con los cometidos específicos de la Facultad de Medicina, está comprometida con la promoción de hábitos saludables, la mejora creciente de la calidad asistencial y el desarrollo de acciones que apunten a continuar incrementando el acceso al mejor cuidado de la salud.

Es por ello que nos hemos propuesto hacer énfasis en el análisis del valor clínico agregado de los nuevos tratamientos con respecto a las alternativas disponibles, tanto en términos de sobrevida como de seguridad o calidad de vida. Esperamos que ello contribuya a la mejor selección de los tratamientos a incorporar al Formulario Terapéutico Nacional.

CÁNCER DE MAMA PRECOZ

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

- Diagnóstico positivo

Se basa en el examen clínico mamario, la mamografía+/-ecografía mamaria y la certificación cito/histológica.

- Diagnóstico de extensión lesional y de riesgo de recaída

Anamnesis y examen físico.

Anatomía patológica con Hematoxilina y Eosina: tamaño, tipo histológico, grado histológico, márgenes de resección, estado de los ganglios linfáticos axilares. No se recomienda la búsqueda de metástasis ocultas en el ganglio centinela por IHQ cuando es negativo por hematoxilina y eosina.

Determinación del Receptor de Estrógenos (RE) y del Receptor de Progesterona (preferentemente mediante IHQ). Determinación del estado de HER2/neu mediante IHQ y/o FISH.

Cuando existan dudas acerca del posible beneficio de incluir la quimioterapia en el tratamiento adyuvante pueden considerarse en caso de estar disponibles, la determinación del score IHC4 o el estudio del perfil de expresión génica mediante Oncotype dx (puede realizarse en muestra parafinada) o Mammaprint® (requiere tejido fresco) (Paik et al. , N. Engl. J. Med. 2004; 351, 2817- 2826 ; van de Vijver, M et al. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1999-2009. Cuzick J et al. J Oncol 2011; 29:4273-4278).

Enzimograma hepático, calcemia, hemograma.

Imagenología de tórax y abdomen (RxTx y Ecografía abdominal o TAC de tórax y abdomen). En pacientes con enfermedad estadio I solamente frente a manifestaciones clínicas o alteraciones de laboratorio sugestivas de secundarismo.

Centellograma óseo: en pacientes de alto riesgo (T4 o N2 o dolores óseos o alteraciones de laboratorio sugestivas de metástasis óseas).

PET-CT: en estadios II o III con imágenes dudosas de extensión a distancia, luego de estadificación por imagenología convencional

En pacientes en tratamiento o control luego del diagnóstico de cáncer de mama, ante sospecha clínica de recurrencia o metástasis o elevación del CA15-3, si persisten dudas luego de estudios imagenológicos convencionales. El PET-CT no sustituye a la imagenología mamaria convencional dado su baja sensibilidad para detectar lesiones pequeñas

Otros estudios: en base a las manifestaciones clínicas y los signos de laboratorio

– **Estadificación**

TNM, 8va ed. 2018 (www.cancerstaging.net).

– **Subtipos biológicos**

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, reconociéndose subtipos biológicos con diferente pronóstico. Los estudios de expresión génica mediante microarreglos han llevado al reconocimiento de subtipos moleculares (luminal A, luminal B, HER2-enriquecido, Claudin -low, basal-símil) (Perou CM et al. Nature 2000; 406: 747; Sorlie T. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98:10869; Hu et al BMC Genomics, 2006; Prat et al. Mol Oncol, 2011). Si bien no es exacta, existe una correspondencia razonablemente buena entre estos subtipos y los determinados mediante la evaluación por IHQ del estado de RE, RP, HER2 y Ki67 o el grado histológico. (Goldhirsch A et al. Annals of oncology 2011; 22: 1736– 1747)

Luminales A: en general expresan niveles elevados de RE, son HER2negativos e histológicamente son de bajo grado, expresando niveles bajos de Ki67 (<14%).

Luminales B: en su mayor parte son HER2 negativos y expresan RE, pero niveles bajos y frecuentemente son de algo grado, expresando niveles elevados de Ki67 (>14%). Mediante IHQ se reconocen pues dos subgrupos:

- RRHH +, HER 2– y Ki 67 alto (> 14%)
- RRHH +, HER 2 + y cualquier Ki 67.
- HER2-enriquecidos: exhiben niveles altos y/o amplificación de HER2 y no expresan RRH
- Basal-símiles, en su mayor parte corresponden a los carcinomas ductales RE– negativos, RP– negativos y HER2 negativos, es decir triples negativos. No se considera estándar la utilización de CK 6/7 ni HER1 para su identificación. El 80% de los tumores triple negativos corresponden al subtipo basal-like y el resto incluye subtipos especiales de mejor pronóstico como el carcinoma medular y adenoide quístico.

– **Evaluación del riesgo genético**

En pacientes menores de 35 años o con historia familiar de cáncer de mama y/o de ovario evaluar la posibilidad de asesoramiento genético.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA PRECOZ

Márgenes

– **Carcinoma invasor**

En cuanto a la amplitud de los márgenes de resección se considera un margen suficiente que el tumor no contacte con la tinta china (J Clin Oncol 2014;32(14):1507).

– **Carcinoma ductal in situ (CDIS)**

La amplitud de los márgenes en el CDIS se relaciona con el riesgo de recaída local no existiendo consenso acerca de la amplitud del mismo. En los estudios clínicos de pacientes tratadas con cirugía conservadora y RT por CDIS se han evaluado márgenes variables de entre 1 –3 mm.

Actualmente existe consenso en considerar un margen mínimo de al menos 2 mm como suficiente en las pacientes que son tratadas con cirugía conservadora y recibirán RT complementaria.

Esta recomendación se basa en el metaanálisis que Dunne et al. Publicó en el 2009 que incluyó 22 estudios con 4660 pacientes portadoras de CDIS que fueron tratadas con cirugía conservadora seguida de RT (J Clin Oncol 2009, 27:1615). El objetivo primario del mismo fue valorar la tasa de recaída local en relación al tamaño de los márgenes. Con un seguimiento de 84 meses se evidenció una disminución del riesgo de recaída del 64 % en las pacientes con márgenes negativos versus positivos (HR 0.36, 95% CI 0.27–0.47). Al examinar la amplitud de los mismos se evidenció que no hubo menor recurrencia cuando se comparó un margen ≥ 2 mm versus un margen ≥ 5 mm (OR = 1.51; IC 95% 0.51 – 5.0; $p > 0.05$) mientras que un margen < 2 mm si se asoció a una mayor recaída incluso en las pacientes que reciben RT (margen de 1 mm versus margen > 5 mm : OR 2.89 , IC 95% 1.3 – 8.1 $p < 0.5$; margen próximo sin contacto con tinta china vs margen > 5 mm :OR 2.56 , IC 95% 1.1 –7.3 $P < 0.5$); por lo que dado los resultados de este metaanálisis se concluye que un margen de 2 mm es suficiente.

En la práctica clínica, al momento de determinar si los márgenes de una paciente operada por CDIS son suficientes o no, se deberá tener en cuenta no sólo el tamaño sino también otros factores tales como: la edad de la paciente, la extensión de la enfermedad próxima al margen, el grado histológico, si contamos con mamografía postoperatoria que no evidencia enfermedad residual, así como el riesgo de recaída que la paciente desea aceptar.

Manejo de la axila.

En pacientes con axila clínicamente negativa, es de elección la detección y biopsia del ganglio linfático centinela.

Uno de los estudios más importantes que llevó a la validación de la biopsia del ganglio centinela es el NSABP–32, estudio randomizado prospectivo con 5611 pacientes, del cual se actualizaron sus resultados en ASCO 2013, mostrando con un seguimiento de 10 años que no existen diferencias significativas en la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad o control regional entre los pacientes con BGC negativo con VGA o sin cirugía posterior (Krag DN et al. Lancet Oncol 2010; 11: 927–33; Julian TB et al. J Clin Oncol 2013;31 suppl; abstr 1000).

El estudio histológico del ganglio centinela es mediante hematoxilina y eosina y cuando es negativo por esta técnica, no está indicada su evaluación por IHQ. Esta recomendación está basada en los resultados de los estudios NSABP–B32 y Z0010 de la ACOSOG. En el estudio NSABP–B32 se buscaron metástasis ocultas en 3268 pacientes con BGC negativo con secciones adicionales del ganglio y estudio de IHQ evidenciándose en 16% la presencia de enfermedad adicional (principalmente células tumorales aisladas y micro metástasis). No se encontraron a 10 años diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global, aunque si un pequeño impacto en la sobrevida libre de enfermedad con diferencia absoluta del 5% que favoreció a quienes no presentaron enfermedad oculta (HR 1. 22; $p 0.018$) (Julian TB et al. J Clin Oncol 2013;31 (suppl; abstr 1000).

El estudio Z0010 evaluó la evolución de 3326 pacientes con ganglio centinela negativo por hematoxilina y eosina, no encontrándose diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad ni en la sobrevida global a 5 años entre aquellas con centinela positivo por IHQ (10% de las pacientes) vs las pacientes con centinela negativo por IHQ (Giuliano AE et al. JAMA 2011; 306:3852)

En relación a la conducta a adoptar cuando el ganglio centinela presenta metástasis, los resultados

de dos estudios randomizados con seguimiento mediano de 10 años sugieren que el vaciamiento axilar ganglionar no ha demostrado impactar en la sobrevida en pacientes seleccionados con axila positiva (Giuliano A et al. JAMA 2011; 305(6):569; Galimberti V et al. Lancet Oncol 2013; 14(4):297; Lancet Oncol 2018 19(10): 1385–1393)

Del análisis de estos estudios surge que en pacientes con cáncer de mama T1 T2 NO con RRHH positivos y HER2 negativos que son tratada con cirugía conservadora y biopsia de ganglio centinela, en las que se encuentra una micro o macro metástasis siempre que reciban RT adyuvante y tratamiento sistémico adyuvante pueden no requerir vaciamiento axilar ganglionar

Con respecto al primero de los estudios publicados, es un estudio fase III de no inferioridad del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z011, que randomizó 891 pacientes con tumores T1 –T2N0 tratadas con cirugía conservadora y biopsia de ganglio centinela a no otra cirugía o vaciamiento axilar ganglionar, no encontró diferencias en SVG a 5 años (91.8% con VAG y 92,5% BGC) ni en la SVLE a 5 años (82,2% VAG y 83,9% con BGC). De este estudio se ha criticado algunos aspectos metodológicos (cierre del estudio con menor n al planeado, 20% de pérdida de seguimiento, no compliance con el protocolo y brazos desbalanceados). Se criticó además el corto seguimiento al reporte de los primeros resultados, pero recientemente se ha reportado la tasa de recidiva axilar y local a 10 años que no muestra diferencias entre los brazos de tratamiento (recidiva axilar 1.5% versus 0.5% para el VGA; recidiva local 3.8% para BGC versus 5.6% para el VGA). Dado que la mayoría de las pacientes del estudio eran: posmenopáusicas, con tumores T1, con GHF 1 –2, sin invasión vasculolinfática, ambos RRHH+, con un solo ganglio positivo en la BGC, una mediana de dos ganglios axilares resecados y recibieron QT adyuvante, las pacientes con estas características son las que se recomienda considerar para no realizar un VGA. No se aplicarían estos resultados a pacientes tratadas con mastectomía o axila positiva clínicamente. Además, es desconocido si estos resultados se aplicarían en las pacientes con tumores HER2 positivos. (Giuliano A. et al Ann Surg. 2016; 264(3):413–20; Giuliano A. et al. JAMA 2011;305 (6): 569.)

Por otro lado, el vaciamiento ganglionar axilar podría también considerarse opcional en pacientes en quienes el número de ganglios comprometidos no cambiaría el tratamiento adyuvante ej. pacientes añosas o con comorbilidades severas.

En ASCO 2013 se presentaron resultados del estudio AMAROS de la EORTC cuya hipótesis de estudio fue que cuando la biopsia de ganglio centinela es positiva la RT axilar ofrece equivalente control local y sobrevida con menos efectos secundarios que el vaciamiento ganglionar axilar. Pacientes con tumores cT1b– T2NOMO fueron randomizados previo a la cirugía a RT axilar (comenzando antes de las 12 semanas de la cirugía) o VGA, si al menos un ganglio de la biopsia de ganglio centinela fuera positivo. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global o sobrevida libre de enfermedad entre ambos brazos de tratamiento y la RT se asoció a significativamente menos linfedema sin diferencias en la calidad de vida y movilidad del brazo (Rutgers EJ et al . J Clin Oncol 2013, 31 (suppl; abstr LBA1001).

TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTEMICO

– Selección del tratamiento sistémico adyuvante

Una herramienta que ha sido utilizada para valorar el pronóstico y el beneficio relativo de los distintos tratamientos sistémicos es: “Adjuvant! Online” (www.adjuvantonline.com), modelo computarizado,

entre cuyas limitaciones cabe destacar que aún no toma en cuenta el estado de HER2 y tampoco el estado del Receptor de Progesterona.

La selección del tratamiento adyuvante se basa en la estimación del pronóstico y del beneficio de los distintos tratamientos sistémicos (quimioterapia, endocrinoterapia, trastuzumab)

Los principales factores que tomar en cuenta son los siguientes:

- 1) **subtipo biológico (RE, RP, HER2, grado histológico, Ki 67)**
- 2) **extensión lesional (T, N)**
- 3) **estado menopáusico**
- 4) **edad, comorbilidades**

En cada caso, la selección del tratamiento sistémico adyuvante debe tomar en cuenta los potenciales beneficios, los posibles efectos adversos y la preferencia del paciente adecuadamente informado.

Las siguientes recomendaciones se basan en los factores antedichos y son aplicables a pacientes con cáncer de mama ductal, lobulillar, mixto o metaplásico. (Ver las recomendaciones para histologías favorables más adelante).

■ Cáncer de mama con RRHH positivos y HER2 negativo

Axila negativa o con micro metástasis

–Tumor invasor 0.5 cm o micro invasor : Hormonoterapia

–Tumor invasor > a 0.5 cm : Hormonoterapia +/- Quimioterapia.

Recomendamos quimioterapia en pacientes con tumor primario invasor > a 0.5 cm y niveles bajos de receptores hormonales, grado histológico 3, alta tasa de proliferación (Ki 67 alto, frecuencia de mitosis)

En aquellos casos en los cuales luego de considerar los marcadores convencionales la indicación de quimioterapia es incierta (tumores voluminosos, grado histológico 2, RRHH positivos en niveles intermedios), puede ser útil la realización de test multiétnicos (ej. Oncotype), en caso de estar disponibles.

En un estudio reciente el score ICH4 (combinación de factores clínicos, histológicos clásicos y 4 marcadores por IHQ) mostró aportar información pronostica similar al Oncotype. (Cuzick J et al. J Clin Oncol 2011; 29:4273–4278)

En las pacientes con tumores T1T2NO RRHH + HER 2 - , que por algunas de sus características clínico-patológicas como las mencionadas, nos haga considerar el tratamiento adyuvante con quimioterapia, el estudio de expresión génica, Oncotype, nos permite identificar las pacientes que no se beneficiaran de la quimioterapia, que son aquellas con score de recurrencia (RS) 1 cm a 5 cm (T1c–T2) o tumores de menor tamaño T1b (0.6 mm –1 cm) con grado histológico intermedio o alto. N Engl JMed. 2015;373(21).

En el 2018 fueron publicados los resultados de 6711 pacientes con cáncer de mama RRHH+ HER2/neu - y ganglios axilares negativos con tamaño tumoral entre 1,1 cm y 5 cm (o 0.5cm a 1cm con GHF o GN alto o intermedio o invasión linfovascular) de riesgo intermedio (RS entre 11 y 25),

incluidas en el estudio TAILORx, que fueron randomizadas a HT vs QT seguido de HT.

Para el total de las pacientes, la sobrevida libre de enfermedad invasiva, objetivo primario del estudio, (recurrencia mamaria o locorregional invasora ipsilateral, recaída a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, muertes por cualquier causa) con HT exclusiva no fue inferior a QT seguido de hormonoterapia (HR 1,08, IC 95% 0,94– 1,24 p=0,26), con similar SVLEI a 9 años (83,3 versus 84,3%). Tampoco fue inferior en SVG: 93,3 vs 93,8 % (HR 0,99 IC 95% 0,79 – 1,22 p =0,89). Esto indica que la QT no agrega beneficio en estas pacientes. Para los subgrupos pre planificados (edad, estatus menopáusico, rango del RS, riesgo clínico o tamaño tumoral) los test de interacción muestran no hubo diferencias significativas con el agregado de QT. Sin embargo, un análisis de subgrupos no planificado, combinando la edad (o estatus menopáusico) y el rango de RS, si muestran una p de interacción significativa en mujeres $\leq$ 50 años (o premenopáusicas) vs mayor 50 años (o posmenopáusicas) con RS entre 16–20 y RS entre 21–25. Con el agregado de QT a la HT en $\leq$ 50 años (o premenopáusicas) la diferencia absoluta en SVLEI a 9 años fue de 9% para RS 16–20 (80.6 vs 89.6%; p= 0.0016) y 6% para RS 21–25 (79.2 vs 85.5%; p= 0.035). También se reportaron para estas mujeres diferencias en la SLE a distancia a 9 años, con diferencia absoluta de 1.6% para el RS 16–20 y 6.5% el para RS 21–25, sin diferencias en SVG. Si bien estos resultados son generadores de hipótesis, la diferencia en recaída a distancia del 6.5% con el agregado de QT en pacientes $\leq$ de 50 años (o premenopáusicas) y RS entre 16–25 hace que la QT adyuvante sea una opción que considerar en este grupo de pacientes. (N Engl J Med 2018;379:111–21)

Con respecto a otro de los estudios multigénicos, Mammaprint, los resultados preliminares del estudio MINDACT, muestra que las características biológicas (teniendo en cuenta el riesgo genómico determinado por este test) son tan importantes como la carga tumoral para tomar decisiones terapéuticas. En este estudio se incluyeron 6693 pacientes operadas de cáncer de mama T1–3N0M0, en las que se tomaron decisiones terapéuticas basadas en el riesgo genómico determinado por Mammaprint y el riesgo clínico utilizando factores clínicos patológicos clásicos y la herramienta informática “Adjuvant! online” (versión 8.0) . En el grupo riesgo genómico bajo/clínico bajo las pacientes no recibieron quimioterapia mientras en el grupo de riesgo genómico alto y clínico alto todas recibieron quimioterapia. Las pacientes de los grupos discordantes (clínico alto/genómico bajo y clínico bajo/genómico alto) fueron randomizadas a quimioterapia o no quimioterapia. Todas las pacientes con RRHH positivos recibieron hormonoterapia adyuvante Así se demostró para 644 pacientes con tumores luminales (RRHH positivos, HER2 negativo) de alto riesgo clínico (incluso hasta con 3 ganglios !12 positivos, G3, etc.) pero de bajo riesgo genómico por el test multigénico , que no se beneficiarían del agregado de quimioterapia a la hormonoterapia, ya que la sobrevida libre de metástasis fue 94.7 % a 5 años con hormonoterapia exclusiva (objetivo primario del estudio) .Si bien el estudio no fue diseñado para evaluar las diferencias en sobrevida con el agregado de la quimioterapia a la hormonoterapia en los grupos discordantes en riesgo clínico y genómico, la sobrevida libre de metástasis para este mismo grupo de pacientes (luminales riesgo genómico bajo/clínico alto) fue 1.5% superior con el agregado de quimioterapia a la hormonoterapia (95.9 %vs 94.4% a 5 años) lo que hace suponer que la escasa diferencia no justificaría los riesgos asociados a la quimioterapia. Un seguimiento mas prolongado será necesario para confirmar estos resultados incluyendo datos de SVLE y SVG Cardozo (F. et al. N Engl J Med 2016; 375(8):717)

Axila positiva (macro metástasis): Hormonoterapia + Quimioterapia.

El estudio fase III RxPONDER (N Engl J Med 2021;385:2336–47) incluyó a 5.015 pacientes con CM ductal, lobulillar o mixto, RRHH + /HER 2 –, EII–III con 1 –3 ganglios +, (incluida la enfermedad micro metastática pN1, 206 pacientes), sometidas a BGC ± VAG, con RS ≤ 25, candidatas a recibir QT adyuvante en base a antraciclinas y/o taxanos. Las pacientes fueron randomizadas 1:1 para recibir HT o HT+ QT.

Los OP del estudio fueron evaluar la SVLEI y la existencia del beneficio relativo con el agregado de la QT ante mayor RS.

En cuanto a las características de las pacientes incluidas: 2/3 eran postmenopáusicas, 56% eran tumores T1, 90% tenían 1 o 2 ganglios +, 85–90% eran GH bajo o intermedio, 2/3 fueron sometidas a VAG y 57% tenían RS 14–25.

Se reportaron los resultados con una mediana de seguimiento es de 5.3 años.

Las pacientes postmenopáusicas que recibieron QT tuvieron similar SVLEI (91.3% vs. 91.9%) ; HR 1.02 IC 95% .082–1.26 P=0.89) y SVLE a distancia a 5 años (94.4% vs. 94.4% HR 0.70 IC 95% 0.81–1.37 P=0.70) que las que no recibieron. Este grupo no se benefició del agregado del tratamiento con QT independientemente del número de ganglios comprometidos, de la categoría del RS, de la edad y del grado histológico.

Sin embargo, en la cohorte de mujeres premenopáusicas, las que recibieron QT tuvieron mayor SVLEI a 5 años vs. las no recibieron QT, con un beneficio absoluto del 5% (93.9% vs. 89%; HR 0.60 IC 95% 0.43–0.83 P=0.002). La SVLE a distancia también fue superior en las pacientes que recibieron QT (96.1% vs. 92.8%; HR 0.58 IC95% 0.39–0.87 P=0.009). El beneficio fue independiente del número de ganglios comprometidos, de la categoría del RS, de la edad y del grado histológico.

El estudio demostró además que el beneficio de la QT no depende de la puntuación del RS. Los resultados en SVG aún son inmaduros debido al número de eventos en el momento de la evaluación.

Ante estos resultados en las pacientes postmenopáusicas con CM ductal, lobulillar o mixto, RRHH+ HER 2– con CM EII–III con 1 –3 ganglios +, y RS <26 son candidatas a tratamiento sistémico con HT exclusiva dado que el agregado de QT no demostró beneficio en SVLEI ni SVL recaída a distancia en estas pacientes. Sin embargo en aquellas premenopáusicas con 1 –3 ganglios +, y RS <26 debe considerarse el agregado de QT dado su beneficio en SVLEI y SVL recaída a distancia.

■ **Cáncer de mama RRHH positivos, Her2 positivo**

Axila negativa/micro metástasis.

–Tumor invasor ≤ 0.5 cm o micro invasor: Hormonoterapia. Con micro metástasis considerar Quimioterapia.

–Tumor invasor 0.6 –1cm: Quimioterapia y Hormonoterapia

El nivel de evidencia científica es bajo para recomendar la quimioterapia en las situaciones mencionadas.

Si bien algunos estudios retrospectivos muestran mayor riesgo de recaída para pacientes con tumores pT1 a y b pN0 aún no se dispone de resultados de estudios randomizados prospectivos que avalen

el uso del Trastuzumab en estos pacientes. En aquellos casos que se considere su indicación se deberá decidir en conjunto con la paciente considerando los potenciales beneficios (aún desconocidos) y los potenciales riesgos, en particular la cardiotoxicidad.

–Tumor invasor > 1 cm : Quimioterapia +Trastuzumab + Hormonoterapia.

Axila positiva (macro metástasis)

–Quimioterapia +Trastuzumab + Hormonoterapia

■ Cáncer de mama RRHH negativos, HER 2 negativo (Triple negativo)

Axila negativa /micro metástasis

Tumor invasor ≤ 0.5 cm o micro invasor: no se recomienda tratamiento sistémico adyuvante. Considerar Quimioterapia con micro metástasis.

Tumor invasor 0.6 cm –1cm : considerar Quimioterapia

Tumor invasor > 1 cm : Quimioterapia

Axila positiva (macro metástasis): Quimioterapia

■ Subtipos histológicos favorables

Tubular y coloide: en general se trata de tumores HER2 negativos, RRHH positivos. La HT es el tratamiento de elección, recomendándose asociar la QT con axila positiva en presencia de macro metástasis.

Consideraciones generales sobre la adyuvancia sistémica

Cuando deben usarse QT y HT, su uso debe ser secuencial (QT-----HT).

Cuando deben usarse QT y RT, su uso debe ser secuencial (QT-----RT), salvo con CMF y docetaxel cuya administración puede ser simultáneo con RT.

Cuando debe usarse HT y Trastuzumab pueden administrarse en forma concurrente con la RT

Endocrinoterapia adyuvante en pacientes postmenopáusicas:

Las estrategias posibles (salvo contraindicaciones específicas) son: la utilización secuencial de tamoxifeno y un Inhibidor de la aromatasa (anastrozole, letrozole o exemestano) o un inhibidor de la aromatasa por 5 o 10 años. Ejemplos de estrategias secuenciales son: tamoxifeno por 2– 3 años y luego un inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años o letrozole por 2 o 3 años seguido de tamoxifeno hasta completar años (Kaufmann M et al. J Clin Oncol.2007; 25:2664–2670 ;Coombes Ch R et al. N Engl J Med2004;350:1081–92; Boccardo F et al. Ann Oncol 2006; 17 (Supplement 7); Baum M et al. Lancet. 2002; 359:2131–9, Thürlimann B et al, N Engl J Med 2005; 353 (26): 2747–57).

Un estudio fase III, randomizó 3697 pacientes posmenopáusicas candidatas a HT adyuvante a 6 brazos: con los 3 inhibidores de aromatasa por 5 años y la estrategia secuencial de TMX x 2 años seguido de uno de los IA hasta completar los 5 años de tto (Anastrozole, Letrozole, Exemestano, TMX x 2 años seguido Anastrozole, TMX x 2 años seguido de Letrozole, TMX x 2 años seguido de

Exemestano). El objetivo primario del estudio fue la SVLE. Con un seguimiento mediano de 60 meses no hubo diferencia entre los esquemas secuenciales vs un IA por 5 años (HR 0.89 IC 95% 0.73–1.08; p0,23), ni en la SVG (HR 0.72 p =0.052). El perfil de toxicidad es similar al reportado en estudios previos, (mayores eventos músculo-esqueléticos para los IA y mayores eventos endometriales para el TMX). A la hora de seleccionar el tratamiento a utilizar se deberá tener en cuenta: comorbilidades, preferencias de la paciente, tolerancia y costos de los medicamentos. (Lancet Oncol. 2018. Apr;19(4):474–485).

En pacientes con ganglios axilares positivos se puede considerar la hormonoterapia extendida: tamoxifeno por 5 años y luego letrozole por 5 años adicionales. (Goss PE et al. J Natl Cancer Inst 2005, 97: 1262.1271)

En pacientes con contraindicaciones o intolerancia al tamoxifeno: Inhibidor de aromatasa por 5 años.

En pacientes que no toleran o tienen contraindicaciones para un inhibidor de aromatasa: tamoxifeno por 5 años , a considerar la extensión a 10 años en relación a la tolerancia dado los resultados de los estudios Atlas y Attom, discutidos más adelante Un estudio fase III (MAR-17) en 1918 pacientes posmenopáusicas que habían recibido 5 años de tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa y randomizadas hasta 2 años de finalizado el mismo, evaluó continuar con letrozole 5 años más hasta completar 10 años de terapia con inhibidor de aromatasa versus placebo. Las pacientes podían haber recibido previamente tamoxifeno por cualquier período de tiempo, lo cual sucedió en el 70% de las pacientes con una mediana de duración de 5 años. Con un seguimiento mediano de 6.3 años se evidenció:

Beneficio estadísticamente significativo en SVLE a 5 años a favor del letrozole con una diferencia absoluta del 4 % (95% vs 91%; HR 0.66; IC 95% 0.48–0.91 ;p 0.01), sin diferencias en la SVG (93 vs 94%; p 0.83). También a favor de letrozole versus placebo se observaron diferencias en: recurrencia del tumor primario o nuevo cáncer de mama contralateral: 7.0 vs 10.2%recidiva a distancia : 4.4 vs 5.5%cáncer de mama contralateral: 1.4% vs 3.2%.

Los eventos adversos fueron similares salvo los óseos que fueron mayores con significancia estadística en el grupo con letrozole: dolores óseos (18 vs 14%), fracturas (14 vs 9%) y osteoporosis (11 vs 6%) Goss PE N Engl J Med. 2016 ;375(3): 209–19. La decisión de continuar 5 años mas de un inhibidor de aromatasa debe discutirse en forma individual con cada paciente, teniendo en cuenta los riesgos y potenciales beneficios de la estrategia, balanceando el riesgo de recaída de las pacientes (por ejemplo, en pacientes con axila positiva) y el beneficio del 4% en SVLE, sin beneficio en SVG y el aumento de los eventos adversos óseos. En pacientes con contraindicaciones o intolerancia al tamoxifeno: Inhibidor de aromatasa por 5 años. En pacientes que no toleran o tienen contraindicaciones para un inhibidor de aromatasa: tamoxifeno por 5 años, a considerar la extensión a 10 años en relación a la tolerancia dado los resultados de los estudios Atlas y Attom, discutidos más adelante.

Endocrinoterapia adyuvante en pacientes premenopáusicas:

La estrategia estándar es tamoxifeno +/- ablación ovárica (agonista LHRH).

Si luego de 2–3 años es postmenopáusica rotar a un inhibidor de aromatasa o seguir con tamoxifeno hasta completar 5 años y luego rotar al inhibidor de aromatasa.

Si persiste premenopáusica la recomendación actual es considerar continuar el tratamiento con tamoxifeno hasta completar 10 años en base a los resultados de los estudios Atlas y Attom.

Duración del tratamiento con HT adyuvante:

Contamos con estudios que plantean beneficio de continuar con tamoxifeno por 10 años con respecto al tratamiento por 5 años, reduciendo significativamente la recurrencia y mortalidad por cáncer de mama

En el estudio Atlas se analizaron resultados de 6846 pacientes con RE positivo que habían recibido Tamoxifeno por 5 años y habían sido randomizados a Tamoxifeno hasta completar 10 años o suspender el tratamiento, demostrando el tratamiento prolongado reducir significativamente el riesgo relativo de muerte en 29% (RR 0.71; p 0.0016), beneficio que aparece luego de los 10 años del tratamiento (ganancia absoluta en sobrevida de 2.8 %) (Davies C et al .Lancet 2013;381(9869):805–16)

En ASCO 2013 se presentaron resultados del estudio Attom, que incluyó 6953 pacientes randomizadas, pero 40% de las cuales presentaban RE positivo y 60% desconocidos. Con 10 años de tratamiento la reducción del riesgo relativo de muerte fue del 22 % (con una ganancia absoluta en sobrevida del 2%) no alcanzando este beneficio niveles de significación estadística (RR 0.88 IC 95% 0.7–1.01; p 0.06), aunque sí con la combinación de resultados de los dos estudios (RR 0.85 IC 95% 0.77–0.94; p 0.001) (Gray RG et al. J Clin Oncol 2013;31,suppl; abstr 5). En ambos estudios el beneficio del tratamiento es superior al de los potenciales riesgos; en el estudio Atlas luego de 10 años de tratamiento se registra aumento significativo del riesgo de embolia pulmonar (RR 1.87) con una mortalidad del 0.2% para ambos grupos de tratamiento y un aumento significativo del riesgo de cáncer de endometrio (RR 1.74) con un aumento absoluto de la mortalidad del 0.2% por esta causa con el tratamiento prolongado. En el estudio Attom también se registra un aumento significativo del riesgo de cáncer de endometrio (RR 2.20) y muerte (1.83) por esta causa (diferencia absoluta de mortalidad del 0.5%)

Si bien 90% de las pacientes del estudio Atlas eran posmenopáusicas, se plantea que esta estrategia podría ser más útil en pacientes premenopáusicas porque no ha sido comparada con el uso de inhibidores de aromatasa y porque este grupo de pacientes presenta menor riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio.

El estudio fase 3 ABCSG–16 randomizó 3484 mujeres posmenopáusicas con CM E I–III que habían recibido 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno, IA o ambos en forma secuencial a recibir anastrozole durante 2 vs. 5 años más. En el análisis primario se incluyeron 3208 pacientes que permanecieron sin evidencia de recaída a los 2 años. La mayoría de las pacientes incluidas tenían tumores con T1 (72.8%) y N0 (66.9%) y no recibieron quimioterapia adyuvante (71.2%). La SVLE a los 8 años de completar el tratamiento en el grupo de 2 años y la SVG fueron similares en ambos grupos: 73.6% y 73.9% (HR 0.99 IC 95% 0.85–1.15; p = 0.90) y 87.5% vs. 87.3% (HR 1.02 IC 95% 0.83–1.25) para las pacientes que recibieron IA por 2 y 5 años respectivamente. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación al riesgo de CM contralateral o segundo CM. Además, el tratamiento prolongado con IA se asoció con mayor riesgo de fractura: 4.7% vs. 6.3 % (HR 1.35 IC 95% 1 –1.84, p = 0.05). Los efectos adversos relacionados con el anastrozole fueron los reportados en otros estudios, las tasas respectivas de eventos considerados relacionados con el anastrozole

fueron del 2.3% y el 4% (N Engl J Med 2021; 385: 395–405)

Por lo que pensamos que al momento de evaluar la duración de la extensión del tratamiento adyuvante con IA en postmenopáusicas, luego de finalizado los 5 años de tratamiento (2 vs. 5 años) se debe tener en cuenta el riesgo de recaída, la tolerancia al tratamiento y la preferencia de la paciente, extender el tratamiento de HT por 2 años con IA debe considerarse una opción estándar en pacientes postmenopáusicas con características similares a las que fueron incluidas en el estudio.

En pacientes que cambian su estatus menopáusico y se rota a un inhibidor de aromatasa se recomienda determinar en forma seriada estradiol y FSH. Si la paciente retoma la función ovárica se rota nuevamente a tamoxifeno.

Agonistas LHRH:

En premenopáusicas RE +, el beneficio de la supresión ovárica (agonistas LHRH tipo goserelina) es similar al del CMF.

Los agonistas LHRH deberían administrarse por 2 años, pero la duración óptima no ha sido establecida así como cuanto beneficio agregan al tratamiento con Tamoxifeno. En pacientes premenopáusicas, el análisis conjunto y primario de los estudios TEXT y SOFT que evalúan el beneficio de la combinación de un inhibidor de la aromatasa, Exemestane, a la supresión ovárica vs Tamoxifeno + supresión ovárica muestra con seguimiento mediano de 5.7 años un beneficio significativo en sobrevida libre de enfermedad de 3.8% a 5 años a favor de la combinación con un inhibidor de la aromatasa. SVLE a 5 años: 91.1 % vs 87.3; HR 0.72 (IC 0.60–0.85 p <0.001).

Dado que el análisis de sobrevida libre de metástasis en el subgrupo de pacientes que recibió QT muestra mejores resultados con respecto a quienes no habían recibido QT adyuvante a favor del brazo con exemestano, se sugiere que las pacientes de mayor riesgo obtendrían mayor beneficio de esta estrategia. No hay diferencias significativas en la sobrevida global con el seguimiento actual.

El beneficio reportado debe balancearse con los efectos adversos presentes en alto porcentaje de pacientes (músculo esqueléticos, depresión, osteoporosis, alteraciones sexuales, tuforadas de calor). Los efectos adversos grado 3 y 4 reportados para ambos brazos del estudio son de aproximadamente 30%, con mayor frecuencia de síntomas músculo esqueléticos (11% v 5%), fracturas (1.3% vs 0.8%), isquemia cardiaca (0.3 % vs 0.1%) y dispareunia (2.3% vs 1.4%) en el brazo con exemestano y mayor frecuencia de eventos tromboembólicos en el brazo con TMX (1.9 vs 0.8%). Se aguardan mayor seguimiento de este estudio para mejor definición de los riesgos y beneficios así como resultados del brazo con Tamoxifeno del estudio SOFT que informará sobre el rol de la terapia combinada en estas pacientes. (Pagani O et al. N Engl JMed 2014;371:107–18)

En el 2015 se reportan los resultados del estudio SOFT de los brazos que comparan tamoxifeno vs tamoxifeno y supresión ovárica en pacientes premenopáusicas, mostrando con seguimiento mediano de 68 meses que no hay diferencias significativas en SVLE HR 0,83 (IC 95% 0.66–1.04; p 0.10). Analizada la sobrevida libre de cáncer de mama para los 3 brazos del estudio (TMX vs TM y SO vs Exemestane y SO) y por subgrupo de riesgo se observa que :

- para pacientes bajo riesgo (no recibieron PQT adyuvante) no hay beneficio del agregado de la SO al tamoxifeno o al exemestano

- para pacientes de alto riesgo (recibieron PQT adyuvante) la supresión ovárica aumenta la sobrevida libre de cáncer de mama vs tamoxifeno, pero esta diferencia versus tamoxifeno es estadísticamente significativa solo con el agregado del exemestano (Tmx 78 % vs Tmx + SO 82.5% vs Exm + SO 85.7%).

Con respecto al subgrupo de pacientes menores de 35 años que participaron del estudio (350 pacientes, de las cuales el 95% recibió PQT adyuvante) parecen beneficiarse tanto del agregado de la supresión ovárica al Tamoxifeno como al Exemestane. (N Engl J Med 2015; 372:436–446)

De todas formas, no queda definido si esta estrategia (supresión ovárica asociada a un inhibidor de aromatasas) será o no superior al Tamoxifeno por 10 años o al Tamoxifeno secuencial con un inhibidor de aromatasas en pacientes que alcanzan la menopausia (ya sea por 5 o 10 años)

Por el momento la estrategia de Exemestane asociado a supresión ovárica podría recomendarse en aquellas pacientes premenopáusicas que no toleran el tamoxifeno y en el subgrupo de mayor riesgo de recaída (ej. T3–4 y axila positiva).

Consideraciones importantes:

Cuando se administra Tamoxifeno, recordar que algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SIRS) tales como sertralina, paroxetina y fluoxetina, disminuyen la eficacia del tamoxifeno por lo que no deben ser administrados en forma simultánea.

Endocrinoterapia adyuvante asociada a terapias biológicas.

El agregado de un inhibidor CDK 4 y 6 a la HT ha sido evaluado en cuatro estudios randomizados, estando hasta la fecha únicamente dos de ellos publicados (monarchE y PALLAS).

El estudio MonarchE, randomizó 5637 pacientes con cáncer de mama RRHH+, Her2– de alto riesgo (4 o más ganglios axilares (+) o 1 a 3 ganglios (+) más uno de las siguientes: T > 5 cm, GH3, Ki67 > 20%) a HT adyuvante por 5 o 10 años más abemaciclib 150 mg c/12 hrs durante 2 años u HT exclusiva (Johnston SRD et al. J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987–3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32954927). El 95% recibió QT adyuvante/neoadyuvante, la mayoría con antraciclinas y taxanos. Se publicaron los resultados preliminares y con un seguimiento mediano de 15.5 meses evidencian un beneficio estadísticamente significativo en SLEI a 2 años con una diferencia absoluta del 3.5% (92.2 % vs 88.7 % HR 0,75 (IC 95% 0,60–0,93) p= 0,01) y del 3.6 % en SVLRD a 2 años (93.6 % vs 90.3 % HR 0,72 (IC 95% 0,56–0,92) p =0,01) a favor del abemaciclib.

En cuanto a la toxicidad el 82,2% de las pacientes que recibieron abemaciclib presentaron diarrea y el 45% neutropenia febril y los efectos adversos G3–4 fueron 45.5% en el brazo con Abemaciclib vs. 12.7% en el brazo control. El 16.2 % de las pacientes que recibieron abemaciclib discontinuaron el tratamiento vs. 0.8% de las pacientes que recibieron solo HT.

Dado el magro beneficio en SVLEI y SVLRD, no clínicamente significativos, y teniendo en cuenta que están pendientes los resultados en SVG con mayor seguimiento y la elevada toxicidad del agregado del abemaciclib, no consideramos que pueda considerarse un tratamiento estándar

con la evidencia disponible.

El estudio PALLAS, randomizó 5796 pacientes con cáncer de mama E II–III RRHH+, Her2– a HT adyuvante por 5 años más palbociclib (125 mg día D1–21 cada 28 días) durante 2 años u HT exclusiva (TMX o IA ±agonista LHRH) (J Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):282–293). El 82% eran CM EII–III, 58.7% eran de alto riesgo (4 o más ganglios axilares (+) o 1 a 3 ganglios (+) más uno de las siguientes: T > 5 cm, GH3) y 82% recibió QT adyuvante/neoadyuvante. Se publicaron los resultados del segundo análisis interino que con un seguimiento mediano de 23.7 meses no evidenció beneficio en SLEI a 3 años (82.2% vs. 88.5% HR 0.93 (IC 95% 0.76–1.15) p= 0.5) y del 3.6% en SVLRD a 3 años (89.3% vs. 90.7% HR 1.0 (IC 95% 0.79–1.27) p =0.9).

En 2022 se publicaron los resultados del análisis final definido por el protocolo, que confirmó los resultados negativos del segundo análisis provisional. No se evidenció beneficio en SVLE invasiva (objetivo primario) en el total de la población ni en ningún subgrupo clínico–patológico, ni en SVL específica del CM, SVL de recurrencia a distancia, de recaída locorregional y SVG (objetivos secundarios). Los EA G 3–4 más comunes fueron: neutropenia 61.3% vs. 0.3%, leucopenia 30.2% vs. 0.1% y astenia 2.1% vs. 0.3%; y se produjeron 12.4% vs. 7.6% de EA serios en el brazo de la combinación y HT exclusiva respectivamente.

Dado el magro beneficio en SVLEI y SVLRD, no clínicamente significativo evidenciado en el estudio monarchE, teniendo en cuenta que están pendientes los resultados en SVG con mayor seguimiento y la elevada toxicidad del agregado del abemaciclib; así como también los resultados negativos del estudio PALLAS, no consideramos que la incorporación de los inhibidores de CDK4/6 en adyuvancia pueda considerarse un tratamiento estándar con la evidencia disponible.

Está pendiente la publicación de otros 2 estudios fase III con inhibidores de CDK4/6 en adyuvancia. El estudio NATALEE con ribociclib está en curso y el estudio PENELOPE–B que evalúa el rol del palbociclib en este escenario, que ya fue presentado en forma de resumen con resultados negativos. SABCS 2020 (Abstract GS1–02)

Quimioterapia adyuvante

La actualización del metaanálisis del ECBTCG que evalúa resultados de la poliquimioterapia en 100.000 pacientes con cáncer de mama precoz incluyendo más de 100 ensayos clínicos de adyuvancia. (Lancet 2011; publicado en la web el 6 de diciembre), iniciados hace 25 años (entre 1980–1990) confirma que la quimioterapia con CMF o con cualquiera de los esquemas que incluye antraciclinas vs no quimioterapia reduce un 20–25 % el riesgo de muerte por cáncer de mama, con una reducción absoluta de la mortalidad de 6.2 % a 6.5% a 10 años.

El metaanálisis del 2011 del ECBTCG muestra beneficio en sobrevida con los regímenes que incluyen taxanos en combinación o secuenciales con antraciclinas vs regímenes con igual dosis de antraciclinas, con un 15–20% de reducción del riesgo de muerte (HR 0.84; p= 0.0005) y ganancia absoluta en sobrevida a 8 años del 2.8%. Sin embargo, si el número de ciclos con antraciclinas es el doble que el del brazo con antraciclinas y taxanos no se detectan diferencias significativas en

sobrevida (HR 0.94 p 0.16). Este análisis cuenta con limitaciones como corto seguimiento de los estudios, limitada información del estado de HER2 y heterogeneidad en los esquemas de PQT utilizados para la comparación.

Con respecto al CMF este metaanálisis muestra la equivalencia en sobrevida con 4 ciclos de AC (HR 0.98 p 0.05) mientras que si se compara con esquemas con antraciclinas con mayor dosis acumulada (ej. FAC o FEC) se detecta un beneficio significativo en sobrevida a favor de los segundos (HR 0.80 p 0.00001) (Lancet 2011; publicado en la web el 6 de diciembre)

En base a la actualización del metaanálisis y a los estudios randomizados disponibles, se establecen las siguientes recomendaciones:

1.- Para pacientes con axila positiva (N+), la PQT con antraciclinas y taxanos permite obtener mejores resultados. Los esquemas secuenciales son mejor tolerados. Los regímenes AC y CMF serían subóptimos en pacientes N+ de alto riesgo y no deberían utilizarse en dicho contexto.

2.- En las pacientes cuyos tumores exhiben sobreexpresión o amplificación de HER2, los regímenes con antraciclinas son superiores al CMF.

3.- En las pacientes con tumores HER2 negativos y RRHH positivos el beneficio de las antraciclinas es dudoso. Se requieren estudios adicionales para determinar si existe un subgrupo de pacientes con tumores HER2-negativos (ej.: N3, sobre- expresión de topoisomerasa II) que se beneficie con la adición de antraciclinas a la quimioterapia adyuvante.

4.- Pacientes con tumores triples negativos: si bien no existe información suficiente para establecer recomendaciones con alto nivel de evidencia, cuando se plantea utilizar un esquema con antraciclinas y taxanos secuencial, los resultados de un análisis de subgrupo no planeado de un estudio randomizado con 12 años de seguimiento muestran que el taxano de preferencia para estas pacientes podría ser el Paclitaxel semanal dado que ha demostrado estar asociado con beneficio en SVLE y SVG al ser comparado con paclitaxel cada 3 semanas (diferencia absoluta 9.5% en SVG a 10 años: 75.1 % vs 65.6%) , sabiendo que este plan se asocia a mayor neurotoxicidad. (J Clin Oncol 2015; 33:2353-2360)

5.- El régimen TC (docetaxel 75/ciclofosfamida 600) es superior al régimen AC (60/600) tanto en sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida. Además, no presenta cardiotoxicidad.

6.- No hay datos suficientes para hacer recomendaciones de quimioterapia adyuvante en > 70 años (tratamiento individualizado).

7- En pacientes premenopáusicas con RRHH negativos ,con o sin HER2 positivo, candidatas a QT que tienen deseo de concepción se puede considerar el agregado de agonistas LHRH al tratamiento con QT (comenzando 1 semana previo al inicio de la QT, administrando en forma mensual y última dosis antes o 2 semanas después del último ciclo) El estudio que incluyó 257 pacientes con RRHH negativos, estadio I al IIIA demostró con seguimiento mediano de 4 años, una mejor preservación de la función ovárica (22 vs 8%; p 0.04) así como una mayor tasa de embarazos a favor del brazo que recibió Goserelina (12 embarazos de 18 pacientes que lo buscaron en el brazo sin Goserelina vs 22 embarazos de 25 que lo buscaron en el brazo con Goserelina). Se evidenció además una mayor SVLE y SVG en los pacientes que recibieron Goserelina (82% vs 92% (HR 0.43 p = 0.05) (N Engl J Med 2015;372:923-32)

Quimioterapia adyuvante con dosis densa

Si bien el papel de la PQT adyuvante con dosis densa ha sido evaluado en varios estudios clínicos randomizados y tres metaanálisis, muchos de los estudios han incluido en los brazos de comparación esquemas con diferentes dosis en cada ciclo, dosis totales, números de ciclos y drogas, lo cual dificulta la interpretación de los resultados.

Existen hasta el momento 4 estudios clínicos randomizados publicados en los que la única variable es la frecuencia de administración (administración cada 2 semanas + factores estimulantes de crecimiento de colonias granulocitarias vs administración cada 3 semanas) que han arrojado resultados contradictorios.

Dos de estos estudios (E. Baldini *Annals of Oncology* 14: 227–232, 2003 , Venturini M *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1724–33) fueron negativos y estaban basados en esquemas con antraciclinas.

Otros dos estudios realizados en pacientes con axila positiva incluyen antraciclinas y taxanos secuenciales, demostraron beneficio significativo en SVLE y SVG.

El primero de ellos , el estudio CALGB C9741 que incluyó 2005 pacientes muestra con seguimiento mediano de 36 meses un aumento significativo de la SVLE (SVLE a 4 años : 75 % vs 82% ;HR 0.74; p = 0.010) y SVG (HR 0.69; p = 0.013) a favor de la dosis densa. (Citron ML *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–39). El segundo reporte de este estudio muestra que el beneficio en SVG continua luego de 5 años de seguimiento mediano (HR 0.85 p 0.04), sugiriendo un análisis retrospectivo que este beneficio es a expensas de las pacientes con RRHH negativos. (publicado en SABCS 2005 en forma de resumen)

El segundo estudio positivo (GIM2) publicado en el 2015, incluyó 2091 pacientes y muestra con un seguimiento mediano de 7 años que la QT con dosis densa disminuye significativamente el riesgo de recaída (HR 0.77 p=0.004) y el riesgo de muerte. (HR 0.65 (p=0.001) ; SV 5 años: 94% vs 89%); el beneficio se registró para todas las pacientes sin importar el estatus de los RRHH (Del Mastro *Lancet* 2015; 385: 1863– 72). La toxicidad reportada para este estudio es mayor en las pacientes que recibieron DD (anemia, mialgias, elevación de transaminasas).

En un meta análisis publicado en 2019 (*Lancet* 2019; 393: 1440–52) cuando se analizan los 7 estudios clínicos randomizados , con 10 004 pacientes que compararon QT cada 2 semanas vs las mismas drogas, dosis, y número de ciclos cada 3 semanas, la quimioterapia adyuvante con dosis densas redujo el riesgo de recurrencia a 10 años de 28,3 % a 24,0 % (HR 0,83 IC 95% 0,76–0,81) y el de muerte de 19,6 a 16,8 %; el beneficio en sobrevida se observa independientemente del estatus de los RRHH (con una ganancia en SVG de 3,5 % a 5 años con RRHH negativos y 2,9 % para RRHH positivos)

Con la quimioterapia adyuvante con dosis densa se ha reportado mayor incidencia de anemia y trombocitopenia, pero no se ha demostrado una mayor incidencia de leucemias y síndromes mielodisplásicos (Petrelli et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151:251, *Lancet* 2019; 393: 1440–52)

Para los tumores HER2 positivos no se pueden sacar conclusiones de los estudios analizados, ya que no hay datos suficientes de seguridad para recomendar la quimioterapia con dosis densa en pacientes HER2 positivas.

Los estudios fase III incluidos en el metaanálisis que utilizaron esquemas con antraciclinas y taxanos

(como los estudios GIM-II y CALGB 9741), que además individualmente mostraron beneficio en SVG con el esquema con densidad de dosis vs cada 3 semanas, incluyeron únicamente pacientes con axila positiva (Del Mastro Lancet 2015; 385: 1863– 72, Citron MLJ Clin Oncol 2003; 21: 1431–39).

Dado que estos estudios se realizaron previo a la clasificación por subtipos biológicos, no se incluyeron pacientes con tumores que son de alto riesgo aún con axila negativa como por ejemplo los tumores triples negativos, por lo cual podría considerarse el uso de densidad de dosis en estos casos con tumores mayores a 1 cm.

Por lo tanto, concluimos que para las pacientes con cáncer de mama HER2 negativo de alto riesgo (axila positiva o tumor triple negativo) la quimioterapia con dosis densa con antraciclinas (por ej. AC X 4 o EC X 4 cada 2 semanas con factores estimulantes de colonias granulocíticas profilácticos) seguida de un taxano, constituye salvo contraindicaciones, la mejor opción de tratamiento adyuvante.

Trastuzumab adyuvante

En pacientes con tumores HER2 positivos (Resultado de IHQ 3 cruces y/o FISH+) debe considerarse el uso de trastuzumab adyuvante cuando la axila es positiva o cuando la axila es negativa y el tumor es >1 cm. Si bien algunos estudios retrospectivos muestran mayor riesgo de recaída para pacientes con tumores pT1 a y b p N0 aún no se dispone de resultados de estudios randomizados prospectivos que avalen el uso del Trastuzumab en estos pacientes. En aquellos casos que se considere su indicación se deberá decidir en conjunto con la paciente considerando los potenciales beneficios (aún desconocidos) y los potenciales riesgos, en particular la cardiotoxicidad.

De preferencia administrar Trastuzumab adyuvante concurrente con un taxano. En los casos que se haya completado el tratamiento sistémico con QT se administrará el Trastuzumab en forma secuencial.

La insuficiencia cardíaca congestiva severa es un potencial efecto adverso – sobre todo cuando el trastuzumab se administra junto con otra droga cardiotoxica por lo que no se recomienda, su administración en forma concurrente con antraciclinas.

Durante el tratamiento debe controlarse la función cardíaca (con determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en forma periódica.

En el 2011 se reportan los resultados con mayor seguimiento de 3 de los 4 estudios que llevaron a la aprobación del Trastuzumab en adyuvancia, manteniéndose el beneficio en reducción del riesgo de recaída y muerte (Pérez et al. N Eng J Med 2011; 365:1273, Gianni L et al. Lancet Oncol 2011; 12:236; Slamon D et al. N Engl J Med 2011; 365:1273–1283). En uno de estos estudios, se comparó AC–TH con TCH (Docetaxel, Carboplatino y Trastuzumab), demostrándose una eficacia similar pero menor cardiotoxicidad con el esquema sin antraciclinas, por lo que el tratamiento adyuvante con TCH es una opción válida, a considerar especialmente en pacientes con riesgo de desarrollar cardiotoxicidad (Slamon D et al. N Engl J Med 2011; 365:1273–1283).

En el 2014 se publican resultados a largo plazo del análisis conjunto del NSABP–B31 y NCCTG–9831 demostrándose un aumento significativo y duradero de la supervivencia con el agregado del trastuzumab al paclitaxel adyuvante luego del tratamiento con adriamicina y ciclofosfamida (84 vs 75.2% ,

diferencia absoluta de 8.8% en sobrevida a 10 años a favor del Trastuzumab)

La administración por 1 año ya sea en forma semanal o cada 3 semanas es la duración estándar del tratamiento con Trastuzumab adyuvante.

Con un seguimiento mediano de 11 años del estudio HERA que comparó 2 años versus 1 año de tratamiento adyuvante con Trastuzumab secuencial a la quimioterapia, el tratamiento más prolongado no mostró beneficio adicional en la sobrevida libre de enfermedad ni sobrevida global, observándose una mayor cardiotoxicidad (7.2% vs 4.1%) en los pacientes que recibieron tratamiento por dos años (Cameron et al. Lancet 2017; 25:389).

En un estudio randomizado fase III (PHARE) de no inferioridad que comparó 6 vs 12 meses de tratamiento con Trastuzumab adyuvante, con un seguimiento mediano de 7.5 años, no pudo demostrarse la no inferioridad del esquema de menor duración, siendo el HR para la SVLE de 1.08 (IC 95%: 0.93–1.25) con un margen superior pre especificado del HR <1.15. La SVLE a 7 años fue 82,3 vs 80,6 % con una diferencia de 1,7 % a favor de los 12 meses de tratamiento. Se desconoce de este estudio, si 6 meses de Trastuzumab es no inferior en SVG dado que no fue reportado el margen superior del HR (HR 1.13 IC 95% 0.92–1.39) así como tampoco se reporta la SVG a 7 años para los dos brazos (Pivot X et al. Lancet Oncol 2019; 393: 2591).

Otro estudio randomizado fase III (PERSEPHONE) de no inferioridad que comparó 6 vs 12 meses de tratamiento con Trastuzumab adyuvante, reportó los resultados con un seguimiento mediano de 5.4 años mostrando la no inferioridad de los 6 meses del tratamiento para SVLE y SVG. La SVLE fue de 89.4% para 6 meses de tratamiento vs 89.8 % para los 12 meses (HR 1.07 90% CI 0.93–1.24; p=0.011) con un margen de no inferioridad pre especificado del HR< 1.31. La SVG a 5.4 años fue de 93.8% con 6 meses vs 94.8% con 12 meses (HR 1.14 90% CI 0.95–1.37; p=0.001) con un margen de no inferioridad pre-especificado del HR< 1.60.

Sin embargo, el análisis de la SVG según los subgrupos analizados mostró que para las pacientes con RE negativo y cuando se administra el Trastuzumab en forma concurrente con la QT, el Trastuzumab por 12 meses es superior que el tratamiento por 6 meses, con una diferencia estadísticamente significativa (p de interacción <0,005).

Además, el tratamiento de menor duración se asoció a menos eventos adversos, principalmente cardíacos (presentado toxicidad cardíaca que obliga a suspender el trastuzumab en 8 % para el tratamiento con 12 meses vs 3 % para 6 meses) (Earl et al. The Lancet Vol 393, 2019).

Al momento de interpretar estos resultados se deberá tener en cuenta que las pacientes del estudio PERSEPHONE tuvieron un mejor perfil de factores pronóstico con respecto al estudio PHARE que no pudo demostrar la no inferioridad de 6 meses, ya que en el primero más de la mitad de las pacientes tenían RRHH positivos y axila negativa y aproximadamente la mitad tuvieron tumores T1, con SVLE a 4 años próxima al 89% y SVG próxima al 94%.

Por lo anteriormente mencionado, el tratamiento con Trastuzumab por 6 meses podría considerarse en pacientes de mejor pronóstico, es decir aquellas que combinen: axila negativa, RRHH + y T bajos y en aquellas pacientes con elevado riesgo de cardiotoxicidad o cuando hay una mala adherencia al tratamiento.

En el 2015 se publicaron resultados de un estudio no randomizado prospectivo con el objetivo de

evaluar quimioterapia menos tóxica en pacientes de bajo riesgo . El estudio incluyó 406 pacientes con tumores menores a 3 cm con axila negativa y asoció Paclitaxel y Trastuzumab semanal por 12 semanas seguido de Trastuzumab cada 3 semanas hasta completar 1 año. Si bien el estudio con 4 años de seguimiento muestra buenos resultados en sobrevida libre de enfermedad (SVLE a 3 años 98.7%) con baja toxicidad y sugiere que para algunas pacientes de bajo riesgo podría realizarse tratamiento de QT menos intenso , se plantean críticas al estudio por el cual no se considera un tratamiento estándar :

- No hay un brazo de comparación
- Incluye aproximadamente un 20% de pacientes de muy bajo riesgo(T1mic y T1a) donde la probabilidad de recaída sin tratamiento es muy baja.
- El seguimiento del estudio es corto, considerando que 67% de las pacientes tienen RRHH+ que pueden presentar recidivas tardías.

Trastuzumab– Pertuzumab adyuvante

Resultados preliminares de un estudio fase III (Aphinity) que evalúa el agregado de Pertuzumab por 12 meses al tratamiento de quimioterapia y Trastuzumab en 4085 pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo muestra con un seguimiento mediano de 48 meses una SVLE invasora a 3 años de 94.1% con Pertuzumab versus 93. 2% con placebo (HR 0.81; IC 95% 0.66–1.00; p 0,045), con una diferencia absoluta de 0.9%. Si bien aumentó estadísticamente la SVLE invasora consideramos que el beneficio es limitado. Esto indicaría que sería necesario tratar 112 pacientes para evitar una recaída invasiva, lo cual balanceado con la toxicidad nos hace pensar que estos resultados no tienen un impacto clínico significativo. El análisis de subgrupos en pacientes con N+ sugiere una mayor reducción del riesgo de recaída con el agregado de Pertuzumab con una diferencia absoluta del 1.8% (92% vs 90.2%; HR 0.77 p 0.02). De todas formas, no podemos afirmar que existe un mayor beneficio en este subgrupo ya que la p de interacción de pacientes con N+ y N– no es estadísticamente significativa. En relación a la toxicidad, si bien no se reportaron diferencias significativas en los eventos cardíacos, se destaca que en el análisis de la toxicidad existe un sesgo en la evaluación de la cardiotoxicidad ya que en el brazo con Pertuzumab no se realizó con la población randomizada por intención de tratamiento, por lo que podrían haber quedado excluidas pacientes que presentaron cardiotoxicidad por antraciclinas que si fueron incluidas en el brazo con placebo.

En base a lo analizado y que aún no hay datos de la SVG de las pacientes no se recomienda el agregado del Pertuzumab en la adyuvancia de pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo. Los resultados finales del estudio serán publicados con un seguimiento de 10 años. (N Engl J Med 2017; 377:122–131)

Neratinib en adyuvancia

Resultados preliminares de un estudio fase III que evalúa el agregado de Neratinib por 12 meses (ITK v/o irreversible del Her1, Her2, Her4) posterior al tratamiento de quimioterapia y Trastuzumab adyuvante por 1 año realizado en 2840 pacientes HER2 positivos, >1cm NO–N1 muestra a 2 años un aumento en la SVLE invasora estadísticamente significativo de 2.3% a favor del Neratinib (91,6% VS 93.9% , HR 0.63; p0.002). Es necesario un seguimiento más prolongado para definir el real beneficio de prolongar el bloqueo anti HER2 con un mecanismo de acción diferente a del Trastuzumab. Lancet

Resultados de un estudio fase III que evalúa el agregado de Neratinib por 12 meses (ITK v/o irreversible del Her1, Her2, Her4) posterior al tratamiento de quimioterapia y Trastuzumab adyuvante por 1 año realizado en 2840 pacientes HER2 positivos, >1cm NO–N1 muestra a 2 años un aumento en la SVLE invasora estadísticamente significativo de 2.3% a favor del Neratinib (91,6% VS 93.9% , HR 0.63; p0.002), que se mantiene con un seguimiento de 5 años a favor del Neratinib (87,7 % vs 90,2 %, HR 0.73; IC 95 % 0,57–0,92). La SVLE invasora fue de 56.5 m vs 55.2 m, con diferencia absoluta de 1.3 m (p 0.0085). El beneficio fue similar para las pacientes RRHH + vs RRHH – (HR de 0,60 y 0,95 respectivamente). Los pacientes que recibieron neratinib tuvieron mayor toxicidad G 3–4 (42 vs 2 % de diarrea, 3 vs 1% de vómitos y 2% vs <1% de náuseas). No están aun disponibles los resultados en SVG por lo que es necesario un seguimiento más prolongado para definir el real beneficio de prolongar el bloqueo anti HER2 con un mecanismo de acción diferente a del Trastuzumab. Lancet Oncol 2016;17:367–377 Lancet Oncol. 2017;18(12):1688.

TDM1 adyuvante

El estudio fase II ATEMPT (J Clin Oncol 2021 39:2375–2385), randomizó 3:1 a 497 pacientes con CM EI NO o N1 mic a recibir T–DM1 cada 3 sem durante 17 ciclos o paclitaxel más trastuzumab (TH) semanalmente durante 12 ciclos seguidos de trastuzumab cada 3 sem durante 13 ciclos. El 60% fueron tumores ≥ 1 cm y GHF 3 y 75% fueron RRHH positivos. Los OP del estudio fueron: evaluar la SLEI a los 3 años en el brazo de TDM–1 y comparar la incidencia de toxicidad clínicamente relevante entre los 2 brazos, siendo esta definida como: toxicidad no hematológica $\geq$ G 3, neurotoxicidad $\geq$ G 2, toxicidad hematológica $\geq$ G 4, neutropenia febril o cualquier EA que requiera reducción de dosis o discontinuar el tratamiento.

A pesar de que el perfil de toxicidad fue diferente en cada brazo (siendo más frecuente en las pacientes que recibieron TDM1 la trombocitopenia $\geq$ G2: 11 vs. 1%, la elevación de las transaminasas: 9 vs. 4% y la elevación de la BT: 5 vs. 1%; y en aquellas que recibieron TH el descenso asintomático de la FEVI: 1.3 vs. 6.1%, la neurotoxicidad $\geq$ G 2: 11 vs. 23% y la alopecia: 0 vs. 41% en las pacientes tratadas con TDM1 y TH respectivamente) la presencia de toxicidad clínicamente relevante fue similar en ambos brazos (46%). El 17% de las pacientes que recibieron TDM1 vs. 6% de las que recibieron TH interrumpieron el tratamiento por toxicidad. Si bien la SVLEI a 3 años fue de 97.8%, similar a la reportada con trastuzumab paclitaxel en el estudio clínico APT (N Engl J Med 372:134–141, 2015), este estudio no fue diseñado para comparar la eficacia de ambos tratamientos.

Dado que se trata de un único estudio fase II que no fue diseñado para detectar diferencias de eficacia entre ambos esquemas de tratamiento y que no incluyó un tercer brazo con un plan considerado estándar en las pacientes con tumores HER2 positivos ≥ 1 cm y axila negativa o aquellas con axila positiva como lo es AC seguido de un taxano más trastuzumab adyuvante o el régimen TCH, no consideramos que el tratamiento con T–DM1 adyuvante deba considerarse una opción estándar para pacientes con CM EI HER2 positivo.

Bifosfonatos

Estudios randomizados recientes sugieren beneficio en sobrevida con el uso de Acido Zoledrónico semestral en pacientes con cáncer de mama precoz, postmenopáusicas o premenopáusicas mayores

de 40 años, con RRHH positivos que reciben hormonoterapia exclusiva.

El estudio AZURE que incluyó 3360 pacientes pre y posmenopáusicas con seguimiento mediano de 4.9 años demostró beneficio únicamente en el subgrupo de pacientes con status menopáusico de más de 5 años, con aumento de la sobrevida libre de enfermedad (HR 0.75; $p=0.02$) y sobrevida global (HR 0.74; $p=0.04$) con el uso de Acido Zoledrónico agregado al tratamiento adyuvante sistémico estándar y administrado por un plazo de 5 años. (Coleman RE et al. N Engl J Med. 2011; 365:1396–1405).

El estudio ABSCG-12, evaluó esta indicación (4 mg iv cada 6 meses) en 1803 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con RRHH positivos, tratadas con agonistas LHRH y Tamoxifeno o Anastrozole por 3 años y con seguimiento mediano de 7 años demostró beneficio estadísticamente significativo con el agregado de Acido Zoledrónico en sobrevida libre de enfermedad (HR 0.73; $p=0.022$) y sobrevida global (HR 0.51; $p=0.027$), a expensas del subgrupo de mujeres >40 años. (Gnant M et al. SABCS 2011. Abstract S1–2). Aproximadamente 70% de estas pacientes eran de bajo riesgo: T1 (75%), N0 (65%), GHF 1 o 2 (75%), RRHH positivos con nivel de expresión moderado y alto (75–80 %) si bien no se contó con el estatus de HER 2.

Los resultados de estos estudios requieren confirmación del beneficio y seguridad de acuerdo al nivel de riesgo de recaída. Por otra parte, es necesario identificar el esquema de administración más adecuado.

Olaparib adyuvante en CM precoz (E II–III) con alto riesgo de recaída HER 2 negativo (TN o RRHH positivos, con mutación de la línea germinal BRCA 1 / 2

El estudio fase III OlympiA incluyó 1.836 pacientes con CM precoz (E II–III) de alto riesgo de recaída HER 2 negativo (TN o RRHH positivos), con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 que habían completado la cirugía y la QT (al menos 6 ciclos de tratamiento con antraciclinas y/o taxanos); las pacientes podían haber recibido RT adyuvante.

El alto riesgo se definió:

Para los pacientes que recibieron QT neoadyuvante:

- TN sin respuesta patológica completa (pCR)
- RRHH positivo sin pCR y puntuación CPS +EG ≥ 3 (CPS+EG incluye el estadio pre y postquirúrgico, el estado de RE y el grado histológico) el cual puede ser calculado en :

<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=bcnt>

Para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante:

- TN $\geq$ pT2 o $\geq$ pN1
- RRHH positivo con ≥ 4 ganglios positivos.

Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 a 300 mg de olaparib oral dos veces al día ($n = 921$) o a placebo ($n = 915$) durante 1 año. La mediana de edad fue de 43 años, 61% eran premenopáusicas, la

mayoría eran portadoras de una mutación de BRCA1 (70%), correspondían al subtipo TN (80%), recibieron un régimen de antraciclina/taxano (94%), aunque el 26% recibió también una sal de platino.

En 2020 se presentó el análisis inicial. La SVLEI a 3 años (objetivo primario del estudio) fue de 85.9% vs. 77.1% (HR 0.58 IC 99.5% 0.41–0.82, $P < 0.0001$), diferencia absoluta de 8.8%. Este beneficio fue similar para todos los subgrupos analizados independientemente de la mutación BRCA y si la QT fue administrada con criterio neoadyuvante o adyuvante.

Se publicaron en 2022 los resultados del segundo análisis preespecificado para SVG. El tratamiento con olaparib adyuvante durante 1 año mejoró de forma significativa la SVG a los 4 años en comparación con el placebo en un 3.4% (89.8 vs 86.4%).

En el análisis de subgrupo hay una tendencia a menor beneficio en pacientes RRHH+ y para quienes utilizaron sales de platino, pero los IC fueron amplios, por el menor n° de pacientes en estos subgrupos, y que el estudio no estaba diseñado para detectar diferencias entre éstos.

La tasa de SVLEI a 4 años fue de 82.7 vs. 75.4%, diferencia de 7.3% (IC 95% 3–11.5%)

La tasa de SVLED a 4 años fue de 86.5% vs. 79.1%, diferencia de 7.4% (IC 95% 3.6–11.3%).

Los efectos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad de olaparib, y no difirieron con el seguimiento a largo plazo, no se evidenció un aumento de la tasa de EA graves. Los EA más comunes de cualquier grado en las pacientes que recibieron olaparib fueron náuseas (57%), astenia (40%), anemia (23%), vómitos (23%) y cefalea (20%). Los EA ≥ 3 más frecuentes con olaparib fueron anemia (8.7%), neutropenia (4.8%), leucopenia (3%). No se evidenció con este seguimiento un aumento de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico

Con una mediana de seguimiento de 3.5 años, el tratamiento con olaparib adyuvante por un año en pacientes con mutación BRCA 1–2 germinal HER2 negativas de alto riesgo (ver definición más arriba) tratadas previamente con QT adyuvante o neoadyuvante, mostró un beneficio en SVG de 3.4%, con beneficio en SVLEI de 7.3% y en SVLED de 7.4%. Las pacientes debían de haber completado el tratamiento con RT adyuvante previo al inicio del tratamiento adyuvante con olaparib, en las pacientes que estaba indicada.

Debemos tener en cuenta que para las pacientes TN tratadas con PQT neoadyuvante con enfermedad residual, el tratamiento adyuvante con capecitabine demostró beneficio en SVG de 5.6% y esto no fue considerado a la hora de diseñar este estudio, por lo que desconocemos si olaparib adyuvante es superior al capecitabine en este escenario (TN con enfermedad residual post neoadyuvancia)

No hay evidencia de seguridad de uso concurrente de capecitabine y olaparib por lo que no lo consideramos una opción.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE SISTEMICO

Esta indicado en las pacientes con tumores locorregionalmente avanzados y constituye una opción válida en aquellas con tumores operables que no son candidatas a cirugía conservadora al momento del diagnóstico.

Son requisitos previos a la indicación de tratamiento sistémico neoadyuvante:

- core biopsia con determinación de RRHH y HER2/neu
- marcado del lecho tumoral

La evaluación de la respuesta es clínica y paraclínica con mamografía o ecografía y de ser posible con RNM mamaria, que es el estudio con mayor precisión para determinar el tamaño tumoral y el tipo de respuesta.

– **Quimioterapia:**

La quimioterapia más efectiva es aquella que incluye antraciclinas y taxanos administrados en forma secuencial, con 20–30% de respuestas completas patológicas (RCp).

Dos metaanálisis (Cancer Res 2012; 72(24 Suppl.) Abst S1–11; JCO 2012;30(15): 1796) muestran que los pacientes que alcanzan RCp (vs no RCp) tienen mejor pronóstico a largo plazo con mejor correlación en tumores más agresivos: triple negativos, HER2 positivos (sobre todo si son RE negativo y tratados con Trastuzumab) y RRRH+ /GHF 3. La RCp no es un factor pronóstico en los tumores del subtipo similar luminal A. Uno de estos metaanálisis muestra además que cuando se alcanza una RCp luego el pronóstico no difiere entre los subtipos biológicos. (JCO 2012;30(15):1796). Las definiciones de RCp que se asocian con el mejor pronóstico son ypT0ypN0 o y pT0– TisypN0 (la presencia de CD in situ no afecta la sobrevida) En cambio, en los pacientes sin RCp la extensión de la enfermedad residual en la mama y a nivel axilar si constituye un factor pronóstico.

En las pacientes respondedoras se recomienda administrar al menos 4 ciclos de quimioterapia, ya que con 4 o más ciclos la posibilidad de alcanzar una RCp es mayor. Asimismo, se ha demostrado que la administración secuencial de 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de docetaxel es superior a la administración neoadyuvante de 4 ciclos de AC y docetaxel adyuvante (estudio NSABP B27).

– **Terapias anti HER2**

Trastuzumab agregado a la QT es la única terapia anti HER2 estándar aprobada hasta el momento en la neoadyuvancia. Su aprobación está basada en el aumento de las RCp (RCp mama y axila aprox: 38% vs 19%) y en la sobrevida libre de enfermedad (estudio NOAH) en los estudios fase III (J Clin Oncol 2005;23(16):3676; The Lancet 2010;375(9712); J Clin Oncol 2010;28(12):2015; J Clin Oncol 2010;28(12):2024; J Clin Oncol 2011;29(25):3351). Puede administrarse en forma concurrente con planes sin antraciclinas o que incluyen epirrubicina y un taxano en forma secuencial. Son válidos, entre otros, los planes TCH, Paclitaxel–FEC y AC–T. Si bien en varios de los estudios de neoadyuvancia se evaluaron las terapias anti HER2 en forma concurrente con Antraciclinas no se recomienda este esquema de administración ya que la seguridad no está bien establecida.

La terapia dual anti Her2 con Lapatinib y Trastuzumab agregada a la QT si bien se asocia a una mayor tasa de RCp (50 vs 25 %), la toxicidad es significativa y este incremento en RCp no está demostrado hasta el momento se traduzca en mayor sobrevida (Lancet 2012; 379: 633–40; J Clin Oncol 2012;30(16):1989–95; Lancet Oncol. 2013;14(12): 1183–92; Lancet Oncol 2012; 13: 135–44)

Con respecto a la terapia dual antiHer2 con Pertuzumab y Trastuzumab agregada a la QT, si bien los estudios fase II disponibles muestran aumento de las RCp (hasta 50% en mama y axila) y no aumenta

la toxicidad general y cardiotoxicidad (vs Trastuzumab y QT) su eficacia aún no ha sido evaluada en estudios fase III mientras resultados preliminares de un estudio en adyuvancia (Aphinity) no muestra impacto clínico de beneficio con esta estrategia. (Lancet Oncol 2012;13(1): 25; Ann Oncol 2013;24(9):2278; N Engl J Med 2017; 377:122–131)

En el seguimiento a 5 años de uno de los estudios fase II (Neosphere), la combinación de Pertuzumab + TZM + Docetaxel neoadyuvante si bien se asocia a mayor SVLP y SVLE al compararse con TZM + Docetaxel, las diferencias de los resultados no tienen significancia estadística ya que los intervalos de confianza son amplios e incluyen el 1. SVLP a 5 años: HR 0.69 (0.34–1.40); SVLE a 5 años: HR 0.60 (0.28–1.27) En las pacientes que alcanzaron pRC y aquellas con RRHH negativos se observó una mayor SVLP Es de destacar además que en este estudio no se utilizó la quimioterapia en forma estándar (las pacientes recibieron tratamiento antes y después de la cirugía) Lancet Oncol;2016;17:791–800.

Por lo tanto, hasta el momento no contamos con resultados de estudios que muestren que el agregado de Pertuzumab al tratamiento estándar produce ventaja en sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global en estos pacientes. En pacientes posmenopáusicas, con enfermedad endocrino–respondedora, que por edad o por sus comorbilidades no tolerarían un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante la hormonoterapia primaria es una opción, recomendándose la administración de inhibidor de aromataasa durante al menos 4 meses, en pacientes respondedoras.

– Tumores triple negativos

En los tumores TN estadio II y III, el agregado de carboplatino en la neoadyuvancia, al esquema con antraciclinas y taxanos, ha demostrado aumentar la tasa de RCp (31 % a 58%, $p < 0.001$) en el estudio fase III Brightness, a expensas de una mayor toxicidad sobre todo hematológica y gastrointestinal G3–4 (84,8 vs 45,2 %). Dado la mayor tasa de respuestas, pensamos podría ser una opción para considerar en pacientes jóvenes con tumores LRA con necesidad de alcanzar la resecabilidad.

Agregar un inhibidor de PARP (velaparib) al carboplatino no demostró en este estudio fase III aumentar las tasas de RCp. No han sido reportado aun los resultados en SVG de este estudio, por lo que se aguardan dichos resultados para conocer si el incremento en las RCp tendrá impacto en la sobrevida de estas pacientes.

En pacientes con tumores triple negativos portadores de mutaciones BRCA de línea germinal el incremento en la tasa de RCp no fue mayor con respecto a las no mutadas con el agregado de las sales de platino. Lancet Oncol. 2018;19(4):497.

El estudio KEYNOTE 522, estudio fase III que incluyó 602 pacientes con cáncer de mama EII–III triple negativo, evaluó el papel del agregado de inmunoterapia con pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia incluyendo una sal de platino al esquema con antraciclinas y taxanos (carboplatino semanal o cada 3 semanas por 4 ciclos). Luego de la cirugía las pacientes que recibieron pembrolizumab en neoadyuvancia continuaron con pembrolizumab en adyuvancia por 9 ciclos, y las pacientes que recibieron placebo en neoadyuvancia recibieron placebo en adyuvancia (N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):810–821). Con un seguimiento de 15,5 meses, el primer análisis interino evidenció una mayor tasa de RCp (ypT0/TisypN0) con una diferencia estadísticamente significativa del 13.6% (64.8 vs 51.2%, $p 0.0005$) con el agregado de pembrolizumab, siendo el aumento de las respuestas independiente del nivel de expresión de PD–L1.

Sin embargo, no se evidenció un aumento estadísticamente significativo en la SVLE invasiva con el agregado de la inmunoterapia neoadyuvante/adyuvante al momento del primer análisis, estando pendiente resultados finales con mayor seguimiento. Por otro lado, el incremento en RCp no está demostrado hasta el momento que se traduzca en una mayor sobrevida.

Los efectos adversos en la neoadyuvancia G3–4 fueron mayores en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia (81 vs 75.8%), observándose los efectos inmunomediados característicos en el brazo de inmunoterapia (hipotiroidismo, rash, insuficiencia suprarrenal).

Por lo tanto, hasta el momento no contamos con resultados de estudios que muestren que el agregado de pembrolizumab al tratamiento estándar en cáncer de mama triple negativo estadio II–III produzca ventaja en sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global.

Tratamiento adyuvante post neoadyuvancia.

Luego de la cirugía, el tratamiento adyuvante (trastuzumab, hormonoterapia) será administrado de acuerdo a las guías terapéuticas para las pacientes con cáncer de mama operable.

Si el tumor es HER2/neu positivo se asociará tratamiento adyuvante con Trastuzumab según las guías de tratamiento con trastuzumab adyuvante.

Si los RRHH son positivos, la hormonoterapia adyuvante luego de la quimioterapia ha demostrado aumentar la sobrevida global.

La indicación de radioterapia adyuvante estará supeditada a las características tumorales pre-neoadyuvancia

El tratamiento adyuvante con quimioterapia podría no realizarse en pacientes que recibieron el tratamiento neoadyuvante con los regímenes estándares durante al menos 6 ciclos y que obtuvieron una buena respuesta. Debería tomarse en cuenta el resultado patológico final y, en caso de indicarse, excluir las drogas que fueron inefectivas en la neoadyuvancia.

Un estudio fase III abierto (Create-X) que incluyó 910 pacientes de origen asiático con cáncer de mama estadios I al IIIB, HER2 negativo que completaron tratamiento neoadyuvante con antraciclina y taxanos y presentaron enfermedad residual mamaria y/o axilar luego de la cirugía randomizó a estas pacientes a recibir 6–8 ciclos de Capecitabine adyuvante o control. En este estudio se evidenció un beneficio estadísticamente significativo en la SVG de 5.6% a 5 años (83.6% versus 89.2%; p 0.01) a favor de la quimioterapia adyuvante, con aumento de la toxicidad (diarrea, neutropenia, síndrome mano–pie) Si bien los resultados publicados muestran que el beneficio podría ser a expensas de las pacientes triple negativas, el análisis estadístico del estudio muestra que la p de interacción entre los grupos (RRHH+ versus RRHH–) no es significativa por lo que esto no puede afirmarse y debe ser considerado generado de hipótesis a evaluar en futuros estudios. (N Eng J Med 2017; 376: 2147–59)

Para la indicación de Capecitabine adyuvante debemos tener en cuenta que este es el resultado de un único estudio, realizado en pacientes de origen asiático, así como considerar la edad de la paciente, expectativa de vida, comorbilidades y riesgo de recidiva (dado por el estadio al diagnóstico y la carga de enfermedad residual) sabiendo que las pacientes que no alcanzan la respuesta completa patológica luego de la neoadyuvancia la extensión de la enfermedad residual en la mama y la axila es un factor pronóstico. (Cancer Res 2012; 72(24 Suppl) Abst S1–11; J Clin Oncol 2012; 30 (15):1796)

En el estudio mencionado (Create-X) a las pacientes con tumores con RRHH+ se les permitió el uso de hormonoterapia adyuvante concurrente con Capecitabine, pero se desconoce que porcentaje de pacientes recibió el tratamiento concurrente.

Un estudio fase III (Katherine) evaluó el agregado de TDM1 adyuvante vs TTZ adyuvante luego de un tratamiento neoadyuvante en tumores HER2 positivos operables (excluyendo tumores cT1a-bN0) o inoperables que presentaban enfermedad residual invasora mamaria y/o axilar. Las pacientes habían recibido QT neoadyuvante con o sin antraciclinas y TTZ neoadyuvante (9 semanas mínimo o 3 ciclos cada 21 días) +/- Pertuzumab neoadyuvante (18% de las pacientes lo recibieron).

Con un seguimiento mediano de 41 meses un análisis preliminar muestra una diferencia estadísticamente significativa en SVLEI (recurrencia mamaria o locorregional invasora ipsilateral, recaída a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, muertes por cualquier causa) a favor de TDM1. La SVLEI a 3 años fue de 88,3% vs 77% (11% diferencia absoluta) $p < 0,0001$ HR: 0,50 (*N Engl J Med.* 2018 Dec 5. doi: 10.1056/NEJMoa1814017).

En análisis de subgrupo publicado en el 2021 se evidenció que si bien el SNC fue más frecuentemente el primer sitio de recaída para las pacientes que recibieron TDM1 (5.9%) vs. las tratadas con trastuzumab (4.3%) el tratamiento con T-DM1 no se asocia con un mayor riesgo de recaída encefálica. El beneficio en SVLEI se evidenció en las pacientes que recibieron QT neoadyuvante basada en antraciclinas (HR 0.51; IC 95% 0.38-0.67) o QT sin antraciclina (HR 43; IC 95% 0,22-0,82), y tanto en los tumores cT1, cN0 (0 vs. 6 eventos), como en los de alto riesgo. En relación al perfil de seguridad: las pacientes que recibieron T-DM1 tuvieron una tasa de incidencia de neuropatía periférica más alta (32,3%) vs. las que recibieron trastuzumab (16.9%) y se encontró una asociación entre el tratamiento previo con platino y el aumento de la trombocitopenia G 3/4 para las pacientes que recibieron T-DM1 (13.5%) vs. las tratadas con trastuzumab (3.8%) (*Ann Oncol.* 2021;32(8):1005. Epub 2021 Apr 28.).

Hasta el momento no se ha demostrado beneficio en la SVG con TDM1 (HR 0,70 $p = 0,08$). Se deberá esperar el análisis final para justificar su indicación dado que además en este estudio se observa mayor toxicidad grado 3-4 con TDM1 (25,7 vs 15,4%) así como mayor número de pacientes que debieron discontinuar tratamiento por toxicidad (18% vs 2,1%) (*N Engl J Med.* 2018 Dec 5. doi: 10.1056/NEJMoa1814017).

CANCER DE MAMA ESTADIOS II- EIIIA POR T3, N1

La quimioterapia neoadyuvante constituye una opción para las pacientes que desean un tratamiento conservador de la mama, pero no son candidatas al mismo debido al tamaño tumoral (en general tumores > de 3 cm). En efecto, permite un mayor número de cirugías conservadoras, con sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global equivalentes a la de pacientes tratadas con la misma quimioterapia, pero en forma adyuvante. Además, puede ser mejor tolerada.

No son buenas candidatas a la neoadyuvancia las pacientes con tumores multicéntricos o microcalcificaciones difusas en la mamografía.

Los factores de riesgo para la obtención de márgenes positivos y una mayor probabilidad de recaída local luego de una cirugía conservadora son: presencia de CDI extensivo, respuesta dendrítica, margen menor o igual a 2 mm, tumor clínico mayor a 2 cm.

Luego de la cirugía, el tratamiento adyuvante (quimioterapia, trastuzumab, hormonoterapia) será

administrado de acuerdo a las guías terapéuticas para las pacientes con cáncer de mama operable. El tratamiento adyuvante con quimioterapia podría no realizarse en pacientes que recibieron el tratamiento neoadyuvante con los regímenes estándares durante al menos 6 ciclos y que obtuvieron una buena respuesta. Debería tomarse en cuenta el resultado patológico final y, en caso de indicarse, excluir las drogas que fueron inefectivas en la neoadyuvancia. Aun no hay datos disponibles para realizar recomendaciones en relación a la administración de trastuzumab adyuvante, luego de su utilización en la neoadyuvancia.

La indicación de radioterapia adyuvante estará supeditada a las características tumorales pre-neoadyuvancia.

CÁNCER DE MAMA LOCORREGIONALMENTE AVANZADO NO INFLAMATORIO

La combinación de quimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia ha demostrado aumentar significativamente las tasas de sobrevida en el cáncer de mama localmente avanzado inoperable

El cáncer de mama localmente avanzado inoperable (no inflamatorio) incluye los estadios clínicos IIIA: T0-3 N2 M0; IIIB: T4a-c N0-2 M0 y IIIC: cualquier T N3 M0.

Se realizará tratamiento neoadyuvante utilizando los planes mencionados anteriormente. En pacientes con respuesta parcial mayor o respuesta clínica completa podrá plantearse un tratamiento quirúrgico que consistirá en una MRM o eventualmente una cirugía conservadora (CC), según la magnitud de la respuesta al tratamiento sistémico. La CC no estará indicada en caso de no resolución clínica y mamográfica del edema mamario, con tumor residual mayor a 5 cm, tumores multicéntricos o tumor fijo a la pared o a la piel.

Luego de la cirugía se completará el tratamiento locorregional con radioterapia (RT), que ha demostrado mejorar el control locorregional, aún si se alcanza una RCp con el tratamiento neoadyuvante.

En pacientes con respuesta pobre o estabilidad lesional luego de al menos 4 ciclos de quimioterapia ha incluido antraciclinas y taxanos, una opción de tratamiento es la RT a dosis radicales. Si responde al tratamiento radiante y fuera eventualmente operable luego del mismo podrá plantearse una MRM.

En pacientes con progresión lesional bajo el tratamiento sistémico neoadyuvante que ha incluido antraclinas y taxanos, una opción de tratamiento es la RT paliativa u otro esquema de quimioterapia.

CÁNCER DE MAMA INFLAMATORIO

El cáncer de mama inflamatorio suele incluirse en el grupo de carcinomas locorregionalmente avanzados, si bien tiene características clínicas, biológicas y terapéuticas que lo distinguen. Es una entidad tumoral muy agresiva y tiene peor pronóstico que el cáncer de mama locorregionalmente avanzado no inflamatorio.

El diagnóstico es clínico, radiológico y de confirmación anátomo-patológica. La biopsia de piel negativa no invalida el diagnóstico.

Debe distinguirse de los cánceres localmente avanzados que cursan con algún componente

inflamatorio.

Una vez descartada la presencia de metástasis a distancia, el cáncer de mama inflamatorio puede corresponder según el compromiso ganglionar regional al estadio IIIB: T4d N0–2 M0 o estadio IIIC: T4d N3 M0.

La combinación de los tratamientos con quimioterapia neoadyuvante, seguido de tratamiento locorregional (cirugía y/o radioterapia) y quimioterapia adicional ha demostrado aumentar significativamente las tasas de sobrevida en el cáncer de mama inflamatorio, con sobrevidas globales del 30% a 10 años.

Son requisitos previos a la indicación de tratamiento sistémico neoadyuvante la realización de una core biopsia con determinación de RRHH y HER2/neu.

El cáncer de mama inflamatorio es más frecuentemente una enfermedad de alto grado histológico, receptor de estrógeno negativa y HER-2/neu positiva.

Con respecto al tratamiento sistémico neoadyuvante se recomienda administrar planes de quimioterapia que incluyan antraciclinas y taxanos, en forma secuencial, que son los que han demostrado un mayor porcentaje de respuestas. En la mayoría de los estudios las RCp se asocian a una mayor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Si existe respuesta al tratamiento sistémico, se recomienda administrar de 6 a 8 ciclos o bien el número de ciclos necesario para alcanzar la máxima respuesta.

El trastuzumab en la neoadyuvancia aumentaría el número de RCp en tumores HER2/ neu positivos, pero aún es investigacional.

La evaluación de la respuesta será clínica y paraclínica con Mamografía o Ecografía y de ser posible con una RNM mamaria.

En pacientes posmenopáusicas, con enfermedad endocrino–respondedora, que por edad o por sus comorbilidades no tolerarían un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante la hormonoterapia primaria es una opción, recomendándose administrar un inhibidor de aromatasas.

En pacientes que presentan al menos respuesta parcial mayor a la quimioterapia podrá plantearse un tratamiento quirúrgico que consistirá en una MRM. La CC está contraindicada en el cáncer de mama inflamatorio por asociarse a mayor tasa de recaída locorregional. El tratamiento locorregional será complementado con RT, que ha demostrado mejorar el control a ese nivel.

En pacientes con pobre respuesta o enfermedad estable con quimioterapia neoadyuvante que ha incluido antraciclinas y taxanos, una opción de tratamiento es la RT a dosis radicales y si responde al tratamiento radiante y fuera eventualmente operable luego del mismo podrá indicarse una MRM.

Una vez completado el tratamiento local se valorará e individualizará de acuerdo a los hallazgos patológicos y a los factores predictivos de respuesta a los tratamientos, el agregado de quimioterapia adicional, trastuzumab adyuvante y/u hormonoterapia adyuvante al igual que en los otros tumores locorregionalmente avanzados.

En pacientes de mal pronóstico con progresión lesional bajo el tratamiento sistémico neoadyuvante que ha incluido antraciclinas y taxanos, una opción de tratamiento es la RT paliativa u otro esquema

de quimioterapia (por ej. basado en capecitabine o sales de platino).

SEGUIMIENTO LUEGO DE FINALIZADO EL TRATAMIENTO LOCAL.

Anamnesis y examen clínico cada 3–6 meses durante los primeros tres años, cada 6–12 meses durante los siguientes dos años y luego anual.

Controles paraclínicos: en pacientes asintomáticas y con examen clínico normal solo ha demostrado beneficio la realización de mamografía ipsilateral (luego de cirugía conservadora) y contralateral cada 1–2 años.

En pacientes obesas debe promoverse el descenso de peso, y si bien ha demostrado en un estudio reciente ser factor pronóstico adverso en pacientes premenopáusicas con RE positivo e IMC >30 (RR 1,34), pensamos que esta recomendación debe ser adecuada para todas las mujeres obesas diagnosticadas de cáncer de mama (Pan H, Gray RG. On Behalf of the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group; Effect of obesity in premenopausal ER + early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. J Clin Oncol 2014;32:5s. [Suppl; abstr 503]).

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Diagnóstico positivo

Estudio imagenológico del o de los sitios clínicamente sospechosos.

Siempre que sea posible en especial si se trata de una lesión única debería obtenerse la confirmación citopatológica.

Evaluación de la extensión lesional y de factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico

- Anamnesis y examen físico completos.
- Estado funcional (Performance status)
- Si se trata de una recaída: Intervalo libre de enfermedad
- Estado menopáusico
- Hemograma completo, calcemia, bilirrubinas y enzimograma hepático
- RxTx y ecografía abdominal o TAC.
- Otros estudios imagenológicos (Centellograma óseo, TAC o RNM de cráneo o de columna) en función de las manifestaciones clínicas y los signos de laboratorio.
- En pacientes con enfermedad no medible (ej.: secundarismo óseo exclusivo sin lesiones medibles por radiología) puede ser útil la determinación de CA15.3 para evaluar la respuesta al tratamiento.
- Determinación de RE y RP en lesión metastásica si no se dispone de su determinación en el tumor primario.
- Determinación de HER2 en lesión metastásica si no se dispone de su determinación en el tumor primario (salvo en pacientes aóneas o con comorbilidades que contraindican tratamientos sistémicos diferentes a la hormonoterapia). Puede realizarse mediante IHQ o FISH. Si se realiza mediante IHQ y el resultado es HER2 ++ es necesario realizar FISH.
- PET CT - cuando los marcadores tumorales aumentan progresivamente y no se detecta sitio metastásico por estudios habituales (TAC, centellograma óseo); podría sustituir al centellograma óseo dada su mayor sensibilidad en detectar metástasis a dicho nivel.

Tratamiento sistémico

La selección del tratamiento sistémico debe tomar en cuenta los siguientes factores:

- Sitios metastásicos y agresividad de la enfermedad
- Estado menopáusico
- Factores moleculares predictivos de respuesta: RE, RP, HER2/neu
- Edad, comorbilidades y “performance status”

En los casos de recaída de un cáncer de mama diagnosticado previamente, es necesario considerar además los tratamientos previos y el intervalo libre de enfermedad o de progresión.

En caso de existir una lesión metastásica accesible a la biopsia puede considerarse la misma ya que casi un 20% de los tumores de mama pueden experimentar cambios tanto en HER2 como en RE/RP entre el tumor inicial y su metástasis.

Dado que se trata de un tratamiento paliativo, de ser posible se comenzará con el tratamiento menos agresivo, de preferencia hormonoterapia (HT).

En caso de emplearse quimioterapia y no existir localizaciones de riesgo que determinen la necesidad de lograr una respuesta rápida puede optarse por monoquimioterapia ya que, si bien la PQT ha demostrado ser superior a la monoquimioterapia en términos de sobrevida, el beneficio es pequeño y se asocia con mayores efectos adversos. Se ha reportado ventaja en la sobrevida para dos combinaciones en base a taxanos (docetaxel-capecitabine y Gemcitabine-paclitaxel) con respecto al taxano monodroga.

El metaanálisis mostró beneficio de PQT sobre MQT (El metaanálisis con 1986 pacientes randomizados entre PQT/MQT muestra una ventaja en SV para la PQT con HR de 0.82 (rango 0.75–0.90).

Pacientes con enfermedad HER2–positiva: considerar la asociación de una terapia anti–HER2 (valorar tratamientos previos y la relación temporal entre su administración y la recaída de la enfermedad).

La duración óptima de la quimioterapia en las pacientes que exhiben respuesta objetiva o enfermedad estable no ha sido determinada. En las pacientes con RE–positivo o RP – positivo que exhiben tolerancia pobre a la quimioterapia puede considerarse la continuación del tratamiento con hormonoterapia. No se recomienda la quimio–hormonoterapia concurrente.

Indicaciones de quimioterapia como tratamiento inicial

- RE–negativo/RP–negativo o progresión bajo hormonoterapia
- Enfermedad biológicamente agresiva (ILE menor de un año, metástasis viscerales, varios sitios metastásicos, enfermedad voluminosa) con necesidad de una respuesta rápida

La selección del esquema de quimioterapia debería basarse en características del paciente (edad, comorbilidades, quimioterapia previa), de la enfermedad (sitios metastásicos, agresividad biológica) y en las preferencias del paciente y el médico tratante.

–Pacientes con enfermedad biológicamente agresiva:

La PQT permite obtener mayor porcentaje de respuestas objetivas que la monoquimioterapia por lo que debería considerarse su indicación.

En las pacientes que no han recibido antraciclinas, que no tienen contraindicaciones para las mismas y que no recibirán trastuzumab asociado puede considerarse el tratamiento con quimioterapia en base a doxorrubicina asociada o no a un taxano: FAC, AC, AT (adriamicina–taxano).

Tener en cuenta la cardiotoxicidad por antraciclinas la cual está directamente relacionada con la dosis acumulativa la incidencia de cardiotoxicidad es menor al 5% con dosis acumulada de doxorrubicina de 450 mg/m² y del 3 % con dosis acumulada de epirubicina de 900 mg/m², por lo que no se recomienda superar estas dosis)

En las pacientes que recibieron antraciclinas en adyuvancia o para la enfermedad metastásica los regímenes basados en un taxano son de elección, por ejemplo: capecitabine–docetaxel, Gemcitabine–paclitaxel.

En las pacientes con sobreexpresión de HER2/neu (IHC+++ o FISH–positivo), sin metástasis cerebrales y con buen “performance status” (0–1) puede considerarse la asociación del pertuzumab ,trastuzumab con el docetaxel . Ver más adelante: Terapias dirigidas contra blancos moleculares, QUIMIOTERAPIA Y TERAPIAS DIRIGIDAS EN PACIENTES CON CANCER MAMARIO HER 2 positivo

En pacientes añosas sin comorbilidades que contraindiquen la quimioterapia y enfermedad agresiva considerar: CMF (salvo en pacientes con enfermedad HER2 positiva), capecitabine.

En las pacientes con tumores HER2–positivos que desarrollan metástasis encefálicas y que no han recibido previamente tratamiento con Trastuzumab, el tratamiento estándar es el tratamiento local a nivel del SNC seguido de Trastuzumab–Pertuzumab y QT. Hasta el momento no hay estudios con otros agentes en primera línea en pacientes con metástasis encefálicas sin tratamiento previo con Trastuzumab–Pertuzumab.

Pacientes con RE y RP–negativos, HER2 negativos

En estos pacientes la primera línea de tratamiento es la quimioterapia. Puede considerarse: PQT o monoquimioterapia secuencial en caso de enfermedad no biológicamente agresiva

En el cáncer de mama triple negativo esporádico no hay evidencia para sustentar la superioridad de las sales de platino sobre la quimioterapia estándar, ya sea como monoquimioterapia o en esquema de poliquimioterapia

Monoquimioterapia: el docetaxel parece ser el agente más efectivo. Su administración semanal exhibe la misma eficacia con mejor tolerancia. Otros agentes frecuentemente utilizados incluyen: paclitaxel, capecitabine, la vinorelbine, la Gemcitabine La capecitabine ha demostrado actividad en pacientes previamente expuestas a taxanos. Poliquimioterapia: en pacientes con buen estado general, con enfermedad biológicamente agresiva . Además de las opciones de PQT estándar la asociación de Cisplatino–Gemcitabine ha demostrado en un estudio randomizado no ser inferior a al Paclitaxel –Gemcitabine, por lo que es una opción válida en primera línea para estas pacientes. Ambos esquemas presentaron diferente perfil de toxicidad, artralgias . mialgias, neuropatía periférica y alopecia fueron más frecuentes grupo que recibió paclitaxel, mientras que náuseas y vómitos, anemia , trombocitopenia y anorexia fueron más frecuente en el brazo que recibió CDDP. (Lancet Oncol 2015; 16: 436–46).

Un estudio fase III en CM triple negativo en primera línea que evaluó el agregado de inmunoterapia

Atezolizumab (840mg D1 y D15) al nab paclitaxel (100mg/m² D1, D8 y D15) cada 28 días hasta progresión lesional o toxicidad, mostró con un seguimiento mediano de 13 meses un aumento estadísticamente significativo en la SVLP mediana de 1,7 meses. (SVLP mediana de 7,2 meses versus 5.5 meses; HR 0,80 p=0,0025). En el subgrupo PDL1 + (mayor o igual a 1% evaluado en las células infiltrante de tumor de mediante IHQ por VENTANA con el clon SP142), que eran el 40% del total de pacientes; esta diferencia en SVLP mediana fue de 2,5 meses a favor del agregado de la inmunoterapia, también estadísticamente significativa (7.5 meses versus 5 meses; HR:0.62 p=0.0001).

Se publicaron resultados preliminares de SVG (40% de los eventos esperados), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (21,3 meses con Atezolizumab versus 17,6 meses HR:0,84 p=0,08).

Dado este resultado que no fue estadísticamente significativo se realizó únicamente un análisis descriptivo de los resultados para el subgrupo de pacientes con tumores PDL1+, evidenciándose una mayor SV mediana para el brazo con Atezolizumab, con una diferencia de 9 meses (25 meses versus 15,5 meses).

En ESMO 2020 se presentaron resultados finales en SVG y con un seguimiento mediano de 18.8 meses según la intención de tratar, no se observan diferencias estadísticamente significativas en SVG con el agregado de Atezolizumab (HR 0.87 (0.75, 1.02); p 0.07). Dado que se utilizó un test estadístico de tipo jerárquico y el resultado para toda la población fue negativo, no tiene valor realizar el análisis estadístico formal y es por ello, que aunque se muestra una diferencia de 7.5 meses a favor de Atezolizumab (25.4 –17.9 m) no podemos afirmar existe beneficio estadísticamente significativo para este subgrupo. (Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142–S1215.)

En cuanto a la toxicidad el tratamiento fue bien tolerado, siendo los efectos adversos similares en ambos grupos, pero con mayor toxicidad grado 3–4 para el grupo de Atezolizumab mas nab paclitaxel. 49% vs 42% (mayor neutropenia, neuropatía periférica, hepatitis, fatiga). N.Engl J Med.2018 Nov 29;379(22):2108–2121.

El estudio IMpassion 131 (Anales de Oncología (2020) 31 (suppl_4): S1142–S1215. 10.1016/annonc/annonc325), estudio fase III doble ciego, controlado con placebo, incluyó a 651 pacientes con CM TN metastásico sin tratamiento previo, 291 pacientes tenían CM PD–L1 ($\geq 1\%$), analizado mediante IHQ por VENTANA con el clon SP142. Las pacientes fueron asignadas 2:1 a atezolizumab 840 mg D1 y 15 o placebo, ambos brazos recibieron paclitaxel 90 mg/m² D 1, 8 y 15. El OP fue la SVLP en las pacientes PD–L1 –positivo.

En el análisis se utilizó un test estadístico de tipo jerárquico. Un resultado estadísticamente significativo (basado en un HR de 0.62 para SVLP en las pacientes PDL1 positivas) para el OP permitiría el análisis de la SVLP en la población de intención de tratar. Los OS incluyendo la SVG podrían ser evaluados solo si se cumplía el OP

En cuanto a las características de las pacientes incluidas: 45% tenía PD–L1+, 48% habían recibido taxanos, 31% tenían CM metastásico de novo y 27% tenían metástasis hepáticas.

La SVLP fue similar en las pacientes PD–L1 positivo que recibieron atezolizumab más paclitaxel vs.

paclitaxel en el (6 vs. 5.7 meses HR 0.82; $p=0.2$) y en la población de intención de tratar (5.7 vs. 5.6 meses HR 0.86). No se evidenció beneficio en ningún subgrupo. La combinación tampoco prolongó la SVG en el grupo PD-L1 positivo (22.1 vs. 28.3 meses HR 1.12) ni en la población de intención de tratar (19.2 vs. 22.8 meses HR 1.11).

Ante los resultados negativos de ambos estudios pensamos que atezolizumab no es una opción a considerar en pacientes con CM avanzados TN independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

El estudio fase III, KETNOTE 355 (N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):217–226) randomizó 2:1 a 847 pacientes con CM avanzado (inoperable o metastásico) TN, sin tratamiento previo a recibir pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) hasta 35 dosis o placebo y QT según elección del investigador que consistía en nab-paclitaxel (100 mg/2 D 1, 8, y 15 cada 28 días) paclitaxel (90 mg/2 D 1, 8 y 15 cada 28 días) o gemcitabine – carboplatino (1000 mg/2 –AUC 2 D 1 y 8 cada 21 días)

El objetivo primario fue la SVLP y la SVG en pacientes con PD-L1 + CPS ≥ 10 , CPS ≥ 1 y en la población con ITT. La determinación de PD-L1 fue realizada mediante IHQ por pharmDx utilizando el clon 22C3 para la evaluación del CPS (número de células tumorales, linfocitos y macrófagos teñidos con PD-L1, dividido por el número total de células tumorales viables, multiplicado por 10)

Con una mediana de seguimiento de 44.1 meses, en el subgrupo ≥ 10 la SVLP fue de 9.7 vs. 5.6 meses (HR 0.66; 95% CI 0.50–0.88) y la SVM fue de 23 vs. 16.1 meses (HR 0.73 95% CI 0.55 – 0.95; $P=0.0185$) con la combinación de pembrolizumab y en el brazo placebo respectivamente.

En un análisis exploratorio de subgrupo, el beneficio del agregado de pembrolizumab fue menor entre las pacientes con ILE ≤ 12 meses (HR 1.44 IC95% 0.73–2.82), sin embargo este subgrupo era pequeño (65 pacientes) y el estudio no tenía el poder estadístico para encontrar esta diferencia, por lo que este hecho debe interpretarse con cautela.

En el subgrupo con una CPS ≥ 1 la SVLP fue de 7.6 vs. 5.6 meses. (HR 0.75 95% IC 0.62–0.91) y la SVM fue de 17.6 vs. 16 meses, con la combinación de pembrolizumab y en el brazo placebo respectivamente (HR 0.86 95% CI 0.72 to 1.04 $P=0.1125$).

En la población con ITT la SVLP fue de 7.5 vs. 5.6 meses (HR 1.08, 95% IC 0.77–1.53) y SVM fue de 17.2 vs. 15.5 meses (HR 0.89 IC 95 % 0.76–1.05) con la combinación de pembrolizumab y en el brazo placebo respectivamente

Los eventos adversos $G \geq 3$ relacionados con el tratamiento se produjeron en el 68.1% de los pacientes del grupo pembrolizumab vs. 66.9 % del grupo de control. Los más comunes en el grupo pembrolizumab fueron la neutropenia (29.7% con pembrolizumab vs. 29.9% en el grupo de control) y la anemia (16,5% vs. 14,6 %). Los eventos adversos inmunomediados ocurrieron en el 26.5% de los pacientes del grupo pembrolizumab ($G 3-4$ 5.3%), siendo más frecuente el hipotiroidismo (15.8%) y el hipertiroidismo (4.3%).

Ante estos resultados pensamos que el agregado de pembrolizumab al tratamiento con QT con nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina–carboplatino, es la mejor opción a considerar en 1 era línea en pacientes con CM TN irresecable o metastásico con PD-L1 + CPS ≥ 10 .

El estudio aleatorizado, fase III ASCENT, reclutó 529 pacientes con CM TN avanzado que hubiesen

recibido ≥ 2 líneas de QT previa para enfermedad avanzada, incluyendo QT previa con taxanos. Las pacientes fueron randomizadas 1:1 a sacituzumab govitecán 10 mg/kg IV D1 y 8 cada 21 días (conjugado anticuerpo-fármaco que combina un anticuerpo anti-Trop-2 a el agente quimioterapéutico SN-38 [metabolito activo del irinotecan]) vs. MQT a elección del equipo tratante (eribulina, vinorelbine, gemcitabine, o capecitabine). El OP del estudio fue la SVLP en las pacientes sin metástasis encefálicas (n = 468). Con un seguimiento mediano de 17.7 meses sacituzumab govitecan demostró un beneficio significativo en la mediana de SVLP de 4.8 vs. 1.7 m (HR 0.43; $p < 0.0001$) y en SVG 11.8 vs. 6.9 m (HR 0.52; $p < 0.001$) vs. MQT en las pacientes sin metástasis encefálicas. Las pacientes sin metástasis encefálicas que recibieron sacituzumab govitecán obtuvieron también una mayor tasa de RO: del 35 % vs. 5 %. Para el total de las pacientes incluidas la mediana de SVLP fue de 4.8 vs. 1.7 m (HR 0.41; $p < 0.0001$) y la mediana de SVG fue de 12.1 vs. 6.7 m (HR 0.48; IC 95% 0.41–0.62) para sacituzumab govitecan y MQT respectivamente. Si bien se incluyeron 61 pacientes con metástasis encefálicas, no se reportan los resultados para este subgrupo de pacientes. Los EA de grado ≥ 3 con sacituzumab govitecán vs. a la quimioterapia, fueron: neutropenia (51% vs. 33%), leucopenia (10% vs. 5%) y diarrea (10% vs. $< 1\%$) (Bardia A, et al.. N Engl J Med. 2021;384(16):1529–1541).

Ante estos resultados pensamos que sacituzumab govitecan es una opción a considerar en tercera línea para pacientes con CMM TN, sobre todo en aquellas sin metástasis encefálicas, teniendo en cuenta su perfil de toxicidad (grado ≥ 3 neutropenia, anemia y diarrea).

Pacientes con mutaciones BRCA1/2

En estos pacientes que presentan un déficit en la reparación del ADN se ha hipotetizado sobre la superioridad de los agentes cuyo mecanismo de acción se basa en el daño del ADN como las sales de platino.

Sales de platino

En pacientes con CM estadio IV portadoras de mutación BRCA1/2 existe evidencia de una mayor tasa de respuestas objetivas para carboplatino versus docetaxel en primera línea demostrado en un estudio randomizado (TNT): 68% vs 33 % a favor de carboplatino en pacientes mutadas; ($p = 0.03$). En este estudio la SVLP de las pacientes tratadas con carboplatino fue el doble en pacientes con mutaciones BRCA1/2 con respecto a las triple negativas sin mutaciones BRCA1/2 (6.8 meses versus 3.1 meses). La SVLP de las pacientes mutadas tratadas con carboplatino fue de 6,8 meses versus 4,4 meses para aquellas tratadas con docetaxel, con una diferencia absoluta de 2,6 meses $p = 0,002$, sin embargo, no hubo diferencias en la SVG, lo que podría explicarse por el entrecruzamiento de las pacientes a la progresión.

Por el contrario, no hay evidencia para sustentar la superioridad de las sales de platino sobre el docetaxel en las pacientes con CM estadio IV triple negativas esporádicas. Tutt A et al. Nat Med 2018 ,24(5):628–637.

Inhibidores de PARP

Olaparib, inhibidor de la PARP (poli ADP ribosa polimerasa) fue evaluado en un estudio abierto fase III en 302 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo BRCA1-2 mutadas previamente tratados con antraciclinas y taxanos, versus una monoquimioterapia estándar (Eribulina, Capecitabine o Vinorelbine). En este estudio demostró un beneficio en SVLP de 2.8 meses a favor de Olaparib (7 meses versus 4.2 meses, HR 0.58 IC 95% 0.43–0.80; $p < 0.001$) sin beneficio en la SVG y con menor toxicidad grado 3 o más. Se reportó una mayor tasa de respuestas en pacientes con Olaparib versus quimioterapia (59% versus 28%) aunque el número de pacientes evaluadas fue menor al planeado ya que si bien presentar enfermedad medible fue un criterio de inclusión, esto sucedió en el 81% de las pacientes que recibieron Olaparib y en el 68% de las pacientes que recibieron quimioterapia.

En el análisis de subgrupos, las pacientes con tumores triple negativos parecen obtener un mayor beneficio del Olaparib (HR 0.43 IC 95% 0.29–0.63) que las pacientes con RRHH+ (HR 0.82 IC 95% 0.55–1.26) pero este análisis no fue pre-planificado por lo que debemos considerarlo como generador de hipótesis. (Robson M. N Engl J Med 2017; 377:523–533) no fueron incluidas en este estudio.

Talazoparib, otro inhibidor de la PARP fue evaluado en el estudio EMBRACA, un estudio abierto fase III en 431 pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo BRCA1-2 mutadas, que no hubiesen recibido más de 3 líneas de QT para enfermedad metastásica y que debían haber recibido antraciclinas y/o taxanos. Las pacientes incluidas podían haber recibido tratamiento previo con sales de platinos adyuvante o neoadyuvante si tuvieron un ILE mayor a 6 meses. Se excluyeron las pacientes que progresaron a sales de platinos. Las pacientes fueron randomizadas a recibir talazoparib vs MQT (capecitabine, eribulina, Gemcitabine, o vinorelbine). El objetivo primario fue la SVLP. En este estudio demostró un beneficio en SVLP mediana de 8.6 meses vs. 5.6 meses; HR 0.54; IC 95% 0.41–0.71; $P < 0.001$). La tasa de RO fue superior en el grupo que recibió talazoparib versus en el grupo que recibió tratamiento estándar (62.6% vs. 27.2%; HR 5.0; IC del 95% 2.9–8.8; $P < 0.001$). En el análisis no planificado de subgrupos, las pacientes que recibieron sales de platino tuvieron menor beneficio (HR 0.76 IC 95% 0.40–1.45) que aquellas que no la habían recibido (HR 0.52 IC 95% 0.39–0.71).

El análisis interino de este estudio no demostró beneficio en SVG, siendo la SV mediana de 22,3 meses (IC del 95%, 18,1 a 26,2) para las pacientes que recibieron talazoparib y de 19,5 meses (IC del 95%, 16,3 a 22,4) en las que recibieron tratamiento estándar (HR 0.76 IC95%: 0.55–1.06; $P = 0.11$) y las pacientes que recibieron el talazoparib presentaron mayor toxicidad grado 3 o más.

Dado los resultados modestos en SVLP de ambos estudios, la ausencia de beneficio en SVG hasta la fecha y la mayor toxicidad, se aguardan los resultados en SVG finales para poder recomendarlo.

Es de destacar que debido al diseño de ambos estudios se desconoce si Olaparib o Talazoparib son superiores a una sal de platino ya que no fueron comparados con estos agentes, así como si es útil en pacientes refractarios a las sales de platino ya que estas pacientes no fueron incluidas en ninguno de los estudios. También se desconoce su eficacia en relación a las antraciclinas y taxanos en pacientes con cáncer de mama metastásico vírgenes de estos tratamientos.

Indicaciones de hormonoterapia como tratamiento inicial RE-positivo o RP-positivo

Sin enfermedad biológicamente agresiva: metástasis óseas y otras no viscerales con período libre de enfermedad prolongado y baja carga tumoral

Para la selección de la hormonoterapia considerar el estado menopáusico, los tratamientos previos y las comorbilidades.

Factores predictivos de respuesta/resistencia a la hormonoterapia.

Estudios del SWOG mostraron claramente que el beneficio del TMX en enfermedad avanzada RE positivo era mayor cuanto mayor era el tenor de RP (receptores de progesterona), variando entre 43 y 70% con valores de RP <10 fmol/mg a valores >100 fmol/mg. De cualquier modo, aún con RP negativos la respuesta al tamoxifeno se ve en > 40% de los casos por lo que nunca debe descartarse la hormonoterapia en estas circunstancias.

En cuanto al tenor de HER2, la positividad del mismo generalmente se asocia con un efecto negativo en respuesta al tamoxifeno.

Aún no se disponen marcadores que permitan predecir diferente respuesta al tamoxifeno vs inhibidores de la aromatasa, si bien están apareciendo los primeros reportes de respuesta diferencial en neoadyuvancia.

Hormonoterapia de primera línea

- **Pacientes premenopáusicas:**

Hormonoterapia exclusiva

- Sin tamoxifeno adyuvante previo o discontinuado hace más de 1 año: Tamoxifeno.
- Si existen contraindicaciones para el tamoxifeno considerar la ablación ovárica: agonistas LHRH (Ej.: goserelina) u ooforectomía quirúrgica).
- Cuando se realiza la ablación ovárica se pueden asociar los inhibidores de la aromatasa (IA).

Un estudio aleatorizado con 119 pacientes pre y perimenopáusicas con enfermedad metastásica positiva para RH mostró que la combinación de goserelina y anastrozole resultó en tasas mayores de RG (80 vs 53%) y aumento en SV media (18.9 vs 14.3 meses) en comparación con goserelina y tamoxifeno.

Si bien los trabajos no son aún concluyentes, el que presentó mejor diseño fue el que comparó tamoxifeno, buserelina o la combinación de ambos, mostrando un aumento en SV mediana para la combinación de 3.7 años vs 2.9 para TMX y 2.5 para buserelina sola (p=0.01).

Hormonoterapia asociada a terapia biológica

El estudio MONALEESA 7, es un estudio fase III que incluyó 672 pacientes premenopáusicas RH+ Her2 – con enfermedad avanzada, que podían haber recibido HT o QT neo o adyuvante, así como una línea de QT para enfermedad metastásica. Las pacientes fueron randomizadas a recibir ribociclib + tamoxifeno/IA+ goserelina o placebo + tamoxifeno/IA + goserelina. Este estudio demostró con una mediana de seguimiento de 19 meses un aumento de la SVLP mediana de 10.8 meses a favor del ribociclib (23.8 meses vs 13 meses; HR 0.55 p<0.0001). (Tripathy D. et al. Lancet Oncol.2018;19(7):904–915).

Posteriormente fueron publicados los resultados de SVG con una mediana de seguimiento de 53.5 meses, mostrándose beneficio en SVG a favor de la combinación, con una reducción del riesgo de muerte del 32%, reducción estadísticamente significativa (HR 0.68 95% IC 0.56–0.83). La SV mediana fue de 58.7 meses para ribociclib vs. 48 meses con HT exclusiva. Los eventos adversos grado 3 o 4 de especial interés fueron la neutropenia (en el 63.5% de los pacientes en el grupo de Ribociclib y el 4.5% en el grupo de placebo), los efectos tóxicos hepatobiliares (en el 11% y el 6.8%, respectivamente) y el intervalo QT prolongado (en 1.8% y 1.2%, respectivamente) (Seock-Ah Im, M.D N Engl J Med 2019; 381:307– 316; Clin Cancer Res. 2022;28:851).

– **Pacientes postmenopáusicas:**

Hormonoterapia exclusiva

- **Inhibidores no esteroideos de la aromatasa (anastrozole, letrozole) o tamoxifeno (si no lo recibieron previamente o el intervalo libre de progresión es mayor de 1 año y no existen contraindicaciones).**

Los IA son superiores al tamoxifeno en términos de probabilidad de respuesta, intervalo libre de progresión y sobrevida global. No hay datos que sugieran que un inhibidor de la aromatasa es mejor que otro.

ILBCG: 916 pacientes con CMM o locorregionalmente avanzado postmenopáusicas, mostró aumento del ILP con Letrozole vs TMX (9.4 vs 6 m) sin diferencias significativas en SV.

North American Multicenter Randomized Trial: 353 pacientes con CMM o locorregionalmente avanzado postmenopáusicas, mostró aumento del ILP con Anastrozole vs TMX (11.1 vs 5.6 m).

EORTC 10951: 382 pacientes con CMM o locorregionalmente avanzado postmenopáusicas, mostró un aumento en ILP con Exemestane vs TMX (9.9 vs 5.7 m).

Lo reafirma metaanálisis (con HR para muerte de 0.87, 95% CI de 0.82–0.93) que compara tamoxifeno vs anastrozole/letrozole/exemestano/vorozole (aumento de SV para cualquiera de los IA vs tamoxifeno). (Mauri D et al, J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1285)

- **Fulvestrant en primera línea:**

Un estudio fase III (FALCON) que evalúa Fulvestrant versus Anastrozole en primera línea en pacientes posmenopáusicas RRHH+ HER2 negativas muestran una mayor SVLP con una diferencia de 2.8 meses para las pacientes tratadas con Fulvestrant (16.6 m versus 13.8 m, HR 0.7 p =0.048) sin diferencia en la tasa de respuestas. Las pacientes sin enfermedad visceral impresionan obtienen mayor beneficio del tratamiento con Fulvestrant: SVLP de 22.3 m con Fulvestrant versus 13.8 m con Anastrozole (HR 0.59); mientras que para las pacientes con enfermedad visceral fue de 13.8 m en el grupo que recibió Fulvestrant versus 15.9 m en el que recibió Anastrozole (HR 0.99) pero como es un análisis de subgrupo no planificado, este concepto debe ser considerado como generador de hipótesis.

No contamos aún con resultados en SVG para poder conocer el real beneficio de esta estrategia, por

lo que se trata de un resultado preliminar

El escaso beneficio en SVLP para el total de las pacientes y la mayor toxicidad reportada a nivel articular (artralgias: 17% con Fulvestrant versus 10% con Anastrozole) así como la forma de administración del Fulvestrant (2 inyecciones a nivel intramuscular mensual) nos inclina a no considerarlo como una primera línea de tratamiento hasta no contar con resultados favorables en SVG (Lancet 2016; 2977–3005)

■ Fulvestrant más IA

El estudio SWOG S0226 comparó en primera línea la combinación de Fulvestrant y Anastrozole vs Anastrozole demostró con un seguimiento a 7 años un beneficio en SVM de 49,8 vs 42 meses a favor de la combinación que fue estadísticamente significativo (p 0,03). Sin embargo debemos de tener en cuenta que fueron publicados 2 estudios randomizados con similar diseño con resultados negativos (FACT en 1ra línea y SOFEA en 2da línea), que la dosis de Fulvestrant utilizada en el estudio (250 mg) es inferior a la actualmente recomendada por mayor eficacia (500mg), que no se reportan los tratamientos subsecuentes para ambos brazos de tratamiento (por lo que se desconoce si están balanceados) y además se desconoce si el tratamiento combinado de Fulvestrant y Anastrozole es superior al tratamiento secuencial de ambas drogas ya que esto no fue evaluado en el estudio.

Por lo tanto, pensamos que estudios adicionales son necesarios para confirmar la superioridad de la combinación.

Hormonoterapia asociada a terapia biológica

En primera línea los inhibidores de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) asociados a un inhibidor de aromatasa no esteroideo (letrozole, anastrozole) o fulvestrant han sido evaluados en estudios randomizados vs. igual hormonoterapia y placebo en pacientes posmenopáusicas (Paloma 2, Monaleesa 2 y 3 y Monarch 3).

■ Inhibidores de CDK-4/6 + Inhibidores de la Aromatasa

En pacientes postmenopáusicas esta combinación se evaluó en tres estudios fase III PALOMA-2 (con palbociclib), MONALEESA-2. (con ribociclib) y MONARCH-3 (con abemaciclib), que tienen un similar diseño y muestran resultados concordantes en cuanto al beneficio en la SVLP mediana (objetivo primario de los estudios) siendo de aproximadamente 10 meses, estadísticamente significativo, así como un mayor porcentaje de tasa de respuesta objetiva a favor de la asociación de un inhibidor de CDK4/6 con hormonoterapia (>50% de respuestas objetivas). en SVM de 12.5 meses (SVM 63.9 vs. 51.4 meses HR 0.76 IC 95% 0.63–0.93 p = 0.004

Se publicaron los resultados en SVG del estudio MONALEESA 2 con un seguimiento de 6.5 años, con resultados favorables para la combinación con una ganancia en SVM de 12.5 meses (SVM 63.9 vs. 51.4 meses HR 0.76 IC 95% 0.63–0.93 p=0.004). Se presentaron en ASCO 2022 los resultados en

SVG del estudio PALOMA-2, con resultados negativos. Se aguardan la publicación de los resultados en SVG del estudio Monarch 3; N Engl J Med. 2022;386:942; J Clin Oncol 2017;35(32):3638-46. J Clin Oncol 40, no. 17_suppl (June 10, 2022) LBA1003-LBA1003 (ver tabla abajo).

El efecto secundario más frecuente G 3-4 de los inhibidores de CDK4/6 es la neutropenia, que generalmente es manejable con reducción de dosis y la tasa de neutropenia febril es baja (2% aproximadamente). Otros efectos secundarios más frecuentes con el inhibidor de CDK4-6 son las náuseas y vómitos, diarrea, astenia. Existe alguna diferencia en la toxicidad que depende del inhibidor utilizado, por ejemplo, abemaciclib tiene mayor toxicidad gastrointestinal (diarrea: 81 % todos los grados y 10% G 3), ribociclib produce prolongación del QT (3%), toxicidad hepatobiliar para ribociclib y abemaciclib (G 3-4: 5-7%).

■ Inhibidores de CDK-4/6 + Fulvestrant.

El estudio MONALEESA-3 randomizó 726 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama estadio IV RRHH + HER2 -, en primera y en segunda línea a recibir Fulvestrant ± Ribociclib. Con una mediana de seguimiento de 4.5 años y medio la SVM fue de 53.7 meses en el brazo de ribociclib vs. 41.5 meses en el grupo placebo (HR 0.72 IC 95% 0.58-0.89), siendo hasta ahora el único de los estudios publicados que incluyó pacientes postmenopáusicas en primera línea mostrando beneficio en SVG.

En el análisis por subgrupos se mostró similar reducción del riesgo de muerte en primera y segunda línea HR 0.64 (IC 95% 0.46-0.88) y HR 0.78 (IC 95% 0.59-1). Cabe destacar que el estudio no estaba diseñado para evaluar diferencias entre los subgrupos. En primera línea la SV mediana fue no alcanzada para la combinación vs. 51.8 meses para fulvestrant más placebo y en segunda línea la SV mediana fue de 39.7 meses para la combinación vs. 33.7 meses para fulvestrant más placebo.

Este beneficio fue a expensas de las pacientes endocrinosensibles (CM avanzado que progresaron a HT de 1 línea luego de los 6 meses de iniciado el tratamiento y pacientes que presentaron recaída bajo HT adyuvante luego de los 2 años de iniciado el tratamiento), ya que las pacientes endocrinoresistentes (pacientes con CM avanzado que progresaron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento bajo 1 línea de HT paliativa y aquellas que recayeron en los 2 primeros años de HT adyuvante) parecen no beneficiarse de la adición de ribociclib, siendo la SVM de 49 vs. 41.8 meses (HR 0.7 IC 95% 0.5-0.9) y de 35.6 vs. 31.7 meses (HR 0.8 IC 95% 0.4-1.4) con la combinación y fulvestrant en las pacientes endocrinosensibles y endocrinoresistentes respectivamente (sin embargo se trata de un análisis exploratorio, y por lo tanto generador de hipótesis).

La mediana de SV libre de QT (tiempo hasta la primera QT o la muerte) fue de 32.3 meses en pacientes que recibieron ribociclib vs. 22.4 meses en pacientes que recibieron placebo .

Los eventos adversos G3 o G4 fueron superiores para el brazo con ribociclib, siendo el más frecuente la neutropenia y el perfil de seguridad fue similar al reportado en otros estudios. Slamon DJ et al. N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):514-524.

FASE III en posmenopáusicas	PALOMA-2	MONALEESA-2	MONARCH-3	MONALEESA-3
Escenario	1era línea	1era línea	1era línea	1era y 2da línea
HT	Letrozole	Letrozole	Letrozole o anastrozole	Fulvestrant
CDK4/6 inhibidor	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Ribociclib
SVG	SVM 53.9 vs.51.2 meses HR 0.9(IC 95% 0.7–1.1)	SVM 63.9 vs.51.4 meses HR 0.76 (IC 95% 0.63–0.93)	pendiente	Mediana de seguimiento de 4.5 años SG mediana: 53.7 vs. 41.5 meses HR 0.7 (95% CI 0.588–0.897 SG mediana pacientes en 1 línea: NR vs. 51.8 meses HR 0.64 (95% IC 0.46–0.88)
Referencias	J Clin Oncol 40, no. 17_suppl (June 10, 2022) LBA1003–LBA1003	N Engl J Med 2022;386:942–50	J Clin Oncol 2017;35(32):3638–46	N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):514–524.

Hormonoterapia de segunda línea:

Las estrategias que desarrollaremos a continuación son aplicables a mujeres postmenopáusicas, y a premenopáusicas siempre que se utilice un agonista LHRH de forma concurrente.

– Exemestane:

Resultados de los trabajos publicados sugieren que el cáncer de mama es sensible a IA esteroideos aún post falla de IA no esteroideos. Beresford M, et al, Clin Oncol (R CollRadiol). 2011 Apr;23(3):209–15.

Exemestane ha mostrado un 24.3% de respuesta en 240 pacientes con CMM post falla al tamoxifeno y a IA no esteroideos. Puede existir respuesta a un IA no esteroideo post falla al exemestano.

– Fulvestrant

El fulvestrant es un antagonista del receptor de estrógeno. Constituye una opción para pacientes postmenopáusicas que progresan bajo Tamoxifeno o bajo un inhibidor de aromataza. Su mecanismo de acción y su perfil de toxicidad apoyan su incorporación precoz en el manejo del cáncer de mama metastásico hormono-dependiente.

Los resultados de 2 estudios randomizados que compararon fulvestrant vs anastrozole en 851 pacientes postmenopáusicas con cáncer mama avanzado que progresaron post TMX, demostraron que el fulvestrant 250 mg/mes fue al menos igualmente efectivo que el anastrozole con perfil de toxicidad aceptable.

El estudio fase III (EFFECT) con 693 pacientes comparó exemestano vs fulvestrant en pacientes que progresaron bajo IA no esteroideos (anastrozole y letrozole); no mostró diferencia en la RG (7.4 vs 6.7%), beneficio clínico (23.3 vs 18.5%) o tiempo libre de progresión (3.7 meses en ambos brazos). Tampoco hubo diferencias en términos de SV global.

Con respecto a la dosis de Fulvestrant se comparó en segunda línea la administración de 500mg i/m cada 28 días precedido de una dosis carga (500 mg i/m: D1, 14 y 28) vs Fulvestrant a dosis 250 mg i/m cada 28 días demostrando prolongar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global con un aumento estadísticamente significativo de la sobrevida mediana absoluta de 4.1 meses y reducción del riesgo relativo de muerte del 19 % (p 0.016), con seguimiento mediano de 30 meses. El perfil de toxicidad fue similar para ambos tratamientos (Di Leo et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594; Di Leo et al. SABCs 2012– Abstract S1–4)

– Fulvestrant + Inhibidores de CDK4 y 6

Tres estudios fase III (PALOMA 3, MONARCH2, MONALEESA 3) han evaluado en segunda línea el agregado de un inhibidor de las quinasas dependientes de las ciclinas (CDK) 4 y 6 (palbociclib, abemaciclib o ribociclib) al fulvestrant en más de 600 pacientes en cada estudio, premenopáusicas (MONARCH 2) y posmenopáusicas (PALOMA 3, MONARCH2, MONALEESA 3) con cáncer de mama estadio IV RRHH positivos HER2 negativo.

Los tres estudios demostraron que la combinación produce un aumento de la SVLP vs. fulvestrant y en dos de estos estudios (MONARCH 2 y MONALEESA 3) la combinación demostró además un beneficio en SVG.

	PALOMA-3	MONARCH-2	MONALEESA-3
EC ESCENARIO	FASE III 2da línea	FASE III 2da línea	FASE III 1ra y 2da línea
HT	Fulvestrant	Fulvestrant	Fulvestrant
Inhibidor CDK4/6	Palbociclib	Abemaciclib	Ribociclib
Estatus menopáusico	Pre y pos	Pre y pos	Post

SVG	34.9 m vs. 28 m (HR 0,81, p 0.09) (No significativo)	46,7 m vs. 37,3 m (HR 0,757; p = 0,01) (Significativo)	Mediana de seguimiento de 56.3 meses SG mediana: 53.7 vs. 41.5 meses HR 0.7 (95% CI 0.588–0.897 SG mediana pacientes en 2 línea: 39.7 vs.33.7 meses
Referencias	N Engl J Med 2015; 373: 209–19 N Engl J Med. 2018;379(20):1926	JAMA Oncol. 2019 Sep 29;6(1):116–24.	J. Clin 2018 36: 2465–2472 N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):514–524.

Una diferencia entre estos estudios es que en el estudio con Palbociclib se incluyeron pacientes que recibieron una línea de QT previa por cáncer de mama metastásico.

Se reportaron los resultados en SVG para PALOMA 3 siendo la sobrevida mediana de 34.9 meses versus 28 meses a favor del palbociclib asociado al fulvestrant, pero esta diferencia de 6.9 meses no fue estadísticamente significativa (HR 0.81; p =0.09).

Un análisis de subgrupos pre planificado, muestra que la población endócrino-sensible (aquellas que progresan luego de al menos 2 años de HT adyuvante o luego de un beneficio tras 6 meses de HT de primera línea) y las posmenopáusicas obtienen mayor beneficio (con una diferencia de 10 meses en SV mediana para las pacientes con tumores endocrino sensibles), pero dado la p de interacción no es significativa, no podemos afirmarlo desde el punto de vista estadístico (p de interacción 0.12 para endocrino sensible vs endocrino resistente, y p de interacción 0.25 para posmenopáusicas vs premenopáusicas) N Engl J Med. 2018;379(20):1926. Se destaca que dado el número de pacientes incluidas en el estudio, el mismo carecía de poder estadístico suficiente para el análisis de sobrevida.

Como efectos secundarios las pacientes presentaron con Palbociclib tasas más altas de neutropenia

(78% versus 3.5%) y astenia (38% versus 26%), sin embargo, la tasa de neutropenia febril fue baja en ambos brazos (1%) así como la discontinuidad del tratamiento (4% Palbociclib versus 2 %). Los efectos secundarios G3-4 fueron mayores para la combinación : 76% versus 24%. (N Engl J Med 2015;373:209-19)

El estudio MONARCH2 incluyó 669 pacientes portadoras de cáncer de mama avanzado RRHH positivo HER2 negativo, pre y postmenopáusicas que progresaron a tratamiento con HT a recibir 500 mg de fulvestrant (las pacientes premenopáusicas recibieron agonistas LHRH) con abemaciclib o placebo. Este estudio excluyó las pacientes que habían recibido tratamiento con QT por enfermedad avanzada. La combinación demostró un incremento en sobrevida mediana de 9,4 meses: 46,7 meses para la combinación vs. 37,3 meses para fulvestrant HR 0,757; p = 0,01, siendo la SVLP mediana 16,4 meses vs. 9,3 meses para la combinación y la monoterapia respectivamente. Los efectos adversos reportados con abemaciclib fueron: diarrea (86.4% versus 24.7%) neutropenia (46 % versus 4%) náuseas (45.1 % versus 22.9%) y astenia (39.9% versus 26.9%). Los efectos secundarios G3-4 fueron mayores para la combinación: 60.5% vs 22.8%. JAMA Oncol. 2019 Sep 29;6(1):116-24.

Los resultados del estudio MONALEESA 3 ya fueron comentados en la sección previa (HT en primera línea).

Conclusiones de Hormonoterapia más inhibidores CDK 4-6:

En **pacientes pre-menopáusicas en primera línea**, la HT con IA/Tamoxifeno más ribociclib en función del estudio MONALEESA-7 o el fulvestrant más ribociclib en función del estudio MONALEESA-3 son las opciones que han mostrado beneficio en sobrevida global.

En **pacientes postmenopáusicas en primera línea** el fulvestrant más ribociclib en función de los resultados del estudio MONALEESA-3 y letrozole más ribociclib en función del estudio MONALEESA-2 son opciones a considerar dado que ambas combinaciones han demostrado beneficio en sobrevida global.

En **segunda línea**, solo abemaciclib-fulvestrant y ribociclib-fulvestrant han mostrado beneficio en SVG.

Se destaca que si bien no está claro cuando es mejor momento para asociar los inhibidores de CDK4/6 al tratamiento con HT (primera o segunda línea), las recomendaciones de expertos sugieren incorporar el inhibidor de CDK4 /6 en primera línea para la mayoría de las pacientes, pero esta evidencia es débil y desconocemos la mejor estrategia terapéutica.

Recordamos que no hay datos que respalden el uso de una combinación de inhibidor de CDK4/6 y HT como terapia de mantenimiento después de la quimioterapia, en caso de optar por realizar tratamiento de mantenimiento el mismo debe realizarse con HT exclusiva.

Tratamiento luego de la progresión bajo inhibidores CDK4/6

El estudio EMERALD incluyó 477 pacientes (228 con mutaciones de ESR1), portadoras de CM avanzado RRHH+/HER 2-, postmenopáusicas tratadas con 1 o 2 líneas de HT (incluyendo inhibidores CDK 4/6) y hasta 1 línea de QT; a recibir 400 mg de elacestrant v/o (degradador selectivo del receptor de

estrógeno) 1 vez al día o el tratamiento estándar (fulvestrant o IA). La SVLP a los 12 meses para el total de las pacientes fue de 22.3% vs. 9.4% mientras que para las pacientes con mutaciones de ESR1 fue a 26.8% vs. 8.2% para el grupo que recibió elacestrant y el tratamiento estándar respectivamente. La mediana de SVLP fue de 2.7 vs. 1.9 meses (HR 0.7 $p=0.0018$), para el total de las pacientes y de 3.8 vs. 1.9 meses (HR 0.55 $p=0.0005$) para las pacientes con mutaciones de ESR1, en el grupo de elacestrant y de tratamiento estándar respectivamente. El beneficio se evidenció también en las pacientes tratadas previamente con fulvestrant (SVLP a los 12 meses de 22.3% vs. 9.5% para el total de las pacientes; 26.8% vs. 8.3% para las pacientes con mutaciones de ESR1). Un análisis intermedio de la SVG mostró una tendencia a favor de Elacestrant sin embargo, estos resultados son aún inmaduros y se aguardan resultados con un mayor seguimiento. Los efectos adversos de G 1/2 fueron más frecuentes en las pacientes tratadas con elacestrant: náuseas (25.3% vs. 8.7%), vómitos (11% vs. 2.6%) y astenia (11% vs. 7.9%). Se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento de $G \geq 3$ en el 7.2 % de las pacientes del grupo de elacestrant y en el 3.1 % de las del grupo con el tratamiento estándar.

Si bien los resultados del estudio EMERALD parecen alentadores se aguardan los resultados con un mayor seguimiento para determinar el beneficio en SVG del elacestrant en 2a línea o más allá.

Al momento de indicar este tratamiento se debe tener en cuenta que todas las pacientes incluidas habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de CDK4/6, por lo que se desconoce la eficacia en pacientes sin tratamiento previo con un inhibidor de CDK4/6.

Rol de otras terapias dirigidas:

– Alpelisib

El estudio fase III, SOLAR 1, randomizó 572 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama estadio IV RRHH positivos HER2 negativo que progresaron a IA $\pm$ inhibidores CDK4/6 a recibir tratamiento de segunda línea en base a fulvestrant $\pm$ Alpelisib, que es un inhibidor específico de la isoforma α PIK3. Las pacientes fueron estratificadas según la presencia o ausencia de la mutación PIK3CA (gen que codifica para la subunidad $p110\alpha$ de la fosfatidilinositol-3-quinasa –PIK3–). En las pacientes portadoras, la asociación de fulvestrant y Alpelisib mostró un beneficio en la SLP mediana menor a 6 meses (11 meses vs 5.7 meses, HR= 0.65; $p= 0.00065$), este beneficio no fue observado en la población sin mutación PIK3CA. (André F et al. N Engl J Med. 2019; 15;381(7):687. Dado el estudio incluyó únicamente a 20 pacientes (5.9%) habían recibido tratamiento con inhibidores de CDK4/6 previamente se desconoce si el beneficio en SVLP puede extrapolarse a este subgrupo de pacientes.

En el análisis final, la mediana de SVG fue de 39.3 meses con alpelisib más fulvestrant en comparación con 31.4 meses con fulvestrant solo (HR 0.86 IC del 95%, 0.64–1.15; $P = 0.15$). La diferencia no cruzó el límite de eficacia preespecificado del estudio ($P_{unilateral} \leq 0,061$), por lo que este beneficio no resultó en una ganancia en SVG estadísticamente significativa. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):208–217. Por lo tanto no pensamos constituya una opción estándar en este escenario.

La mayoría de los eventos adversos fueron grado 1–2 y los eventos adversos G3 G4 fueron más frecuentes con la combinación: hiperglicemia (37 vs < 1%) y rash (10 vs < 1%).

- Inhibidor m-TOR + Inhibidor de la aromatasa

El everolimus es un inhibidor de la vía del m-TOR de administración oral. En el estudio BOLERO 2 se evaluó la eficacia de la adición de este inhibidor al exemestano en mujeres postmenopáusicas que progresaron con IA esteroideo

Se randomizaron 724 pacientes en dos grupos: exemestano (25mg/día) con y sin everolimus (10mg/día). El agregado de everolimus resultó en una mejoría en la SLP, con una mediana de 6,9 meses para el grupo con everolimus y 2,8 meses para el grupo con placebo. (HR 0,43 IC 95% 0,35 a 0,54). En este primer análisis no se comunicó la SG.

El seguimiento más largo (18 meses) mostró un incremento del beneficio de la asociación de exemestano-everolimus en SLP (11.01 vs 4.14, HR 0.38 p 0.0001).

En el grupo que recibió everolimus se observó mayor porcentaje de efectos secundarios grados 3-4: estomatitis 8%, disnea 4%, Anemia 5% frente a un 1% en el grupo con placebo. (Baselga J, et al. N Engl J Med 2012; 366:520).

- Sacituzumab govitecán

El estudio fase 3, TROPICS-02 (Journal of Clinical Oncology 40, no. 29 (October 10, 2022) 3365-3376) evaluó el tratamiento con sacituzumab govitecán en pacientes con CM RRHH + HER 2 – metastásico o LRA inoperable previamente tratadas con HT, inhibidores CDK4/6 y al menos 2 líneas de QT previa (incluyendo taxanos). Se randomizaron 1:1 543 pacientes a recibir sacituzumab govitecán (10 mg/kg i/v D 1 y 8 cada 21 días) o la QT elegida por el médico (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina). El objetivo primario fue la SVLP en la población con intención de tratar. La mediana de edad de los pacientes era de 56 años, 95% presentaba metástasis viscerales, 99% habían recibido tratamiento con inhibidores de la cinasa dependiente de la ciclina 4/6 y 57% habían recibido ≥ 3 líneas de QT previa. Se reportaron los resultados primarios con 10.3 meses de seguimiento, evidenciando un beneficio en SVLP 5.5 vs. 4 meses (HR 0.66 IC 95% 0.53-0.83), $p=0.003$), lo que representa una reducción del riesgo de progresión o muerte del 34%. La mediana de SVG fue similar en ambos brazos (HR 0.84 $p=0.14$) sin embargo, estos resultados eran inmaduros al momento del primer análisis. Los efectos adversos ≥ 3 relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron la neutropenia (51% con Sacituzumab govitecán vs. 38% con QT), la leucopenia (9% vs. 5%, respectivamente) y la diarrea (9 % vs. 1%, respectivamente).

Se presentaron en ESMO 2022 los resultados (aún sin publicación <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.253>) de un análisis post hoc de la SVLP en la población con intención de tratar según el estatus HER2-inmunohistoquímica (IHC). Sacituzumab govitecán aumentó la SVLP vs. la QT en los grupos HER2-low (IHC1+ e IHC2+/ISH-negativo) e IHC 0. Al momento de interpretar estos datos debemos tener en cuenta que si bien los resultados parecen similares en ambos subgrupos, se trata un análisis exploratorio, que no fue analizada la interacción entre ambos subgrupos y que se desconoce el beneficio en SVG para estos subgrupos.

También se actualizaron en ESMO 2022(DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.012>) los resultados en SVG para la población con intención de tratar; con un seguimiento de 12.5 meses,

sacituzumab govitecán mejoró significativamente la SVG vs. QT con una mediana de SVG 14.4 vs. 11.2 meses (HR 0.79 IC 95% 0.65–0.96 $p=0.020$) y una mejora significativa en la TRO, manteniendo una buena calidad de vida.

Ante estos resultados sacituzumab govitecán podría ser una opción en pacientes con CM metastásico RRHH+/HER2 – previamente tratadas con HT, inhibidores CDK4/6 y al menos 2 líneas de QT previa (incluyendo taxanos). Se aguarda la publicación de los resultados en SVG para efectuar una recomendación formal. Se desconoce el beneficio de sacituzumab govitecán en pacientes que hayan sido tratadas con trastuzumab deruxtecan en pacientes con tumores RRHH +/HER2 low (Destiny Breast 04) y además hay que considerar que ambas drogas son anticuerpos conjugados a un inhibidor de topoisomerasa I.

Mecanismos de resistencia de la hormonoterapia

La eficacia de un tratamiento hormonal puede variar ampliamente por factores relacionados con el huésped; las concentraciones plasmáticas del endoxifeno (metabolito activo del tamoxifeno) se asocian con el genotipo de la citocromo p450 y sus variantes polimórficas. Asimismo, hay varias drogas (antidepresivos, anticonvulsivantes, etc.) que pueden modificar las concentraciones plasmáticas del endoxifeno y por ende afectar la sensibilidad al tamoxifeno.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son efectivos en la hipercalcemia y en el tratamiento paliativo de las metástasis óseas líticas. Tanto el pamidronato como el Zoledrónico pueden ser utilizados a tales efectos; no obstante, un estudio fase III con 1.130 pacientes mostró que el Zoledrónico era más efectivo que el pamidronato en reducción de los efectos esqueléticos

Quimioterapia

Monoquimioterapia

El cáncer de mama es quimio sensible siendo la mayoría de las respuestas parciales.

Solo un pequeño grupo de los que alcanzan RC llegan a tener largas sobrevividas.

Varios agentes han mostrado respuestas favorables como MQT siendo los más efectivos: docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, doxorubicina, epirubicina, doxorubicina liposomal, capecitabine y gemcitabine.

Docetaxel:

Desde 1999 es el agente de elección para el cáncer metastásico de mama (Post paclitaxel adyuvante, ej. USA).

–Docetaxel 100mg/m² c/3s superior a Doxorubicina 75mg/m² c/3s (RR 48 vs 33%, $p= 0.008$).

–Docetaxel 100mg/m² c/3s superior a Paclitaxel 175mg/m² c/ 3s (SV 15.4 vs. 12.7m, $p= 0.003$).

Sin diferencias en respuesta con planes semanales o c/3s (34 vs 33 %) con toxicidades diferentes. Neutropenia, neurotoxicidad y estomatitis > c/3s. Onicosis, astenia, conjuntivitis > plan semanal.

Paclitaxel:

Ha sido menos utilizado en este contexto en los últimos 5 años por su mayor uso en adyuvancia y los mejores resultados comparativos del docetaxel. Paclitaxel 200mg/m² c/3s inferior a Doxorubicina 75mg/m² c3/s (RR 25 vs 41%, p= 0.003). Mayor tasa de respuesta con planes semanales (80mg/m² en 1h) que c/3s (175mg/m² en 3h) (40 vs 28 %, p= 0.017) ,ILP(9 vs 5m, p= 0.008) y SV (24 vs 16m, p=0.17).

Capecitabine:

20% RR en cáncer de mama refractario al paclitaxel.

Gemcitabine:

En estudios de fase II demostró un 14 – 37% de respuestas (1200 mg/m² D1, 8 y 15 c/4s) en primera línea metastásica. No mostró respuesta en pacientes refractarios a antracíclico y/o a taxanos.

Ixabepilona:

Esta aprobado su uso como monodroga en cáncer de mama metastásico o locorregionalmente avanzado resistente o refractario a antracíclicos, taxanos y capecitabine

Ixabepilona-capecitabine

Esta aprobado su uso como combinación en cáncer de mama metastásico o locorregionalmente avanzado resistente o refractario a antracíclicos y taxanos, o en aquellos tumores resistentes a taxanos donde el uso de antracíclicos esté contraindicado.

La resistencia a las antraciclina se define como progresión bajo tratamiento o post 6 meses de terminada la adyuvancia o 3 meses de terminado el tratamiento de la enfermedad avanzada

La resistencia a taxanos se define como progresión bajo tratamiento o post 12 meses de adyuvancia o 4 meses de tratamiento sistémico.

Esta combinación aumenta la SLP vs capecitabine solo (5.8 vs 4.2 meses) con una reducción del riesgo de progresión de un 25% (HR 0.75; 95% CI 0.64–0.88, p=0.003); la tasa de respuestas objetivas fue también mayor (35 vs 14%, p<0.001). La combinación mostró mayor toxicidad grado 3/4 (neuropatía sensorial 21 vs 0%), fatiga (9 vs 3%) y neutropenia (68 vs 11%).

Dosis: 40mg/m² a pasar en BIC por 3 horas iv c/3 semanas + Capecitabine 2g/m²/ d por 14 días

Doxorrubicina liposomal:

Puede utilizarse ya sea como monodroga o asociada a paclitaxel, docetaxel, ciclofosfamida o gemcitabine. Ofrece resultados similares a la doxorubicina no liposomal, pero con menor cardiotoxicidad.

La dosis como monodroga es de 35 a 45 mg/m² iv cada 4 semanas.

Eribulina (Mesilato de Eribulina)

En un análogo sintético de la helicondrina B. Es un inhibidor de los microtúbulos no taxano, aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes multi-tratados resistentes a taxanos y antraciclina. Su eficacia fue estudiada en un estudio fase III (EMBRACE) con 762 pacientes previamente tratadas con varias líneas de quimioterapia, randomizadas a eribulina (1,4 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días) u otro citostático a elección del médico. Se vio un beneficio en la SG

a favor del uso de eribulina (13,1 vs 10,6 meses HR 0·81 CI, 95% 0·66–0·99; p=0·041) El efecto secundario más frecuentemente asociado al fármaco fue la neutropenia grado 3–4 (24vs7%) (Cortes J, et al. Lancet. 2011; 377 (9769):914).

En San Antonio 2012 se presentó la comparación de Eribulina con Capecitabine en el mismo grupo de pacientes, sin diferencias en la supervivencia. Sugiriendo que es una opción más de tratamiento, aunque no superior (SABC 2012 Abstract S6–6). Al momento del cierre de estas pautas, la eribulina no está disponible en nuestro medio.

¿Poliquimioterapia es mejor que monoquimioterapia?

Varios trabajos y un metaanálisis muestran mayor sobrevida con PQT que con la MQT, si bien el incremento es discreto y la toxicidad es mayor. El metaanálisis de 1998 con 1986 pacientes randomizados entre PQT/MQT muestra una ventaja en SV para la PQT con HR de 0.82 (rango 0.75–0.90).

¿Quimioterapia con altas dosis?

Después de 2 décadas de investigación con “ High Dose Therapy “ con soporte autólogo de stem-cells no hay resultados favorables que la avalen.

¿Quimioterapia con densidad de dosis?

Según la hipótesis de Norton y Simon, los regímenes de densidad de dosis pueden ser mejores que los planes convencionales.

Varios ensayos tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada están testeando esta hipótesis con resultados promisorios.

¿Cuál debe ser la duración de la PQT?

Una revisión sistemática de los trabajos randomizados sobre duración de la QT (1966–1996) encontró 4 ensayos (766 p).

El metaanálisis de los mismos favorece la mayor duración de la QT (23% mayor SV en QT prolongadas con p= 0.01).

A pesar de que el beneficio en SV es modesto tiene un gran impacto (por la alta tasa de incidencia del cáncer de mama).

Hay que sopesar la toxicidad del tratamiento prolongado (QOL).

Poliquimioterapia con Taxanos

Docetaxel – Capecitabine: Sinergismo preclínico.

Mayor tasa de respuesta (42 vs 30%, p=0.006).

Mayor intervalo libre de progresión (6.1 vs 4.2 m, p=0.0001). Mayor sobrevida (14.5 vs 11.5 m, p=0.0126). Críticas:

Mayor toxicidad (65% en brazo combinado vs 36% en monodroga, tuvieron reducción de dosis).

Falta de crossover en brazo con Docetaxel.

Paclitaxel – Gemcitabine:

Mayor tasa de respuesta (41 vs 22%, $p=0.001$).

Mayor intervalo libre de progresión (5.2 vs 2.9 m, $p=0.0001$). Mayor supervivencia (18.5 vs 15.8 m, $p=0.018$).

Críticas:

Mayor toxicidad (fatiga y mielosupresión en brazo combinado). – Falta de crossover en brazo con Paclitaxel.

No hay evidencia de sinergismo preclínico.

AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS

Bevacizumab

Existen 4 estudios randomizados que evalúan el papel del Bevacizumab asociado a la quimioterapia en cáncer de mama metastásico HER 2 negativo. En primera línea se constató beneficio significativo en tasa de respuestas y en SVLP a favor de la combinación de Bevacizumab con quimioterapia, aunque sin aumento de la SVG. Los mejores resultados en SVLP se observan en el estudio E2100 con la asociación de Bevacizumab y Paclitaxel semanal (11.8 m vs 5.9 m; HR 0.60 $p < 0.001$) (Miller K et al, N Engl J Med. 2007 Dec 27;357(26):2666–76). El estudio AVADO que lo asoció a Docetaxel cada 3 semanas mostró beneficio en SVLP menor a 1 mes (Miles DW et al. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3239–47) y en el estudio RIBBON hubo un aumento estadísticamente significativo de la SVLP, de 3 meses para el grupo que lo recibió combinado con Capecitabine y de 1.2 meses para el grupo que recibió antraciclinas o taxanos. En segunda o tercera línea sólo demostró un aumento significativo en tasa de respuestas sin beneficio en SVLP o SVG. (Robert NJ et al. J Clin Oncol. 2011;29(10):1252).

La respuesta al bevacizumab es independiente del Her2/RE/RP, pero la mayoría de los pacientes incluidos eran Her2 negativos. (Brufsky AM, J Clin Oncol. 2011 Nov)

En segunda línea Bevacizumab asociado a QT (Taxanos, Gemcitabine, Capecitabine, Vinorelbine) demostró modesto beneficio en SVLP (7,2 vs 5,1 m; HR 0,78; $p=0.0072$) en el estudio RIBBON 2 no demostrando beneficio en SVG 10;29(32):4286–93)

El modesto beneficio observado en primera y segunda línea deberá balancearse con los riesgos asociados al tratamiento, tomando en cuenta las comorbilidades de la paciente.

No se ha demostrado beneficio con el agregado de Bevacizumab a la quimioterapia con trastuzumab en el tratamiento de cáncer de mama metastásico en pacientes Her2 positivas (Lin UN et al. Breast Cancer Res Treat. 2013; 139(2):403, Gianni L et al. J Clin Oncol. 2013 May;31(14): 1719–25.)

TRATAMIENTO DE PACIENTES HER-2 POSITIVAS

- ANTI-Her2/neu (trastuzumab y pertuzumab)
- ANTI-EGFR – ANTI-Her2/neu (lapatinib, neratinib, tucatinib)
- Trastuzumab–Emtansina (TDM1)

■ Trastuzumab

Anticuerpo monoclonal humanizado. Alta afinidad y especificidad por dominio extracelular de HER2. Setiembre 1998: aprobado por FDA para cáncer de mama E IV, HER2+. Grado sobreexpresión de HER2 predice % respuesta (tumores FISH + o IHC 3+).

Es activo en monoterapia y en combinación con varias drogas (combinaciones dobles y triples); las combinaciones más efectivas son trastuzumab–docetaxel, trastuzumab– paclitaxel, trastuzumab–capecitabine, trastuzumab–vinorelbine y trastuzumab– gemcitabine. Tanto en monoterapia como en combinación con taxanos tienen una relación riesgo beneficio muy favorable. Generalmente es bien tolerado y no se asocia con los efectos colaterales típicos de la QT.

Se puede usar tanto en forma semanal como cada 3 semanas (con dosis carga y de mantenimiento respectivas).

En pacientes que progresan bajo trastuzumab y quimioterapia, es una opción válida rotar el citostático manteniendo el trastuzumab (aumenta la tasa de respuestas y el tiempo a la progresión)

■ Pertuzumab

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dominio extracelular del receptor del HER2, diferente al sitio de unión del Trastuzumab, (Dominio IV) e inhibe la dimerización del receptor con otros receptores de la familia ErbB, principalmente con el HER3.

Un estudio fase III con 808 pacientes con cáncer de mama metastásico Her2 positivo, (CLEOPATRA) se muestra beneficio con el agregado de pertuzumab al trastuzumab y docetaxel en primera línea. Los pacientes fueron randomizados a tratamiento con trastuzumab (8 mg / kg de dosis de carga y posteriormente 6mg/kg i/v) y docetaxel (75 mg/m² i/v) con aleatorización a pertuzumab (840 mg de dosis carga y a continuación, 420 mg) vs placebo cada 21 días hasta progresión.

En 2020 se presentaron los resultados finales del estudio con una mediana de seguimiento de 99,9 meses en el grupo de pertuzumab. La mediana de supervivencia global fue de 57,1 meses en el grupo de pertuzumab y 40, 8 meses en el grupo de placebo (HR 0, 69, IC 95% 0,58 – 0, 82). Las tasas de SVG a 8 años fueron del 37% en el grupo de pertuzumab y del 23% en el grupo de placebo. Es de destacar que estos resultados en SVG no tienen precedentes en el cáncer de mama metastásico

El porcentaje de neutropenia febril grado 3–4 fue casi el doble para los pacientes tratados con pertuzumab (7 vs 13%) sin aumento de la incidencia de disfunción cardíaca. (N Engl J Med 2012; 366:109, Lancet Oncol 2013; 14:461, N Engl J Med 2015;372:724–34, Lancet Oncol 2020 21:4, 519–530)

Un estudio fase II en primera y segunda línea que asocia paclitaxel semanal al Trastuzumab y Pertuzumab muestra con seguimiento mediano de 21 meses una SVLP de 19,5 meses (similar a la SVLP de 18 meses del estudio Cleopatra) y alcanza 24.2 meses en pacientes sin tratamiento previo con buena tolerancia, por lo que puede considerarse una opción para estas pacientes (J Clin Oncol 2015 33:442–447)

Estos resultados apoyan considerar la asociación de pertuzumab – trastuzumab y un taxano como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama avanzado.

■ Trastuzumab Emtansina (T–DM1)

El T-DMI es un anticuerpo con acción anti Her2 (Trastuzumab) combinado con una agente citotóxico antimicrotúbulo. De esta forma el agente citotóxico penetra y actúa en las células que sobre expresan Her2, disminuyendo la exposición del tejido normal al fármaco.

Esta combinación es una opción de tratamiento para la enfermedad que progresa al trastuzumab y docetaxel.

Fue evaluado en segunda línea en el estudio EMILIA, un estudio Fase III que randomizó 978 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico que progresaron al tratamiento con trastuzumab y docetaxel, a recibir T-DM1 (3,6 mg / kg i/v) o capecitabine (2000 mg/m², D1-14) más lapatinib (1250 mg por v/o al día) c/ 21 días hasta progresión lesional. Con una duración mediana de seguimiento de 19 meses se demostró un aumento estadísticamente significativo de la sobrevida libre de progresión (9,6 vs 6,4 meses HR 0,65, IC 95% 0,55-0,77) y de la sobrevida global con una diferencia absoluta de 5.8 meses en la sobrevida mediana 30,9 vs 25,1 meses HR 0,68, IC 95% 0,55-0,85 (Verma S, N Engl J Med. 2012; 367(19): 1783-91). El análisis final de SVG con un seguimiento mediano mayor de 40 meses muestra una SVG de 29.9 meses para T-DM1 versus 25.8 meses para Lapatinib - Capecitabine con una diferencia absoluta de 4.1 meses en la sobrevida mediana (HR 0.75 IC 95% 0.64-0.88) (Lancet Oncol 2017;18:732-42). La toxicidad general grado 3-4 (diarrea, síndrome mano pie, vómitos) fue mayor para el grupo con Lapatinib- capecitabine, mientras que los eventos grado 3-4 más frecuentes para T-DM1 fueron la trombocitopenia y el incremento de enzimas hepáticas (1,3% frente a 0,2 % con capecitabine más lapatinib. La incidencia de cardiotoxicidad con disminución de la FEVI a menos del 50% fue menor al 2% en cada brazo. (Verma S, N Engl J Med. 2012; 367(19): 1783-91)

Fue evaluado en tercera línea en el estudio TH3RESA, estudio multicéntrico, fase III, que randomizó 2:1, 902 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico que progresaron al tratamiento con Trastuzumab, Lapatinib y taxanos a recibir T-DM1 (3,6 mg / kg i/v o el tratamiento que el medico tratante escogiera. Los objetivos primarios fueron SVG y SVLP

La SVLP fue superior para el brazo que recibió TMD1 6,2 vs 3,3 mese HR 0,528 p<0,0001. El análisis interino para SVG demostró una tendencia a favor del tratamiento con TDM1 HR 0,552 p=0, 0034 con una SV estimada a 1 año 68,6 vs 56,9 % .

El tratamiento fue bien tolerado, el efecto adverso más frecuente en el brazo de las pacientes que recibió TDM1 fue trombocitopenia. (Ian E. Krop et al. Lancet Oncol 2014; 15: 689- 99)

Estos resultados apoyan considerar T-DM1 para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama avanzado que ha progresado luego de una o mas terapias antiHER2 asociadas a quimioterapia.

■ ANTI-EGFR - ANTI-Her2/neu (lapatinib, neratinib, tucatinib)

- Lapatinib

Acción dual (inhibidor de Erb B1 y Erb B2/HER2). Bloquea la transmisión de señales celulares por medio de homodímeros y heterodímeros de EGFR (ErbB-1) y HER2 (ErbB-2).

No tiene resistencia cruzada con trastuzumab. Respuestas promisorias en pacientes refractarios a trastuzumab, especialmente en sistema nervioso central. Administración oral. Alejados de las comidas.

Tendría indicación en pacientes resistentes o con contraindicaciones para el trastuzumab. Tendría indicación en pacientes resistentes al trastuzumab. Atraviesa la BHE por lo que sería de utilidad en metástasis mamarias en SNC.

En el estudio pivotal se asoció al capecitabine obteniendo un impacto significativo en SLP. Cameron D, Oncologist. 2010; 15(9):924.

Lapatinib 1250 mg/d v/o continuo + Capecitabine 2000 mg/m²/d v/o D1–14 c/3 sem. Mejoría en tiempo a la progresión (8.4 vs 4.4 meses) con la combinación de lapatinib– capecitabine vs capecitabine (p< 0.001). No hubo mayor toxicidad grado 3–4 con el agregado de lapatinib.

– Neratinib

El estudio fase III, NALA, randomizó 621 pacientes que recibieron 2 o más líneas de terapia anti HER2 a tratamiento con neratinib más capecitabine o tratamiento con lapatinib más capecitabine. La combinación de neratinib y capecitabine, produjo un beneficio en SVLP de 2,2 meses (HR 0,76 p = 0,0059) y se asoció con la reducción de las intervenciones por enfermedad en el SNC, incluyendo la radioterapia y la cirugía (incidencia acumulada del 22,8% frente al 29,2%; p = 0,043). Sin embargo, no se evidenció un beneficio en SVG (HR 0,881p = 0,2086) ni en las tasas de respuesta objetiva (32,8% frente al 26,7%; p = 0,1201). (Saura C et al. J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3138–3149.

Teniendo en consideración que la combinación neratinib y capecitabine no evidenció un beneficio en SVG , que no fue comparada con la combinación trastuzumab y capecitabine que previamente había demostrado un beneficio en SVG versus lapatinib y capecitabine, y que solo un 32% de los pacientes habían recibido el tratamiento previo considerado estándar con pertuzumab, trastuzumab y TDM–1, no se recomienda la utilización de neratinib más capecitabine en la práctica clínica habitual, siendo necesarios más estudios para establecer claramente el papel potencial de esta combinación en el tratamiento de metástasis cerebrales, así como el papel de neratinib para cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

– Tucatinib

Tucatinib es un inhibidor tirosina–quinasa selectivo para el dominio HER2, con una inhibición mínima del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Su utilidad fue evaluada en conjunto con capecitabine y trastuzumab en tercera línea de bloqueo anti–her2 en el ensayo HER2CLIMB (Murthy RK, et al. N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):586). Se trata de un ensayo fase III, randomizado, que incluyó pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, previamente tratadas al menos con pertuzumab, trastuzumab, y TDM1 (con una mediana de tres líneas de terapia anteriores). Podían incluirse pacientes con metástasis en SNC que hubiesen recibido tratamiento previo para control de éstas, o sin tratamiento si eran menores a 2cm o si el investigador lo consideraba apropiado, siempre que no requirieran tratamiento local por síntomas.

El objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP). Como objetivos secundarios se evaluaron la sobrevida global en toda la población y la SLP en pacientes con metástasis encefálicas.

La tasa de SLP a un año fue del 33% en las pacientes que recibieron tucatinib–capecitabine–trastuzumab frente a 12% entre las que recibieron capecitabine–trastuzumab (HR 0,54; IC 95%: 0,42–0,71 p> 0,001) siendo la mediana de SLP de 7,8 vs. 5,6 meses. La tasa de SG a dos años fue del 45% en el grupo de la combinación con tucatinib y del 27% en el grupo de placebo (HR 0,66; IC 95%: 0,50

a 0,88 p = 0,005) siendo la mediana de SG 21,9 vs.17,4 meses.

Entre los pacientes con metástasis encefálicas (45% del total de las pacientes del estudio), la tasa de SLP a un año en el grupo de tucatinib fue de 25% frente al 0% en el grupo con placebo. Se realizaron otros análisis exploratorios en las pacientes con secundarismo en SNC. El grupo de tucatinib demostró una mejor mediana de SVG (18 vs 12 meses; HR 0,58, IC 95%: 0,40–0,85 p= 0,05) y SLP en el SNC (9,9 vs 4,2 meses; HR 0,32, IC del 95%: 0,22 –0,48) p <0,00001). Este beneficio se vio tanto en pacientes con metástasis en SNC controladas por tratamiento local como no controladas.

Los eventos adversos de grado ≥ 3 más comunes observados en el grupo de combinación de tucatinib vs. el grupo de combinación de placebo fueron síndrome mano-pie (13 versus 9%), diarrea (13 versus 9%) y aumento de las transaminasas hepáticas (aproximadamente 5 vs 0,5%).

■ Trastuzumab deruxtecan

El trastuzumab deruxtecan (T-Dxd), es un conjugado anticuerpo– fármaco dirigido contra la proteína Her 2 y unido a un inhibidor de la topoisomerasa I. Se probó su efectividad en el estudio fase II (sin brazo control) DESTINY–Breast01, (Modi S et al. N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):610–621) incluyó pacientes con CM avanzado HER–2 positivo que habían recibido el tratamiento con Trastuzumab y TDM–1, excluyendo pacientes con metástasis cerebrales no tratadas o sintomáticas. Luego de determinarse la dosis recomienda (5.4 mg/kg) se evaluaron 184 pacientes con una mediana de 6 líneas de tratamientos previos. Con respecto a otras terapias anti HER2: 66% había recibido pertuzumab y 54% otras.

El OP fue evaluar la respuesta global (RP + RC): 60.9 % (IC 95% 53.4–68%), con 6% de RC y 54.9% de RP. La duración mediana de la respuesta fue de 14.8 meses y una actualización en marzo 2021 alcanzó los 20.8 meses. (2021 PER's Miami Breast Cancer Conference Abstract 58).

La SVG estimada a los 12 meses fue del 86.2% (IC 95% 79.8–90.7 y en una actualización de marzo 2021 a 18 meses del 74% y la mediana de SVG en junio 2020 era de 24.6 meses (IC 95% 23.1–NE) (Modi, S, et al. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020. Abstract PD3–06)

Las toxicidades $G \geq 3$ fueron: neutropenia (20.7%), anemia (8.7%), náuseas (7.6%), astenia (6%) y diarrea (2.7%). El 23.4% redujo la dosis y el 15.2% interrumpieron definitivamente el tratamiento por EA. Veinticinco pacientes (13.6%) tuvieron neumonitis intersticial por T-Dxd, la mayoría grado 1 o 2 (10.9 %), 1 paciente grado 3 (0.5%) y 4 murieron por EPI.

Si bien estos resultados son prometedores, dado que se trata de un único estudio fase II con sus limitaciones conocidas, son necesarios resultados provenientes de estudios clínicos randomizados fase III que evalúen el T-Dxd vs. el tratamiento estándar, existiendo varios en curso y en las diferentes líneas del cáncer de mama HER2 positivo.

En este contexto, en ESMO 2021 se presentaron los resultados preliminares del estudio DESTINY–Breast03 (Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S1283–S1346. 10.1016/annonc/annonc741), estudio fase III que compara la eficacia y seguridad de T-DXd vs. T-DM1 en 524 pacientes con CM avanzado HER2 + previamente tratados con trastuzumab y taxano. Con un seguimiento mediano de 16 meses se

redujo el riesgo a la progresión de la enfermedad en un 72% de los pacientes de forma estadísticamente significativa (HR 0.28, IC 95% 0.22–0.37; $p=7.8 \times 10^{-22}$), con mediana SVLP no alcanzada para T-DXd vs. 6.8 meses para T-DM1. Los resultados aún inmaduros para SVG no mostraron por el momento diferencias estadísticamente significativas, con tasa de SVG a 12 meses del 94.1% para T-DXd y del 85.9% para T-DM1; HR 0.55 (IC 95% 0.35–0.8; $P=0.007$ no cruzó el límite preespecificado de significación). Si bien los resultados del DESTINY–Breast 03 parecen alentadores se aguardan los resultados con un mayor seguimiento para determinar el beneficio en SVG del T-DXd en 2a línea o más allá.

■ Combinación de ANTI–Her2/neu y ANTI–EGFR – ANTI–Her2/ neu

– Trastuzumab + Lapatinib

Esta combinación puede considerarse en pacientes que progresan al Trastuzumab y que no son candidatas para recibir QT ni HT. El estudio EGF 104900 es un estudio fase III que compara Lapatinib 1500 mg día vs Lapatinib 1000 mg día mas Trastuzumab 2 mg/ kg semanal en pacientes que progresaron con Trastuzumab.

En el mismo se evidencio beneficio en SVLP 12 vs 8 semanas $p= 0,008$ a favor del tratamiento combinado sin demostrar beneficio en RO ni SVG.

El déficit de este estudio carecer del brazo Trastuzumab más QT y del brazo Lapatinib más Capecitabine (es decir que no fue comparado con los regímenes estándares utilizados luego de la progresión con Trastuzumab) (Blackwell KL J Clin Oncol.2012; 30(21):2585)

■ Anti Her2 + Inhibidores de la aromatasa

La asociación de Anti Her2 e IA ha demostrado aumentar la SVLP en dos estudios. El estudio TAnDEM, un estudio fase III que incluyo 208 pacientes posmenopáusicas RRHH positivas Her2 positivas, compara Anastrozole monodroga vs Anastrozole en combinación con Trastuzumab 2 mg/kg semanal. En el mismo se evidencia beneficio en SVLP 8,4 m vs. 2,4 m HR 0,63 $p=0016$ sin observarse beneficio en SVG.

El estudio EGF 30008, un estudio fase III que incluyo 1286 pacientes posmenopáusicas RRHH positivas, Her2 positivas, negativas o desconocido, comparo Letrozole monodroga vs Letrozole mas Lapatinib 1500 mg/día.

En el mismo no se evidencio beneficio en SVLP ni en SVG. En el análisis retrospectivo en aquellas pacientes Her2 positivas (219 pacientes) se evidencio un beneficio a favor del tratamiento combinado en SVLP 8,2 m vs. 3,0 m $p=0,019$ HR 0,71 (0,53–0,96), sin evidenciar beneficio en SVG.

Dado que esta asociación solo ha demostrado beneficio en SVLP la mejor opción continúa siendo el tratamiento de QT + Trastuzumab que produce beneficio en SVG. De todas formas, podría considerarse la combinación de IA y anti Her2 en pacientes posmenopáusicas RRHH + Her2 + que no son candidatas para recibir QT

– Tumores HER 2 Low

El CM metastásico HER2 low se define como IHQ 1+ o 2+ /ISH negativo; 80% de los CM son HER2 – y

el 55–60 % de estos son HER 2 low.

El estudio DESTINY–Breast 04, fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto, incluyó 557 pacientes con CM metastásico HER2 low, que habían recibido 1 o 2 líneas de QT previa. Las pacientes RRHH+ debían ser hormono refractarias. Las pacientes fueron aleatorizadas 2:1 a trastuzumab deruxtecán (T-DXd) 5.4 mg/kg cada 3 semanas o QT estándar a elección del investigador : capecitabine, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab–paclitaxel).

En cuanto a las características de las pacientes: 88.7% eran RRHH+ y 58% eran IHC 1+. Las pacientes recibieron previamente una mediana de 3 líneas de tratamiento para CM metastásico; aquellas RRHH+ recibieron una mediana de 2 líneas de HT previa y el 70% habían recibido previamente un inhibidor CDK4/6.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la SVLP en las pacientes RRHH + y los objetivos secundarios fueron: SVLP en la población total (RRHH+ /–) y la SVG en las pacientes RRHH + y en la población total.

Con un seguimiento de 18.4 meses, la mediana de SVLP en las pacientes RRHH + fue de 10.1 vs. 5.4 meses para aquellas que recibieron T-DXd y QT respectivamente (HR 0.51, 95% CI 0.40–0.64 $p < 0.0001$). La mediana de SVG en las pacientes RRHH + fue de 23.9 vs. 17.5 meses para T-DXd y QT, respectivamente (HR 0.64 95% CI 0.48–0.86; $p < 0.0028$).

Los resultados fueron similares en la población total, siendo la mediana de SVLP de 9.9 vs. 5.1 meses (HR 0.50 $p < 0.001$) y la mediana de SVG de 23.4 vs. 16.8 meses (HR 0.64; $p = 0.001$), en el grupo de T-DXd vs. QT respectivamente.

El beneficio en SVLP se vio en todos los subgrupos, independientemente de la edad, la presencia de la enfermedad visceral y de haber recibido previamente un inhibidor CDK4/6.

En un análisis exploratorio del subgrupo RRHH–, la mediana SVLP fue de 8.5 meses con T-DXd vs. 2.9 meses con QT (HR 0.46 95% CI 0.24– 0.89). Además, en este grupo, la mediana de SVG fue de 18.2 vs. 8.3 meses (HR 0.48, 95% CI 0.24–0.95) para T-DXd vs. QT respectivamente.

El perfil de seguridad fue similar al ya reportado. Las tasas de EA relacionados con el tratamiento $G \geq 3$ fueron algo más bajas con T-DXd: 52.6% vs. 67.4% con QT. La tasa de EA graves fue de 28% vs. 25% y la de los EA asociados con la muerte de 4% vs. 3% con T-DXd vs. QT respectivamente.

Sin embargo, se notificaron tasas más altas de neumonitis intersticial (de cualquier grado) 12.1% vs. 0.1% y de disfunción ventricular izquierda 4.6% vs. 0% en el brazo T-DXd y QT respectivamente.

Dado el beneficio clínico y estadísticamente significativo en SVLP y SVG, pensamos que T-DXd es una opción a considerar en pacientes con CM metastásico HER2 low, hormono refractario, que hayan recibido 1 o 2 líneas de QT previa.

Al momento de su indicación debemos recordar que las pacientes que reciben tratamiento con T-DXd deben ser monitoreadas de cerca y actuar tempranamente frente al desarrollo de neumonitis intersticial, ya que puede ser una toxicidad grave para algunas pacientes.

Hasta el momento se desconoce cuál es la mejor forma de integrar a T-DXd dentro de las opciones de tratamiento disponibles para el CM RRHH + y TN.

Para aquellas pacientes con CM RRHH+, HER2 low, que hayan progresado al menos a una línea de hormonoterapia e inhibidores CDK4/6 y al menos a una línea de QT, T-DXd es una opción válida dado el beneficio en SVG evidenciado en el estudio DESTINY-Breast 04. Sin embargo, se desconoce su beneficio en las pacientes que hayan recibido sacituzumab govitecán (Tropics 02 en pacientes con RRHH+), teniendo en cuenta que además ambas drogas son anticuerpos conjugados con un inhibidor de topoisomerasa I.

Respecto a la decisión sobre si considerar T-DXd o sacituzumab govitecan, en pacientes con RRHH-, consideramos que el nivel de evidencia es mayor en el estudio ASCENT con sacituzumab govitecan ya que incluyó un mayor número de pacientes (529 con tumores TN) si bien para su indicación se requiere la progresión a ≥ 2 líneas de QT previa para enfermedad avanzada, incluyendo taxanos

Evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico

Se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento luego de 2-3 ciclos de quimioterapia o 3 meses de hormonoterapia mediante evaluación de la sintomatología, y mediante la repetición de los estudios paraclínicos positivos (con excepción del centellograma óseo ya que no es útil para evaluar respuesta durante el tratamiento) cada 4-6 meses.

Sugerencias del pautado para cáncer de mama avanzado

-PREMENOPAUSICA HORMONOTERAPIA

--- Primera Línea

- IA mas Goserelina $\pm$ Ribociclib
- Tamoxifeno
- Tamoxifeno + Agonistas LhRh/ooforectomía

--- Segunda Línea

- Agonistas LhRh + Inhibidores de la aromatasa (anastrozole)
- Fulvestrant más agonistas LHRH más Ribociclib o Abemaciclib

- POSTMENOPUSICA HORMONOTERAPIA

--- Primera Línea

- Fulvestrant más Ribociclib
- Letrozole más Ribociclib
- Anastrozole o Letrozole o Exemestano
- Tamoxifeno (si hay contraindicaciones para el uso de inhibidores de la aromatasa)

--- Segunda Línea

- Fulvestrant más Ribociclib o Abemaciclib
- Fulvestrant y Palbociclib

- Fulvestrant ± Alpelisib,
- Anastrozole o Letrozole si no fueron utilizados en primera línea
- Exemestano. Discutible: La asociación de exemestano-everolimus en pacientes que progresan a tratamiento previo de la enfermedad metastásica con inhibidores de la aromatasa no esteroideos
- Tamoxifeno si no fue utilizado en primera línea

--- Tercera Línea

En caso de no haber sido utilizados en primera o segunda línea, puede considerarse:

- Tamoxifeno
- IA esteroideo o no esteroideo
- Fulvestrant

También puede considerarse el acetato de megestrol

QUIMIOTERAPIA Y TERAPIAS DIRIGIDAS EN PACIENTES CON CANCER MAMARIO

--- HER 2 positivo Primera Línea:

- Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel.
- Trastuzumab + Pertuzumab + Paclitaxel (es una opción, aunque con menor nivel de evidencia)

De no ser posible realizar el pertuzumab: Trastuzumab combinado con algún citostático (docetaxel, paclitaxel, capecitabine, vinorelbine, gemcitabine)

--- Segunda Línea:

- T-DXd
- TDM-1
- Lapatinib + Capecitabine
- Quimioterapia no utilizada previamente (en caso de contraindicación al esquema anterior o no estar disponible)
- Trastuzumab más Lapatinib en pacientes que no son candidatas para recibir HT ni QT.
- Mantener Trastuzumab rotando el citostático a utilizar

--- Tercera Línea:

- T-DXd (si no se usó previamente)
- TDM1 (si no se usó previamente)
- Tucatinib más trastuzumab más capecitabine

--- CM RRHH+ /HER2 -

-Sacituzumab govitecán: opción en pacientes con CM metastásico RRHH+ /HER2 - previamente tratadas con HT, inhibidores CDK4/6 y al menos 2 líneas de QT previa (incluyendo taxanos) (TROPICS

02)

--CM HER 2 LOW:

-Si RRHH + y progresión al menos a una línea de hormonoterapia e inhibidores CDK4/6 y al menos a una línea de QT : T-DXd (DESTINY-Breast 04)

(el beneficio es desconocido en pacientes que hayan recibido previamente sacituzumab govitecán basado en el estudio Tropics 02)

-Si RRHH - la decisión respecto sobre si considerar T-Dxd o sacituzumab govitecan basado en el estudio ASCENT, consideramos mayor nivel evidencia es mayor en el estudio ASCENT con sacituzumab govitecan ya que incluyó un mayor número de pacientes (529 con tumores TN) si bien para su indicación se requiere la progresión a ≥ 2 líneas de QT previa para enfermedad avanzada, incluyendo taxanos

--- TRIPLE NEGATIVO. Primera Línea

- Pembrolizumab asociada a QT con nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina-carboplatino con PD-L1 + si CPS ≥ 10 .
- Quimioterapia

--Segunda Línea:

- Quimioterapia

--Tercera línea

- Sacituzumab govitecan en tercera línea o más, si QT previa con taxanos
-

--- Si mutación germinal de BRCA1-2. Opciones:

- Sales de platino
- Olaparib o Talazoparib , en pacientes previamente tratadas con antraciclinas y taxanos dado el beneficio en SVLP respecto a la QT.No fueron comparados con sales de platino.

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA

--- Primera Línea:

Poliquimioterapia (Docetaxel-Capecitabine o Paclitaxel-Gemcitabine o combinaciones con Antracíclicos cuando no hayan sido previamente utilizados en adyuvancia) Monoquimioterapia en caso de metástasis de bajo poder evolutivo o pacientes que por su terreno no son candidatas a poliquimioterapia.

Puede considerarse combinaciones con Bevacizumab (Paclitaxel semanal de preferencia) si bien el nivel de evidencia del beneficio es inferior al de las recomendaciones anteriores.

Líneas siguientes:

Opciones no utilizadas en Primera Línea (ver texto)

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

En el cáncer de mama las únicas intervenciones dirigidas a la prevención primaria que han sido evaluadas en estudios fase III son terapias hormonales que antagonizan el efecto del estrógeno endógeno, siendo el **tamoxifeno**, el **raloxifeno**, el exemestano y el anastrozole los agentes que han probado su utilidad en la quimioprevención del cáncer mamario.

Estos agentes se recomiendan para mujeres de alto riesgo con edad ≥ 35 años. Se destaca que solo **reducen el riesgo de cáncer de mama receptor de estrógeno (RE) positivo**, no previniendo el desarrollo de cáncer mamario RE-negativo, responsable de aproximadamente el 30% de los cánceres mamaros en nuestra población.

Tamoxifeno

Existen 4 estudios fase III de quimioprevención con Tamoxifeno (20 mg/día v/o) comparado con placebo realizados en mujeres pre y posmenopáusicas.

Estos estudios muestran que el Tamoxifeno disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo RE-positivo y no invasivo en mujeres con un riesgo significativo y que el beneficio se extiende por al menos 10 años.

El efecto sobre la mortalidad por cáncer de mama es desconocido.

De acuerdo al metaanálisis publicado en el 2003, la reducción del riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama con Tamoxifeno es del 38%, de desarrollar cáncer de mama invasivo RE-positivo del 42 % y no reduce el riesgo de cáncer de mama RE negativo.

En mujeres mayores de 50 años el Tamoxifeno se asocia a un riesgo aumentado de presentar cáncer de endometrio (RR 2.4), eventos tromboembólicos (RR 1.9), stroke (RR 1.82) y cataratas (RR 1.57)

Existe al momento poca información para mujeres con riesgo genético, si bien la estrategia podría beneficiar a mujeres portadoras de mutaciones BRCA2.

Raloxifeno

El Raloxifeno a la dosis de 60 mg/día ha demostrado reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo RE positivo en mujeres postmenopáusicas en igual proporción que el Tamoxifeno (RR: 1.02; IC 95% 0.82–1.28). El tamoxifeno se asoció a un menor número

de casos de carcinoma ductal in situ que el raloxifeno, no siendo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Por otra parte, el Raloxifeno ha mostrado un mejor perfil de efectos adversos que el Tamoxifeno, con menor riesgo de eventos tromboembólicos, patología uterina benigna (incluyendo hiperplasia con atipías), histerectomías y cataratas. Si bien el cáncer de endometrio se observó menos frecuentemente en las pacientes tratadas con raloxifeno, la diferencia no resultó estadísticamente significativa. El beneficio observado en el riesgo de fracturas fue equivalente al observado en las pacientes bajo tratamiento con Tamoxifeno.

Se desconoce el efecto de la quimioprevención con Raloxifeno sobre la mortalidad global o específica por cáncer de mama.

Lasofoxifeno

El Lasofoxifeno, un SERM de 3ra generación, ha sido evaluado vs placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en un estudio que incluyó 8237 pacientes. Los resultados preliminares de este estudio, presentados durante el encuentro de St. Gallen 2009, muestran que el Lasofoxifeno a la dosis de 0.5 mg/día por 5 años reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama RE+ en un 81% (HR: 0.19 IC0.07-0.56) sin aumento del riesgo de cáncer de endometrio y con una incidencia de eventos tromboembólicos similar al Tamoxifeno.

INHIBIDORES DE AROMATASA

EXEMESTANO en pacientes postmenopáusicas.

En el 2011 se publican resultados de un estudio de quimioprevención con exemestano que incluyó 4560 pacientes postmenopáusicas con riesgo significativo de desarrollar cáncer de mama, sin mutaciones BRAC1-2, sin CDIS que fueron randomizadas a exemestano por 5 años vs placebo.

A 3 años se evidenció una reducción del 65% de la incidencia anual de cáncer de mama invasivo RRHH + HER2 - (incidencia anual 0.19% en el brazo con exemestano vs 0.55% en el brazo placebo). Es de destacar el corto período de seguimiento y que el exemestano no fue comparado con el tratamiento estándar (tamoxifeno o raloxifeno). Los efectos adversos fueron más frecuentes en las pacientes que recibieron exemestano (tuforadas de calor y artralgias) pero la tasa de fracturas, la incidencia de osteoporosis y eventos cardiovasculares fueron similares en ambos brazos (Goss PE et al. N Engl J Med 2011 Jun 23; 364:238)

ANASTRAZOLE en pacientes postmenopáusicas

IBIS II es un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 3864 pacientes postmenopáusicas entre 40 - 70 años con riesgo aumentado para cáncer de mama, sin mutaciones del BRCA 1-2, en el que se randomizaron las pacientes a Anastrozole por 5 años vs placebo.

Con una mediana de seguimiento de 5 años, 40 mujeres en el grupo tratado con Anastrozole (2%) y 85 mujeres en el grupo de placebo (4%) desarrollaron cáncer de mama (HR 0·47, 95% IC 0·32–0·68, $p < 0·0001$). La ocurrencia de efectos adversos relacionados con la deprivación estrogénica fue levemente mayor en el grupo tratado con anastrozol: eventos adversos musculoesqueléticos, artralgia moderada, síndrome de túnel carpiano, sequedad ocular, HTA. Mientras que no hubo diferencia en la frecuencia de: eventos tromboembólicos, cerebrovasculares ni IAM. (J. Cuzick et al Lancet 2014;383: 1041–48)

RECOMENDACIONES:

Considerar la quimioprevención en pacientes con riesgo aumentado de cáncer de mama, en especial en las portadoras de los siguientes factores de alto riesgo:

- Hiperplasia con atipía.
- Carcinoma lobulillar in situ.
- Portadoras de genes de susceptibilidad o historia familiar compatible con riesgo genético.

A las pacientes con riesgo familiar se debería ofrecer asesoramiento genético. El mismo incluye considerar el riesgo de ser portadoras de un gen de susceptibilidad, los estudios genéticos disponibles, los potenciales beneficios, riesgos y limitaciones del estudio genético y las alternativas de prevención primaria, incluyendo la cirugía y la quimioprevención.

En todos los casos, es fundamental discutir con la paciente todas las estrategias de prevención primaria disponibles, los riesgos y beneficios de la intervención propuesta y tener en cuenta si la expectativa de vida o los riesgos asociados a la presencia de comorbilidades justifican o no la intervención.

OPCIONES DE QUIMIOPREVENCIÓN

En la elección del tipo de agente a utilizar debe considerarse el estado menopáusico, las comorbilidades y en el caso de las pacientes postmenopáusicas si han sido histerectomizadas o no.

La duración óptima del tratamiento se desconoce. Las recomendaciones se basan en la duración del mismo en los estudios que demostraron beneficio.

1.– **Pre y postmenopáusicas:** Tamoxifeno (20 mg/d por 5 años).

Se asocia a riesgo aumentado de cáncer de endometrio, eventos tromboembólicos, stroke y cataratas.

Reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas

2.- **Postmenopáusicas:** también puede considerarse el **Raloxifeno** (60 mg/d por 5años).

Se asocia a menor riesgo de cáncer de endometrio, eventos tromboembólicos, stroke y cataratas, comparado con Tamoxifeno. Reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas

Se desaconseja la administración de tamoxifeno o raloxifeno a pacientes con antecedentes personales de accidente isquémico transitorio (AIT), stroke, trombosis venosas profundas (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP) y a las pacientes premenopáusicas que no utilizan un método efectivo de anticoncepción no hormonal.

Exemestano y Anastrozole son una opción para las pacientes postmenopáusicas con contraindicación o intolerancia al tamoxifeno y al raloxifeno.

La utilización de otros SERMs o de inhibidores de aromatasa no se recomienda fuera de estudios clínicos.

Controles a realizar

En las pacientes no hysterectomizadas se recomienda la realización de un control ginecológico previo al inicio del tratamiento y luego con una frecuencia anual o frente a la aparición de genitorragia. No hay evidencia suficiente para recomendar la ecografía ginecológica o la biopsia endometrial en mujeres que se encuentran asintomáticas.

Si desarrollan síntomas visuales debe solicitarse valoración oftalmológica.

Cuando se considera el screening en cáncer de mama, debemos determinar la población a quien estará dirigido el screening (determinación del riesgo, edad de comienzo y edad de finalización del screening) y establecer que método utilizar.

La población diana a la que está dirigido el screening del cáncer de mama son mujeres asintomáticas: con riesgo acumulado <15 % de sufrir cáncer de mama (quedan excluidas entonces las mujeres de alto riesgo con mutaciones en genes BRCA1 o BRCA2, radiación torácica previa, hiperplasia con atipias).

Los métodos de screening que se han estudiado en cáncer de mama incluyen: el autoexamen mamario, el examen clínico (realizado por un médico) y la mamografía.

En cuanto al autoexamen mamario, la principal evidencia proviene de una revisión sistemática de estudios aleatorizados de gran tamaño realizados en Shanghai y en Rusia (Kosters 2003). El riesgo relativo para mortalidad por cáncer de mama fue de 1.05 (IC95% 0.9–1.24), el riesgo relativo para biopsias innecesarias 1.85 (IC95% 1.79–2.00). Por lo cual no hay evidencia que respalde su indicación sistemática.

Con respecto al examen clínico, no existen estudios aleatorizados publicados que demuestren reducción de la mortalidad por cáncer de mama, sí pudiendo incrementar significativamente el número de intervenciones realizadas por falsos positivos.

La Mamografía persiste siendo el gold standard para el screening de cáncer de mama, con estudios randomizados y varios metaanálisis que demuestran que reduce la mortalidad por cáncer de mama en hasta un 15–20% para mujeres entre 40–69 años, con un mayor beneficio para el subgrupo de 60–69 años (hasta 32% de reducción de la mortalidad) (Ann Intern Med 2009;151:716–726; Bjurstam N, Cancer 2003 May 15;97(10): 2387–96.; CMAJ 2011; 183: 1991–2001; Lancet 2012; 380:1778).

Estudios randomizados han demostrado que la sensibilidad de la Mamografía y del examen clínico mamario es mayor en mujeres mayores en comparación con mujeres jóvenes. Se ha estimado que la Mamografía detecta cerca de 73% de los cánceres de mama en los 40 años y cerca del 85% de cáncer de mama a los 60 años (NCI-funded Breast Cancer Surveillance Consortium). La menor sensibilidad de la mamografía para el grupo de 40–49 años, la mayor tasa de falsos positivos junto a la menor incidencia de la enfermedad, hace que las recomendaciones para el screening sean diferentes a la de mujeres mayores.

El intervalo ideal entre las Mamografías de screening no se conoce. Se han utilizado diferentes intervalos entre las Mamografías de screening y se ha observado que el riesgo de un falso positivo en la Mamografía de screening es mayor cuando se realiza en forma anual en comparación con el estudio realizado cada 2 años. (JAMA Intern Med 2013; 173:807). La

estrategia bienal mejora el balance entre riesgos y beneficios según ha sido demostrado por un estudio con modelos de simulación (*Ann Intern Med* 2009; 151:738). Entre los riesgos de la mamografía de screening se destaca el sobre diagnóstico, que ha sido estimado ocurre en aproximadamente 11% de los pacientes, y más frecuentemente en pacientes de mayor edad. Si bien se reconoce que el sobre diagnóstico existe, el problema que conlleva es el no poder identificar cuáles son las pacientes cuyos tumores serán clínicamente evidentes en la evolución y pongan en riesgo la vida de las pacientes (*Lancet* 2012; 380:1778).

En agosto del 2014 el Pronacan presentó una “Guía de Práctica clínica de detección temprana del cáncer de mama (Tamizaje y diagnóstico precoz)” para mujeres con riesgo acumulado menor a 15 % de desarrollar cáncer de mama. La metodología seleccionada es la guía de adaptación de guías de práctica clínica elaborada por el Ministerio de Salud de la Nación de Argentina. Se realizó un análisis crítico de las guías seleccionadas utilizando el instrumento AGREE II (*Brouwers M et al. CMAJ. 2010;182(18):E839-42*).

Las guías evaluadas fueron las siguientes:

1. Early Detection of Breast Cancer 2008. Alberta Clinical Practice Guidelines. www.topalbertadoctors.org
2. Agency for health research and quality. Guideline summary NGC 8655; 2011 Aug. 11 p.
3. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement *Ann Intern Med.* 2009;151:716-726.
4. *National Cancer Institute Guideline 2013* (<http://www.cancer.gov/cancertopics/screening/breast>)
5. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years The Canadian Task Force on Preventive Health Care (www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.111721)

Las principales recomendaciones realizadas se resumen a continuación:

Autoexamen mamario:

“De acuerdo a la evidencia reportada en las guías analizadas no hay evidencia que respalde la indicación sistemática de autoexamen de mama pero teniendo en cuenta las características culturales de la población, se recomienda estimular el autocuidado del cuerpo en forma general incluyendo las mamas. (Opinión de expertos)”

Examen Clínico:

“De acuerdo a la evidencia reportada en las guías analizadas no hay evidencia que

respalde la indicación sistemática de examen clínico de mama pero teniendo en cuenta las características culturales de la población, se recomienda estimular el control clínico en salud con inclusión del examen clínico mamario. (Opinión de expertos)

Mamografía:

Recomendaciones según rango etario

Grupo etario	Recomendación
Mujeres < 39 años	No hay recomendación de tamizaje para este grupo.
Mujeres de 40 a 49 años	Consulta con su médico para eventual mamografía de despistaje
Mujeres de 50 a 69 años	Se recomienda mamografía cada 2 años
Mujeres de 70 a 74 años	Consulta con su médico para eventual mamografía de despistaje cada 2 años
Mujeres de 75 y mas	No hay recomendación de tamizaje para este grupo.

1. INTRODUCCION

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (a partir de ahora CPCNP) está integrado por tres tipos anatomopatológicos principales: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes.

En el momento del diagnóstico, los pacientes con CPCNP pueden dividirse en tres grupos que reflejan el grado de la enfermedad y el enfoque del tratamiento.

El primer grupo de pacientes tiene tumores que son quirúrgicamente resecables, en general estadios I y II. Este es el grupo con el mejor pronóstico dependiendo de una variedad de factores del tumor y del huésped. Los pacientes con enfermedad resecable que tienen contraindicaciones médicas a la cirugía pueden ser considerados para RT curativa.

El segundo grupo incluye a los pacientes con cáncer de pulmón avanzado localmente (T3–T4) o regionalmente (N2–N3) que tienen una historia natural diversa. Este grupo se trata de combinando diferentes modalidades terapéuticas.

El último grupo de pacientes presenta metástasis distantes (M1) descubiertas en el momento del diagnóstico. Este grupo puede tratarse con RT para aliviar los síntomas del tumor primario, pero el tratamiento sistémico es el pilar central. Los pacientes con buen performance status, las mujeres y los pacientes con metástasis distantes confinadas a un solo sitio tienen una mayor supervivencia.

Dado que el tratamiento quirúrgico con criterio curativo, solo es posible en un bajo porcentaje, aquellos pacientes que reúnan las condiciones exigidas para estudios de investigación clínica, deberían formar parte de los mismos

2. SCREENING/DIAGNOSTICO PRECOZ

National Lung Screening Trial Research Team (NCI) llevo adelante un estudio con 53.476 personas, considerados de alto riesgo de presentar cáncer de pulmón y demostró disminuir la mortalidad a través de la exploración por TAC helicoidal de baja tasa de dosis. La reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón fue del 20% y la mortalidad por cualquier causa fue de 6,7%. (Aberle. DR, Adams AM, Berg CD, et al.: N Engl J Med 365 (5): 395–409, 2011). No hay estudios que analicen el valor del screening en poblaciones con alto porcentaje de enfermedades granulomatosas o tuberculosis por

lo que las estrategias de detección precoz deben ser valoradas en forma individual frente a pacientes en los que se crea necesario instaurar una estrategia que busque la detección precoz.

Los estudios de detección de cáncer de pulmón con radiografía de tórax y citología del esputo no lograron demostrar disminución de la tasa de mortalidad para el cáncer de pulmón.

3. DIAGNOSTICO

El objetivo fundamental de la estadificación previa al tratamiento es evaluar la extensión de la enfermedad para poder determinar el pronóstico y la planificación del tratamiento.

DIAGNOSTICO CITO/HISTOLÓGICO

Previo al tratamiento, siempre que sea posible, debe obtenerse una muestra cito o histológica adecuada que permita el diagnóstico de cáncer de pulmón y de su variedad histológica, así como el estudio de biomarcadores como factores predictivos y pronósticos, lo cual puede tener implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Las técnicas más frecuentes para la obtención de las muestras cito/histológicas son:

- Fibrobroncoscopía
- Punción transparietal bajo técnica de imagen (Ecografía, Tomografía Axial computada)
- Punción aspirativa con aguja fina de lesiones palpables (p. ej. adenomegalias supraclaviculares, nódulos subcutáneos)
- Citología del esputo
- Punción para obtención de líquidos en serosas (p. ej. toracocentesis, paracentesis, etc.)
- Estudios endoscópicos (mediastinoscopía, toracoscopía, etc.)
- Toracotomía, mediastinoscopía.

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

TUMORES EPITELIALES

Adenocarcinoma

- lepidico
- acinar
- papilar
- micropapilar
- sólido
- mucinoso invasor
- mixto (mucinoso y no mucinoso)
- coloide
- fetal
- entérico
- mínimamente invasor
 - no mucinoso
 - mucinoso

Lesiones pre invasoras

- hiperplasia adenomatosa atípica (0)
- adenocarcinoma in situ
 - no mucinoso
 - mucinoso

Carcinoma escamoso

- queratinizante
- no queratinizante
- Basaloide

Lesión pre invasora

Carcinoma escamoso in situ

Tumores neuroendocrinos

- carcinoma de pequeñas células combinado
- carcinomas de grandes células neuroendocrino
- tumores carcinoides
 - típico
 - atípico

Lesión pre invasora

- hiperplasia difusa de células neuro-endocrinas pulmonar idiopática (0)

Carcinoma de grandes células

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma pleomórfico

Carcinoma de células fusiformes

Carcinoma de células gigantes

Carcinosarcoma

Blastoma pulmonar

Otros y carcinomas inclassificados

- carcinoma linfocitoma-like
- carcinoma NUT

Tumores tipo glándulas salivales

- carcinoma mucoepidermoide
- carcinoma adenoide quístico
- carcinoma epitelial- mioepitelial
- adenoma pleomórfico (0)

Papilomas

- de células escamosas (0)
- exofítico
 - invertido
- glandular (0)
- mixto: escamoso y glandular (0)

Adenomas

- neumocitoma esclerosante (0)
- adenoma alveolar (0)
- adenoma papilar (0)
- cistadenoma mucinoso (0)
- adenoma de glándulas mucosas (0)

TUMORES MESENQUIMÁTICOS

Hamartoma pulmonar (0)

Condroma (0)

Tumores PEComatosis

- linfangioleiomiomatosis (1)
- PEComa benigno (0)
- tumor de células claras
- PEComa maligno

Tumor miofibroblástico peribronquial congénito (1)

Linfangiomatosis pulmonar difusa

Tumor miofibroblástico inflamatorio (1)

Hemangioendotelio epitelioide

Blastoma pleuropulmonar

Sarcoma sinovial

Sarcoma intimal de la arteria pulmonar

Sarcoma mixoide pulmonar con translocación EWSR1- CREB1

Tumores mioepiteliales

- mioepitelioma (0)
- carcinoma mioepitelial

TUMORES LINFHISTIOCÍTICOS

- Linfoma extranodal de la zona marginal del tejido linfoide asociado a la mucosa (Linfoma MALT)
- linfoma difuso de grandes células B
- granulomatosis linfomatoide (1)
- linfoma intravascular de grandes células B
- histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (1)
- Enfermedad de Erdheim Chester (1)

TUMORES DE ORIGEN ECTÓPICO

- tumores de células germinales
- teratoma maduro (0)
- teratoma inmaduro (1)
- timoma intrapulmonar
- melanoma
- meningioma, sin especificar (0)

TUMORES METASTÁSICOS

4. ESTADIFICACION

Puesto que la determinación del estadio tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas importantes, es fundamental llevar a cabo una cuidadosa evaluación diagnóstica inicial para definir la ubicación y el grado de compromiso primario del tumor primario y sus metástasis, a fin de ofrecer el tratamiento más adecuado

La estadificación de la enfermedad se basa en una combinación de clasificación clínica (examen físico, estudios radiológicos y de laboratorio) y patológica (biopsia de ganglios linfáticos, fibrobroncoscopía, mediastinoscopía, o mediastinotomía anterior). La estadificación del mediastino es fundamental, cuando se necesita una evaluación exacta del estado ganglionar para determinar la terapia a utilizar.

SISTEMA TNM DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

El Sistema de Estadificación del cáncer de pulmón a células no pequeñas está basado en el sistema TNM, 8ª edición (8ª), la cual fue publicada en 2016.

<https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging-nscl.html>

VALORACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA CON FINES ESTADIFICADORES.

- Anamnesis y examen físico
 - Rx Tx (F y P)
 - Fibrobroncoscopía
 - Mediastinoscopía: indicada en pacientes candidatos a cirugía en quienes la valoración imagenológica revela ganglios mediastinales.
 - TAC de Tórax y Abdomen superior.
 - Funcional y Enzimograma Hepático con LDH
 - Calcemia
 - Centellograma óseo: si calcemia elevada y/o dolores óseos. De rutina en pacientes quirúrgicos.
 - TAC/RMN Encefálica: si sintomatología neurológica. De rutina en pacientes quirúrgicos.
 - PET-CT Scan, indicaciones:
 1. Nódulo pulmonar solitario: recomendado en nódulo que creció en RxTx o TAC, discordancia entre la probabilidad pretest de malignidad (elementos clínicos: edad, tabaquismo, asbesto, EPOC, fibrosis intersticial, AP cáncer, AP Infecciosos-inflamatorios, etc. y elementos radiológicos: tamaño, bordes, densidad, calcificación, topografía, etc.) y los hallazgos de la TAC; y pacientes con riesgo moderado o alto de complicaciones quirúrgicas
 2. Estadificación mediastinal y a distancia, su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de metástasis ganglionares mediastinales y metástasis extra torácicas es del 79% y 91% respectivamente, mientras que las de la TAC son de 60% y 77% respectivamente. Se plantea de gran utilidad en pacientes que se someterán a tratamiento con criterio curativo.

– Nota: Carcinoma Bronquioloalveolar, tiene menor sensibilidad por su baja captación de FDG, al igual que los Tumores Carcinoides Pulmonares y NPS menores de 1 cm.

5. TRATAMIENTO

1. TRATAMIENTO DEL ESTADIO I Y II

5.1.1. Cirugía

La cirugía es el tratamiento de elección para los pacientes con CPCNP en estadio I y II, siendo la única modalidad terapéutica que alcanza sobrevidas prolongadas aceptables que fluctúan entre el 35% y 70% según la extensión de la enfermedad (estadio I vs. Estadio IIB)

En los pacientes con tumores estadios I y II, técnicamente resecables pero inoperables por causas médicas o negativa del paciente, la radioterapia radical es una alternativa razonable y en algunos casos potencialmente curativa. El valor de la quimioterapia en esta situación es discutido.

5.1.2. Tratamiento sistémico adyuvante

QUIMIOTERAPIA:

Considerarla en pacientes con buen performance status, sin comorbilidades importantes, con tumores estadio IB, II, III (correspondientes a la 7ª clasificación TNM). El beneficio absoluto en términos de sobrevida global es de 4% a 5 años. El beneficio en el estadio IB no fue constatado en todos los estudios y además constituyó un subgrupo pequeño dentro de la mayoría de los estudios. Por lo tanto, el nivel de evidencia para la recomendación de QT adyuvante en estos casos es menor que en los estadios II–III ([J Clin Oncol](#). 2008 Jul 20;26(21):3552–9).

Los planes a emplear en esta situación son:

- Cisplatino 100mg/m² D1 – Etopósido 100mg/m² D1–D3 c/ 28 días
- Cisplatino 80–100mg/m² D1 – Vinorelbine 25–30mg/m² D1, 8 y 15 c/21 días
- Cisplatino 80–100mg/m² D1 – Vinorelbine 30mg D1, 8, 15 y 22 c/ 28 días.

([J Clin Oncol](#). 2008 Jul 20;26(21):3552–9)

- Cisplatino 75mg/m² – Docetaxel 75mg/m² cada 21 días
- Cisplatino 75mg/m² – Gemcitabine 1200mg/m² D1 y 8 cada 21 días

([Lancet Oncol](#). 2017 Nov 9. pii: S1470–2045(17)30691–5)

TERAPIAS DIRIGIDAS:

Gefitinib

En 2017 se publicaron los resultados del estudio ADJUVANT–CTONG1104 que evaluó en pacientes chinos, portadores de CBPNCP estadios II–IIIA completamente resecados, EGFR +, el uso adyuvante de gefitinib 250mg v.o/día por 24 meses vs. Cisplatino–Vinorelbine por 4 ciclos ([Lancet Oncol](#). 2018 Jan;19(1):139–148). En ASCO 2020 se presentaron los datos con un seguimiento de 76.9 meses, la SLEm fue de 30.8 vs. 19.8 meses a favor de gefitinib (HR 0.46 IC 95% 0.40–0.79 p= 0.001). Respecto a la SGm fue de 75.5 vs. 62.8 meses (HR 0.92 IC95% 0.62–1.36 p= 0.674) a favor de gefitinib sin diferencias estadísticamente significativas, la SG a los 60 meses fue de 53.2 vs.51.2% ([Journal of](#)

Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 9005–9005)

Un segundo estudio, de origen japonés, evaluó en pacientes portadores de CBPNCP estadios II–IIIA completamente resecaados, EGFR +, el uso de gefitinib adyuvante a dosis de 250mg v.o/día por 24 meses vs. Cisplatino–Vinorelbine por 4 ciclos. Se randomizaron 230 pacientes 1:1. El objetivo primario fue la SLE y dentro de los objetivos secundarios se encontraban la SG y seguridad. Con una mediana de seguimiento de 70 meses no se evidenció beneficio en SLE ni en SG. SLEm 35.9 vs.25.1 meses y SLE a 5 años 31.8 vs. 34.1% (HR 0.92 IC95% 0.67– 1.28) SG a 5 años de 78 vs. 74.6% (HR 1.03 IC95% 0.65– 1.65) *J Clin Oncol* . 2022 Jan 20;40(3):231–241.

Dado que en ninguno de los dos estudios publicados a la fecha no se demostró un beneficio en SG, no planteamos el uso de gefitinib como un régimen estándar en adyuvancia.

Osimertinib

En 2020 se publicaron los resultados de un análisis interino no planificado del estudio ADAURA, estudio fase III, doble ciego, aleatorizado, que evalúa la eficacia del uso de osimertinib 80mg/día vs. placebo en el tratamiento adyuvante, en pacientes con CBPNCP estadio IB–IIIA, con mutación en EGFR confirmada (ex19del/L858R) y PS 0–1, luego de la resección completa, el tratamiento con quimioterapia adyuvante quedaba a criterio de del investigador. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir osimertinib 80 mg 1 vez al día v/o por hasta 3 años vs. placebo. Este análisis no planificado surge como recomendación del comité independiente a cargo del análisis de futilidad planificado al momento que se alcanzaron 83 eventos en el subgrupo EII–IIIA, luego de este análisis el comité independiente recomendó un análisis de eficacia en próximo análisis de seguridad programado para abril 2020, en dicho momento se habían alcanzado 156 eventos y se recomienda levantar el ciego del estudio basados en los resultados de eficacia superior a favor de osimertinib. Al momento de levantar el ciego el enrolamiento había sido completado y todos los pacientes tenían al menos 1 año de seguimiento.

El objetivo primario del estudio era la SLE en el subgrupo de pacientes con estadios II–IIIA, evaluada por el investigador. Dentro de los objetivos secundarios se encontraba la SLE global (EIB–IIIA), SG, calidad de vida relacionada a la salud y seguridad. Con una madurez del 33% de los datos y una mediana de seguimiento de 22.1 meses en el grupo de osimertinib y 14.9 meses en el grupo placebo, la SLE a 24 meses en los estadios II–IIIA fue de 90 vs. 44% a favor de osimertinib (HR 0.17 IC99% 0.11–0.26). Para la población total EIB–IIIA, los datos contaban con un 29% de madurez y la SLE a 24 meses fue de 89 vs. 52% (HR 0.20 IC99% 0.14–0.30). Al momento del análisis solo habían ocurrido 29 muertes, 9 en el grupo de osimertinib y 20 en el grupo placebo (HR 0.40 IC99% 0.09–1.83). Respecto a la seguridad, los EA G3 o más fueron de 20% vs. 13% (N Engl J Med . 2020 Oct 29;383(18):1711–1723)

En un análisis exploratorio pre especificado se evidenció que el beneficio en SLE se mantiene independientemente del uso de quimioterapia adyuvante, siendo en la población total la SLE a 24 meses de 89 vs. 58% en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante y 89 vs. 49% en aquellos que no (*J Thorac Oncol* . 2022 Mar;17(3):423–433).

Se aguardarán los resultados de SG para evaluar la utilización de osimertinib en esta indicación,

teniendo en cuenta que el tratamiento con el mismo se realiza por un período de 3 años, luego del tratamiento adyuvante estándar con el impacto en toxicidad, calidad y su alto costo.

INMUNOTERAPIA

En ASCO 2021 se presentaron los resultados preliminares del estudio fase III, IMpower010, que evalúa la eficacia de atezolizumab adyuvante en pacientes con CPNCP, estadios IB–IIIA (de acuerdo a la 7ª edición de la AJCC), completamente resecaos y que recibieron quimioterapia adyuvante basada en platinos. Se randomizaron 1280 pacientes 1:1 a recibir atezolizumab 1200mg/D1 cada 21 días x 16 ciclos vs. mejor tratamiento de soporte. Los objetivos primarios del estudio eran la SLE en estadios II–IIIA con nivel de expresión PDL1 $\geq 1\%$, SLE en pacientes II–IIIA independiente del nivel de expresión de PDL1 y la SLE en la población global (estadio IB–IIIA). Con una mediana de seguimiento de 32 meses

- La SLE en el subgrupo estadio II–IIIA y PDL1 $\geq 1\%$ a los 2 años fue de 74.6 vs. 61% a favor de atezolizumab y a los 3 años de 60 vs. 48.2%, la mediana de SLE aún no se había alcanzado en el brazo del atezolizumab y fue de 35.3 meses en el brazo control (HR 0.66 IC95% 0.50–0.88), el mayor beneficio se observa en aquellos pacientes con EIIIA.
- En el subgrupo EII–IIIA independiente del nivel de expresión de PDL1, la SLE fue de 42.3 vs. 35.3 meses (HR 0.79 IC95% 0.64–0.96) con una SLE a 2 y 3 años de 70.2 vs. 61.6% y 55.7 vs. 49.4% respectivamente, en este subgrupo el beneficio se centra en pacientes con nivel de expresión PDL1 $\geq 50\%$ y $\geq 1\%$.
- El análisis en la población global, estadios IB–IIIA, no alcanzó el valor de significación estadística preestablecida para este análisis interino. La SLE mediana no había sido alcanzada en el brazo de atezolizumab vs. 37.2 meses en el brazo control, la SLE a 2 y 3 años fue de 71.4 vs. 63.6% y 57.9 vs. 52.6% (HR 0.81 IC95% 0.67–0.99).
- Los datos SG se encontraban inmaduros y no fueron formalmente analizados, de todos odos, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las poblaciones (*Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 8500–8500).

Se trata del primer estudio fase III que evalúa el uso de la inmnoterapia en adyuvancia en el CPNCP completamente resecao y luego del uso de quimioterapia adyuvante basada en plantinos. Aguardamos la publicación del estudio con mayor seguimiento para evaluar su recomendación.

5.1.3. Radioterapia postoperatoria

De indicación indiscutida en pacientes operados con márgenes positivos (en estos casos la RT precede a la QT adyuvante). En los pacientes con ganglios mediastinales positivos, la RT postoperatoria es de indicación habitual y mejora las tasas de control local, pero no tendría impacto en la sobrevida global (en estos casos debe realizarse posteriormente a la QT).

5.2 TRATAMIENTO DEL ESTADIO IIIA

El manejo terapéutico de los tumores T1–3, N2 constituye uno de los puntos más controversiales en el tratamiento del CPCNP. Este grupo presenta una considerable heterogeneidad en su presentación clínica, tratamiento y pronóstico.

En los pacientes con tumores IIIA por N1 (T3, N1, M0) la cirugía es el tratamiento de elección. El valor de la quimioterapia neoadyuvante en estos pacientes es controversial.

En los pacientes con tumores IIIA por N2, la modalidad de tratamiento a emplear dependerá de la extensión del compromiso mediastinal. En vistas a su manejo, los pacientes con tumores IIIA por N2 pueden dividirse en 4 subgrupos:

- a) aquellos en los que el compromiso N2 es encontrado en el estudio anatomopatológico de la pieza.
- b) aquellos en que se reconoce en el intraoperatorio
- c) aquellos en que se reconoce en la evaluación preoperatoria una enfermedad N2 potencialmente resecable
- d) aquellos con un compromiso N2 bulky irresecable

En los pacientes con tumores en la categoría (a) está indicada la realización de QT adyuvante.

En quienes el compromiso N2 se encuentra en el intraoperatorio (subgrupo b), la conducta quirúrgica dependerá del grado de afectación N2 (resección o no resección). En los que se realiza la resección está indicada la QT adyuvante.

En aquellos con enfermedad bulky (d), su manejo es similar al de los pacientes con tumores estadio IIIB (ver sección 5.3).

En los pacientes con tumores en la categoría (c), su manejo es controvertido y depende en gran medida de la experiencia del equipo tratante y el grado de compromiso tumoral. Las posibilidades de tratamiento son:

- a) Cirugía seguida de QT adyuvante
- b) QT neoadyuvante seguida de cirugía

El valor de la quimioterapia neoadyuvante x 2–3 series no está definitivamente aclarado. En más del 90% de los pacientes que reciben este tratamiento, es posible la resección quirúrgica. Sin embargo, el beneficio en términos de sobrevida de esta estrategia es discutido, existiendo resultados contradictorios en los distintos estudios randomizados.

En los pacientes con tumores estadios III técnicamente resecables pero inoperables por causas médicas o negativa del paciente, la radioterapia radical asociada a quimioterapia es el tratamiento de elección (ver sección 5.3).

Los pacientes con tumores del vértice (tumor de Pancoast) constituyen un subgrupo con ciertas características particulares, como ser su tendencia a la invasividad local y menor tendencia a dar metástasis a distancia. En los pacientes con tumores de vértice estadificados como T3, N0-1, M0, potencialmente resecables, la radioterapia o preferentemente radio-quimioterapia preoperatorios facilitan la resección y mejoran el control local. En los tumores de Pancoast irresecables, la conducta es similar que en el estadio IIIB.

5.2.1 Tratamiento sistémico adyuvante

ver sección 5.1.2

5.2.2 Tratamiento radioterapia adyuvant

ver sección 5.1.3

Existen dos estudios fase III que evalúan el uso de radioterapia postoperatoria en el Estadio IIIA-N2, luego de una resección completa y quimioterapia adyuvante vs. el control exclusivo. Uno recientemente publicado, el estudio PORT-C de origen chino (*JAMA Oncol.* 2021;7(8):1178-118) y el segundo, el estudio LungART, aún no publicado presentado en ESMO 2020 (*Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325). En ambos estudios no se observó un beneficio en SLE o SG con el uso de RT.

En el estudio PORT-C se randomizaron 1:1 394 pacientes procedentes de China, portadores de CBP EIIIA-N2, con PS 0-1, que habían recibido una resección completa (lobectomía o bilobectomía, se excluían pacientes que requirieron neumonectomía con exploración y disección completa de los ganglios mediastinales grupo 4, 7 y 10 para los tumores derechos y 4, 5, 6, 7 y 10 para tumores izquierdos) y 4 ciclos de poliquimioterapia adyuvante basada en platinos (la quimioterapia neoadyuvante no estaba permitida), a recibir 50 Gy de RT post operatoria (fracciones de 2Gy por 5 semanas a nivel del hilio ipsilateral, subcarinal, y mediastino ipsilateral) o control. Se utilizaron técnicas 3D-CRT e IMRT. El objetivo primario era la SLE, dentro de los objetivos secundarios se encontraba la SG. Con un seguimiento de 46 meses no existió diferencia estadísticamente significativa a favor del uso de RT, la SLE fue de 22.1 vs. 18.6 meses y una SLE a 3 años de 40.5 vs. 32.7% (HR 0.84 IC95% 0.65-1.09 $p=0.20$). La SG a 3 años fue de 78.3% vs. 82.8%, respectivamente (HR no ajustado:1.02 IC95% 0.68-1.52), la mediana de SG no había sido alcanzada para el brazo de RT vs. 81.5 meses en el brazo observacional (*JAMA Oncol.* 2021;7(8):1178-118).

El estudio LungART, 501 pacientes (en su mayoría de origen francés y de reino unido) portadores de

CBP EIIIA-N2 con PS 0-2 y exploración ganglionar completa se randomizaron 1:1 a recibir RT post operatoria (54 Gy) o control exclusivo. El uso de QT neo o adyuvante estaba permitido. Con un seguimiento de 4.8 años, la SLE fue de 30.5 vs. 22.8 meses y la SLE a 3 años fue de 47.1 vs. 43.8% (HR 0.85 IC95% 0.67-1.07 $p=0.16$) y la SG a 3 años 68.5% vs. 66.5% (*Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325). Aguardamos la publicación del estudio.

5.3 TRATAMIENTO DEL ESTADIO IIIB-IIIC

En este estadio, así como en el estadio IIIA irresecable, la principal modalidad es la radioterapia con criterio radical, generalmente asociada a quimioterapia. En caso de presentar mutaciones que permitan tratamientos dirigidos, los mismos también son opciones válidas.

5.3.1 Radioterapia exclusiva

Este tratamiento debe reservarse para los pacientes que por alguna razón (estado general, performance status, comorbilidades, etc.) no puedan recibir quimioterapia asociada.

La RT primaria deberá consistir en aproximadamente 6000 cGy aplicados con equipo de megavoltaje al plano medio del volumen conocido del tumor empleando fraccionamiento convencional. Frecuentemente se emplea un boost de sobreimpresión, llegando a los 6800-7000 cGy.

5.3.2 Radioterapia combinada con Quimioterapia

La combinación de radioterapia con poliquimioterapia es el tratamiento de elección para los pacientes con tumores estadio IIIB y IIIA irresecables.

La asociación de cisplatino monodroga a la radioterapia no ha demostrado impacto en las tasas de respuesta, control local ni sobrevida, aumentando la toxicidad del tratamiento, por lo que no se recomienda.

Los esquemas de poliquimioterapia secuencial (2-3 series previas a la radioterapia) o concurrente (2-3 series exclusivamente durante la radioterapia) son los que han demostrado un mayor impacto en la sobrevida, aumentando la sobrevida mediana en 3-4 meses y la sobrevida a 2 años en un 4%, en comparación con la radioterapia exclusiva. A su vez, los esquemas concurrentes han demostrado ser superiores que los secuenciales.

Estas estrategias combinadas, y particularmente la concurrente, se asocian a un incremento significativo en la toxicidad hematológica y no hematológica (principalmente esofagitis), y en las muertes por el tratamiento. Por este motivo, deben reservarse para pacientes con buen estado general y performance status y que no presenten comorbilidades importantes. En caso de no poder

realizarse RT-PQT concurrente, puede emplearse la estrategia secuencial QT RT.

En el año 2016, ante la ausencia de grandes estudios randomizados y consecuentemente, de régimen óptimo de doblete de platino a realizar en concurrencia de RT, se publicó en la revista JAMA una revisión sistemática que comparaba la concurrencia de RT torácica con cisplatino-etopósido ó con carboplatino – paclitaxel, con el objetivo de comparar resultados y toxicidad de ambos regímenes. Se incluyeron un total de 6368 pacientes, de 79 estudios, no existiendo diferencias entre cisplatino-etopósido y carboplatino – paclitaxel : tasa de respuesta 58% vs. 56% ($p=0.26$), SLP 12 vs. 9.3 meses ($p=0.20$), SG 19,6 vs. 18,4 meses ($p=0.40$) y tasa SV a 3 años 31 vs. 35% ($p=0.50$). Se observó mayor toxicidad G3-4 hematológica con EP (neutropenia 54 vs. 23% $p=0.001$) y G3-4 de emesis (20 vs. 11% $p=0.03$), las tasas de neumonitis G3-4 (12 vs. 9% $p=0.12$) y esofagitis no presentaron diferencias (23 vs. 21% $p=0.27$) (*JAMA Oncol. 2017 Aug 1;3(8):1120–1129*).

Otra alternativa explorada fue la combinación de cisplatino – pemetrexed en pacientes con histología no escamosa. Los resultados fueron publicados en el año 2016, en un estudio fase III, randomizado, PROCLAIM, donde se comparó cisplatino – pemetrexed cada 3 semanas, por 4 ciclos en concurrencia con RT Tx (60–66Gy) seguido de pemetrexed de consolidación c/3 semanas x 4 ciclos adicionales vs. cisplatino – etopósido cada 28 días, por 2 ciclos concurrente con RT Tx (60–66Gy) seguido de 2 ciclos de consolidación de EP. El estudio debió ser cerrado precozmente por futilidad, la combinación con pemetrexed no demostró ser superior al etopósido con una SV de 26.8 vs. 25 meses (HR 0.98 IC 95% 0.79–1.20, $p=0.831$) y una tasa de SV a 3 años de 40 vs. 37%, las tasas de respuesta fueron similares (35.9 vs. 33%). La combinación con pemetrexed se asoció con una menor incidencia de eventos adversos G3-4 (64 vs. 76% $p=0.001$), incluida la neutropenia (24.4 vs. 44.5% $p=0.001$) (*Journal of Clinical Oncology 2016 34:9, 953–962*). Si bien se trata de un estudio negativo, donde la combinación con pemetrexed no demostró ser superior al etopósido, presentó resultados similares con un mejor perfil de toxicidad por lo cual, podría plantearse como una alternativa válida en histología no escamosa.

En el año 2017, se publicó el primer estudio fase III, randomizado, multicéntrico, que compara la combinación cisplatino – etopósido vs. carboplatino – paclitaxel en concurrencia con radioterapia torácica. Es un estudio de origen chino, donde se randomizaron 100 pacientes a recibir EP (etopósido 50mg/m² D1–D5, cisplatino 50mg D1 y D8 cada 28 días por 2 ciclos) y 100 pacientes al brazo de PC (paclitaxel 45mg/m² y carboplatino AUC 2 D1, semanalmente), no existió PQT de consolidación en ninguno de los brazos luego de finalizada la concurrencia. No existió diferencia estadísticamente significativa en SG 23.3 meses en el brazo de EP y 20.7 meses en el de PC (HR 0.75 IC 95% 0.55 – 1.05 $p=0.09$); así como en la tasa de respuesta 73.7 vs. 64.5 % ($p=0.21$). Sin embargo, si se observó diferencia estadísticamente significativa en la tasa de SG a 3 años, la cual fue de 41% (EP) vs. 26% (PC), con una diferencia estimada entre ambos brazos de 15% (IC 95% 2–28% $p=0.024$), este beneficio impresionaría mantenerse solo para aquellos que logran completar la PQT. Respecto a la toxicidad, la esofagitis fue mayor en el brazo de EP, 20% vs. 6.3% ($p=0.009$), mientras que la neumonitis radica $\geq$ G2 fue mayor en el brazo PC, 33.3 vs. 18.9% ($p=0.036$), no se observaron diferencias en la incidencia de neutropenia $\geq$ G3 (*Annals of Oncology 28: 777–783, 2017*).

En suma, las posibles formas de combinar la PQT con la RT son:

❖ Cisplatino-etopósido :

- Cisplatino: 80–100 mg/m² i/v D 1 ó 25mg/m² D1–D3

Etopósido: 100 mg/ m² i/v D 1–3 c/21 días X 4 ciclos

- Cisplatino: 50 mg/m² i/v D 1 y 8, 29 y 36

Etopósido: 50 mg/ m² i/v D 1–5, 29–33

❖ Paclitaxel-carboplatino (concurrente con RT):

Paclitaxel: 50 mg/ m² i/v semanal carboplatino AUC 2 semanal durante la RT; seguido de 2 ciclos adicionales de paclitaxel 175–200mg D1 – carboplatino AUC 6D1

❖ Pemetrexed – carboplatino (concurrente con RT, histología no escamosa)

Pemetrexed 500mg/m² D1 – carboplatino AUC 5 D1 c/21 días x 3–4 ciclos

❖ Pemetrexed – cisplatino (concurrente con RT, histología no escamosa)

Pemetrexed 500mg/m² D1 – cisplatino 75mg D1 c/21 días x 3–4 ciclos

❖ Paclitaxel-carboplatino (secuencial) x 4 ciclos:

Paclitaxel: 175 mg/ m² i/v D1 c/21 días

Carboplatino 6 AUC i/v D1 c/21 días

5.3.2.1 Cirugía de rescate

En aquellos pacientes con buena respuesta al tratamiento en los que no se objetiva enfermedad mediastinal, puede valorarse la posibilidad del rescate quirúrgico. Si bien es un área de debate existiría beneficio en aquellos pacientes con buen PS y candidatos a lobectomía, grupo en los que se concentra las mayores sobrevidas, la neumonectomía no parece generar beneficio en la sobrevida global y se debe valorar en pacientes jóvenes con buena función pulmonar (*J Thorac Oncol. 2015 Oct;10(10):1475–80*).

5.3.2.2 INMUNOTERAPIA DE CONSOLIDACION

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado selectivo y de alta afinidad que bloquea la unión del ligando de muerte 1 programado (PD–L1) para evitar su unión a sus receptores de muerte programada 1 (PD–1)

En el estudio PACIFIC, se evaluó su uso en terapia de consolidación en pacientes con CBPNCP estadio III que no progresaron luego de 2 o 3 ciclos de quimiorradioterapia (y recibieron un total de 60Gy de RT). Se randomizaron dentro de los 42 días de haber finalizado el tratamiento, 713 pacientes, 2:1, a recibir, durvalumab 10mg/kg i.v c/2 semanas por 12 meses vs. placebo. Con un seguimiento mediano de 34.2 meses se presentaron los datos de sobrevida a 5 años. Se alcanzó la sobrevida

global mediana en el brazo de durvalumab siendo de 47.5 vs. 29.1 meses con placebo (HR IC95% 0.59–0.89), siendo la SG estimada a 5 años de 42.9 vs. 33.4%. Se actualizaron los datos de SLP, 16.9 vs. 5.63 meses (HR IC95% 0.45–0.68). La TRO fue de 29.8 vs. 18.3% a favor de durvalumab. Cabe destacar que en un análisis de subgrupo el beneficio parece no mantenerse en aquellos con un PDL1 negativo o < 1% (33.1 vs. 43 meses a favor de placebo) ni en aquellos > de 70 años (29 vs. 26.0 meses HR 0.78 IC95% 0.50–1.22) (*J Clin Oncol* . 2022 Apr 20;40(12):1301–1311 – *Clin Lung Cancer* . 2021 Nov;22(6):549–561)

Consideramos el uso de durvalumab de consolidación en pacientes CBPNCP estadio III que no progresaron luego de 2 o 3 ciclos de quimiorradioterapia y un nivel de expresión de PDL1 > 1% como una terapia estándar.

5.4 TRATAMIENTO DEL ESTADIO IV

La elección del tratamiento del CPCNP diseminado dependerá de varios factores, entre ellos: extensión de la enfermedad y los síntomas relacionados a ella, del tipo de tumor (escamoso y no escamoso), de la presencia o ausencia de mutaciones y rearrreglos predictores de respuesta a tratamientos (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E), del nivel de expresión de PDL1 (Ligando 1 de Muerte Programada) y de las características del paciente (edad, comorbilidades, ECOG PS, preferencias del paciente, etc.)

En este estadio de la enfermedad la terapia sistémica paliativa es el pilar del tratamiento.

Recomendaciones para el estudio de marcadores predictivos de respuesta en CPNPC

No se recomienda la determinación de EGFR en CPNPC estadio IV en tumores escamosos ni neuroendocrinos si bien la frecuencia es mayor en pacientes no fumadores, la misma debe solicitarse en todos los tumores no escamosos independientemente del sexo y el status tabáquico. En fumadores pesados que requieran la instauración de un tratamiento de quimioterapia a la brevedad no debe retrasarse en la espera del resultado.

En lo que respecta a la translocación de ALK/EML es recomendable obtenerlo en todos aquellos adenocarcinomas.

Estudio de expresión de PDL1

No existe consenso en cuanto al método diagnóstico, se han utilizado diferentes anticuerpos para evaluar la expresión de PD-L1 mediante IHQ con diferentes técnicas de tinción, y diferentes definiciones de "marcación positiva" predictiva de respuesta. En algunos casos, se mide la expresión

de PD-L1 en las células tumorales, y en otros esto se combina con la expresión del mismo en células inmunes que infiltran el tumor.

La expresión PDL1 en el tumor es heterogénea, puede ser distinta en el tumor primario y en sus metástasis y a su vez verse afectada por el uso de tratamientos previos, se ha visto que hasta un 10–20% de los tumores PDL1 negativos en el tumor primario pueden presentar respuesta luego de una primera línea.

Dadas las diferentes técnicas disponibles para evaluar su expresión, se diseñó el proyecto Blueprint, cuyo objetivo es buscar la comparabilidad clínica y analítica de los 4 ensayos disponibles a la fecha (22C3, 28–8 D, SP 142 y SP 263).

Ensayo	Definición de positivo	Droga
22C3 Dako	≥ 50 en > 100 cel	Pembrolizumab
28–8 Dako	≥ 5 en > 100 cel	Nivolumab
SP 142 Roche Ventana	≥ 10 o ≥ 5 cel inmunológicas infiltrantes del tumor	Atezolizumab
SP 263 Roche Ventana	–	Durvalumab

En noviembre de 2016 se publicaron los resultados del estudio fase I (J Thorac Oncol. 2016 Nov 29. pii: S1556–0864(16)33536–5), con 39 pacientes, donde 3 ensayos demostraron similar tinción en las células tumorales (22C3, 28–8, SP263), mientras que un cuarto (SP142) demostró una menor tinción de las mismas. En cuanto a la tinción de las células inmunes que infiltran el tumor, los 4 ensayos demostraron gran variabilidad entre ellos. Los autores concluyen que extrapolar ensayos y puntos de corte de PDL1 podría llevar a una clasificación errónea de su expresión en algunos pacientes, por lo tanto, recomiendan para la determinación de expresión de PDL1 se utilice la técnica realizada en cada ensayo para cada droga en particular.

INMUNOTERAPIA:

La inmunoterapia se basa en la premisa que el sistema inmune juega un papel clave en la vigilancia y erradicación de la enfermedad maligna. Actuando en distintos puntos de regulación del sistema inmune podríamos evitar que los tumores encuentren los caminos para eludir el ataque por parte del sistema inmune del huésped

Contraindicaciones para el uso de la inmunoterapia:

- Historia de neumonitis no infecciosa que haya requerido el uso de corticoides
- Enfermedad autoinmune activa o que este recibiendo corticoides
- Radioterapia Tx en los últimos 6 meses (relativo, por aumento de riesgo de neumonitis)
- Tratamiento inmunosupresor sistémico en los 14 días previo al inicio del tratamiento
- Metástasis encefálica activa no controlada
- En caso de presentar psoriasis o patologías autoinmune controlados solicitar aval de especialista tratante

PEMBROLIZUMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal anti PD-1, su mecanismo de acción es evitar la fusión PD-1/PD-L1 y así incrementar la respuesta inmune mediada por células T contra el tumor.

ATEZOLIZUMAB

Anticuerpo monoclonal anti PDL1, su mecanismo de acción es evitar la fusión PD-1/PD-L1 y así incrementar la respuesta inmune mediada por células T contra el tumor.

NIVOLUMAB

Es anticuerpo monoclonal (IgG4) dirigido contra la proteína PD-1, su mecanismo de acción es evitar la fusión PD-1/PD-L1 y así incrementar la respuesta inmune mediada por células T contra el tumor.

IPILIMUMAB

Anticuerpo monoclonal anti-CTLA4, bloqueándolo, su mecanismo de acción es indirecto ya que a través de inhibición, actúa activando a los linfocitos T y por lo tanto, la respuesta inmune.

CEMPLIMAB

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2

5.4.1.1 Pacientes con histología escamosa y no escamosa EGFR/ALK WT y nivel de expresión de PDL1 $\geq 50\%$

PEMBROLIZUMAB

El uso de pembrolizumab fue evaluado en el estudio KeyNote-024, un estudio fase 3, donde se randomizaron 305 pacientes vírgenes de tratamiento, que no presentaban mutación en el gen EGFR ni translocación ALK y que tenían expresión PDL1 en al menos un 50% de sus células tumorales, a

recibir pembrolizumab 200mg cada 21 días vs. quimioterapia basada en platinos a elección del investigador. Se permitía el entrecruzamiento del grupo de quimioterapia al grupo de pembrolizumab, luego de la progresión. El objetivo primario era la SLP y los secundarios SG, TR y toxicidad. La mediana de SLP fue de 10,3 meses (IC 95% 6,7–no alcanzado) vs. 6 meses (IC 95% 4,2–6,2) a favor del pembrolizumab (*N Engl J Med* 2016; 375:1823–1833). Los datos de SG fueron publicados recientemente en el año 2019 (*J Clin Oncol.* 2019 Mar 1;37(7):537–546), con una mediana de seguimiento de 25.2 meses, la SG fue de 30 vs. 14.2 meses a favor de pembrolizumab (HR 0.43 IC95% 0.47–0.86 p=0.002), la tasa de SG estimada al año fue de 70.3 vs. 54.8% y a los 2 años de 51.5 vs. 34.5%. Los efectos adversos de cualquier grado fueron menores en el grupo de pembrolizumab (73,4 vs. 90%) así como los eventos G3–5 (26,6 vs. 53,3%), Los efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron diarrea (16,2%) y fatiga (14,3%) en el brazo de pembrolizumab y anemia (44,1%) y náuseas (43,3%) en el brazo de quimioterapia. Pembrolizumab demostró en la población previamente descrita prolongar la SLP y la SG con un mejor perfil de toxicidad que la quimioterapia basada en platinos. En ESMO 2020 se presentaron los resultados de SG a 5 años siendo la SGM de 26.3 vs. 13.4 (HR 0.62 IC 95% 0.48–0.81), con una SG a 5 años 31.9 vs. 16.3% a pesar del entrecruzamiento (*Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142–S1215. 10.1016/annonc/annonc325)

El uso de pembrolizumab monodroga fue evaluado en un segundo estudio, el Keynote–042, estudio fase 3 donde se randomizaron 1274 pacientes con CBPNCP de histología escamosa o no escamosa (estos últimos debían ser EGFR/ALK WT), con un ECOG PS ≤ 1 y un nivel de expresión de PDL1 $\geq 1\%$ a recibir pembrolizumab 200mg c/21 días x 35 ciclos o la combinación de PQT en base de platinos a elección del investigador por 4 o 6 ciclos. El crossover no estaba permitido, cabe destacar que el 47% de la población presentaba una expresión de PDL1 $\geq 50\%$, un 17% una expresión 20–49%, y un 36% 1–19%. El objetivo primario era la SG en las poblaciones PDL1 $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ y $\geq 1\%$. Recientemente En el año 2019 se publicaron los resultados del segundo análisis interino (*Lancet.* 2019 May 4;393(10183):1819–1830), con una mediana de seguimiento de 12.8 meses, la SG mediana fue de 20 vs. 12.2 meses a favor de pembrolizumab en el subgrupo con expresión PDL1 $\geq 50\%$ (HR 0.69 IC 95% 0.56–0.85), 17.7 vs. 13 meses para aquellos que expresaban PDL1 $\geq 20\%$ (HR 0.77 IC95% 0.64–0.92) y 16.7 vs. 12.1 meses para el total de la población (PDL1 $\geq 1\%$) (HR 0.81 IC95% 0.71–0.93). En un análisis pre especificado para la población con un nivel de expresión entre 1–49%, la SG no difirió clínica ni estadísticamente siendo de 13.4 vs. 12.1 meses. La SLP fue de 7.1 vs. 6.4 meses, 6.2 vs. 6.6 meses y 5.4 vs. 6.5 meses respectivamente y la TR fue de 39 vs. 32%, 33 vs. 29% y 27 vs. 27%. Los EA de cualquier grado y G3–5 fueron mayores en el grupo de la PQT 90 vs. 63% y 41 vs. 18% respectivamente.

En suma, en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas *localmente avanzado o* metastásico sin mutaciones activadoras de gen EGFR o translocación de ALK, y cuyos tumores expresan:

- PD –L1 $\geq 50\%$: Pembrolizumab monodroga en primera línea aumenta significativamente la sobrevida global comparado con la poliquimioterapia basada en platinos y se asocia con menos eventos adversos relacionados con el tratamiento

- PDL1 1–49% La diferencia en SG no fue estadísticamente significativa. Será discutido más adelante, en la sección de inmunoterapia en asociación con poliquimioterapia.

ATEZOLIZUMAB

El estudio fase III IMpower 110, evaluó la eficacia de atezolizumab monodroga vs. PQT en pacientes portadores de CBPNCP metastásicos, vírgenes de tratamiento, con histología escamosa y no escamosa y con una expresión de al menos un 1% en las células tumorales o en las células inmunes infiltrantes del tumor evaluado por el test IHQ SP142. Se randomizaron 572 pacientes, 1:1 a recibir atezolizumab 1200mg cada 21 días hasta progresión o PQT x 4–6 ciclos (platino + pemetrexed en histología no escamosa y platino + gemcitabine en histología escamosa). El objetivo primario era la SG en la población wild type (sin mutaciones en EGFR o translocación ALK). La SG se analizó jerárquicamente en la población WT, en un inicio se evaluaba aquellos pacientes con una expresión alta de PD-L1 ($\geq 50\%$ de las células tumorales o $\geq 10\%$ de las células inmunes infiltrantes del tumor), si los resultados eran estadísticamente significativos luego se evaluaba en aquellos con expresión alta e intermedia de PD-L1 ($\geq 5\%$ de las células tumorales o células inmunitarias infiltrantes del tumor) y luego en cualquier nivel de expresión. Con una mediana de seguimiento de 15.7 meses en el subgrupo de altos expresores, que representaban 205 pacientes, el análisis de SG fue de 20.2 vs. 13.1 meses a favor del brazo de atezolizumab (HR 0.59 IC95% 0.40–0.89 $p=0.01$) (*N Engl J Med* 2020; 383:1328–1339). Con una mediana de seguimiento de 32 meses se publicaron los resultados en altos a intermedios expresores, siendo la SG de 19.9 vs. 16.1 meses (HR 0.87 IC95% 0.66–1.14). Dado que estos resultados no evidenciaron un beneficio estadísticamente significativo no se pudo analizar formalmente la SG en pacientes con cualquier nivel de expresión. Se analizó en forma exploratoria y con mayor seguimiento la SG en la población de altos expresores, siendo de 20.2 vs. 14.7 meses (HR 0.76 IC95% 0.54–1.09). La TRO fue de 40.2 vs. 28.6% en los altos expresores. Los EA G3–4 fueron de 33.9 vs. 53.2% a favor de atezolizumab, el perfil de toxicidad fue concordante con reportes previos (*J Thorac Oncol* . 2021 Nov;16(11):1872–1882)

Este estudio además evaluó la expresión de PDL1 por test IHC 22C3 y SP263, se evidenció una alta concordancia para el subgrupo con expresión $> 50\%$ por 22C3 y SP263, en cambio el nivel de concordancia para altos expresores por SP142 fue menor.

Al evaluar la SG en función del test IHQ, la misma fue de 20.2 vs. 11 meses para el 22C3 (HR 0.60 IC95% 0.42–0.86) y de 19.5 vs. 16.1 para el SP263 (HR 0.71 IC95% 0.50–1.0) (*N Engl J Med* 2020; 383:1328–1339).

Dados estos resultados, atezolizumab monoterapia representa una nueva alternativa aceptable en pacientes portadores de CBPNCP, metastásicos, con alto nivel de expresión de PDL1, de cualquier histología.

CEMIPLIMAB

El uso de cemiplimab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, monodroga en primera línea en pacientes portadores de CPNCP y PDL1 $\geq 50\%$ fue evaluado en el estudio EMPOWER Lung-1, fase III, randomizado, internacional, abierto, que randomizó 710 pacientes a recibir 1:1: cemiplimab 350mg i.v cada 3 semanas hasta progresión o x 36 ciclos vs. poliquimioterapia basada en platinos. El entrecruzamiento estaba permitido. Los objetivos primarios fuera la SG y la SLP. Debido a un error en el procesamiento de las muestras para determinar el nivel de expresión de PDL1 a nivel central el estudio finalmente contó con dos poblaciones, la población PDL1 $\geq 50\%$ (n=563) y la por intención de tratar (incluía PDL1 $< 50\%$ e indeterminado n=710). Con un seguimiento de 10.8 meses, la SG no fue alcanzada para el brazo de cemiplimab vs. 14.2 meses para el brazo de la QT en la población PDL1 $\geq 50\%$ (HR 0.57 IC95% 0.42–0.77) y la SLP fue de 8.2 vs. 5.7 meses (HR 0.54 IC95% 0.43–0.68), con mayor beneficio a mayor nivel de PDL1. En el caso de la población por intención de tratar la SG fue de 22.1 vs. 14.3 meses (HR 0.68 IC95% 0.53–0.87), es de destacar que este beneficio se mantuvo a pesar de un entrecruzamiento de 74% del brazo QT a cemiplimab; la SLP en esta población fue de 6.2 vs. 5.6 meses (HR 0.59 IC95% 0.49–0.72). La TRO fue de 39 vs. 20% y 36 vs. 20% respectivamente. Los EA de cualquier grado relacionados con el tratamiento se observaron en un 57 vs. 88% a favor de cemiplimab, siendo G3–5 14 vs. 39%. Los EA mas frecuentes con cemiplimab fueron el aumento de las transaminasas, la anemia y la anorexia (*Lancet* . 2021 Feb 13;397(10274):592–604).

Si bien este fármaco no se encuentra actualmente registrado en nuestro país lo consideramos como otra opción válida en primera línea del tratamiento del CPNCP avanzado con PDL1 $\geq 50\%$.

NIVOLUMAB

Nivolumab a dosis de 3mg/kg c/ 2 semanas fue evaluado en un estudio fase III, como criterio de inclusión los pacientes debían presentar un nivel de expresión de PDL1 de al menos el 1% de las células tumorales. Nivolumab monodroga no demostró beneficio en sobrevida en comparación con quimioterapia basada en platino (N Engl J Med. 2017 Jun 22;376(25):2415–2426)

DURVALUMAB – TREMELIMUMAB

En el año 2020 se publicaron los resultados del estudio MYSTIC que analizó la combinación de terapias anti PDL1 y anti CTLA4 en el contexto metastásico. Estudio fase III, que incluyó pacientes con diagnóstico de CPNCP, EGFR y ALK negativos, con un porcentaje de expresión de PD-L1 $> 25\%$ y PS ECOG 0–1 vírgenes de tratamiento. Los pacientes se aleatorizaron en 3 brazos, 1:1:1, a recibir durvalumab (20 mg/kg cada 4 semanas), con o sin el agregado de tremelimumab (1 mg/kg cada 4 semanas hasta 4 dosis), comparados con la quimioterapia estándar basada en platinos. Estas combinaciones no demostraron beneficio en SLP ni SG (*JAMA Oncol*. 2020;6(5):661–674).

	Keynote 024 Pembrolizumab vs. PQT	KeyNote 042 Pembrolizumab vs. PQT	IMpower 110* Atezolizumab vs. PQT (población WT)
Histología	Ambas	Ambas	Ambas
Estadios	IV	IIIB–IV	IV
EGFR/ALK	No	No	Si
SG	PDL1 ≥ 50%: 30 vs. 14.2 meses	PDL1 ≥ 50%: 20 vs. 12.2m PDL1 1–49%: 13.4 vs. 12.1m**	Tc o IC 3: 20.2 vs. 13.1 meses Tc o IC 2/3: 12.2 vs. 14.9 meses 1/2/3: 17.5 vs. 14.1 meses **
SLP	PDL1 ≥ 50%: 6 vs. 10.3 meses	PDL1 ≥ 50% 7.1 vs. 6.4m	Tc o IC 3: 8.1 vs. 5 meses Tc o IC 2/3: 7.2v vs. 5.5 meses
TR	PDL1 ≥ 50%: 44.8 vs. 22.7%	PDL1 ≥ 50%: 39 vs. 32%	Tc o IC 3: 38.3 vs. 28.6% 2/3: 30.7 vs. 32%
PDL1	≥ 50%	≥ 1%	TC o IC 1/2/3 (≥ 1%)

5.4.1.2 Pacientes con histología escamosa o no escamosa EGFR/ALK WT y nivel de expresión de PDL1 < 50 % o desconocido:

5.4.1.2.1 INMUNOTERAPIA PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO

La quimioterapia en asociación con inmunoterapia (en caso de estar disponible), es la opción terapéutica para pacientes sin mutación EGFR o translocación AML4–ALK (WT) o contraindicación para el uso de terapias dirigidas y que presenten PS 0–1 (y pacientes seleccionados con PS 2).

- **HISTOLOGIA NO ESCAMOSA**

PEMBROLIZUMAB:

En el estudio Keynote 189 se randomizaron 616 pacientes 2:1, con CBPNCP histología no escamosa, EGFR/ALK wild type vírgenes de tratamiento, a recibir PQT x 4 ciclos (sal de platino + pemetrexed) y luego mantenimiento con pemetrexed más pembrolizumab 200mg i.v cada 21 días por 35 ciclos o placebo. El cross over al brazo de pembrolizumab estaba permitido luego de la progresión en el brazo de pemetrexed más placebo (*N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078–2092*). Una actualización con un seguimiento mediano de 23.1 meses observó un aumento significativo de la SG de 22 vs. 10.7 meses (HR 0.56 9 IC95% 0.45–0.70 $p < 0.00001$) y de la SLP 9 vs. 4.9 meses (HR 0.48 IC95% 0.40–0.58, $p < .00001$) para la población global. El beneficio se observó independientemente del nivel de expresión de PDL1 ($\geq 50\%$, 1–49%, $< 1\%$), para la población con PDL1 $\geq 50\%$ la mediana de SG no fue alcanzada vs. 10 meses (HR 0.59 IC95% 0.39–0.88), para la población 1–49% 21.8 vs. 12.1 meses (HR 0.62 IC95% 0.42–0.92) y para los $< 1\%$ 17.2 vs. 10.2 meses (HR 0.52 IC95% 0.36–0.74). Las tasas de respuesta fueron también superiores, 48 vs. 19.4%, siendo mayores a mayor nivel de expresión de PDL1, alcanzando el 62% en el grupo $\geq 50\%$. El 45% de los pacientes del brazo P + PQT recibió tratamiento de segunda línea y el 59% del brazo control (54% inmunoterapia), la SLP2 fue mayor en el grupo que recibió pembrolizumab en primera línea siendo de 17 vs. 9 meses (HR 0.49 IC95% 0.40–0.59, $p < 0.00001$) y el beneficio se mantiene independientemente del nivel de expresión. Los EA ≥ 3 fueron similares en ambos brazos, 71.9 vs. 66.8%. Existieron 29 y 14 muertes respectivamente, de las cuales 2 fueron por EA inmunomediados (*Journal of Clinical Oncology 38, no. 14 (May 10, 2020) 1505–1517*).

Estos datos apoyan el agregado pembrolizumab a una primera línea de tratamiento en CBPNCP histología no escamosa independientemente del nivel de expresión.

ATEZOLIZUMAB:

Atezolizumab fue evaluado en primera línea, para histología no escamosa, en conjunto con poliquimioterapia y bevacizumab en el estudio IMpower 150. En este estudio fase III, randomizado, abierto, se enrolaron un total de 1202 con CBP metastásico, vírgenes de tratamiento, PS 0–1 y cualquier nivel de expresión de PDL1, lo cuales fueron randomizados 1:1:1 a recibir atezolizumab + carboplatino–paclitaxel (ACP), bevacizumab + carboplatino–paclitaxel (BCP) o atezolizumab + bevacizumab + carboplatino–paclitaxel (ABCP) c/3 semanas por 4–6 ciclos y luego mantenimiento según el brazo con bevacizumab (BCP) o atezolizumab + bevacizumab (ABCP). El entrecruzamiento no estaba permitido. Los pacientes con mutaciones de sensibilidad para EGFR o ALK podían incluirse si habían presentado progresión o intolerancia tras una primera línea con ITK anti EGFR/ALK. Con una mediana de seguimiento de 9.5 meses la SLP en el grupo ABCP 8.3 vs. 6.8 meses en el grupo BCP (HR 0.62 IC 95% 0.52–0.74 $p < 0.001$) para la población WT. Este beneficio se mantiene en la población no WT, e independientemente del nivel de expresión de PDL1. La tasa de respuesta fue de 63.5 vs. 48% en los grupos APBC y BCP respectivamente. Respecto a la seguridad, los EA grado 3–4

más frecuentes fueron la neutropenia, neutropenia febril e hipertensión. La incidencia de rash, estomatitis, neutropenia febril y hemoptisis fue mayor en el grupo ABCP, con una diferencia < 10% respecto al BCP. (N Engl J Med. 2018 Jun 14;378(24):2288–2301). En el año 2021 se publicaron los datos finales de SG en la población ITT siendo de 19.5 vs. 14.7 meses para los brazos de ABCP vs. BCP respectivamente (HR 0.80 IC 95% 0.67–0.95), en la comparación BCP vs. ACP la SG fue de 14.7 vs. 19 meses, no estadísticamente significativo (HR 0.84 IC 95% 0.71–1.00). También se reportaron los resultados exploratorios de SG y SLP en la población EGFR + (que representaba un escaso número de pacientes n= 124, 9–11% de la ITT) y metástasis hepáticas, sin diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los brazos (*J Thorac Oncol* . 2022 Feb;17(2):309–323).

El uso del atezolizumab en histología no escamosa también fue evaluado en un segundo estudio fase III, IMpower 130, donde 724 pacientes metastásicos, con PS 0–1 y vírgenes de tratamiento eran randomizados 2:1 a recibir atezolizumab en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel por 4–6 ciclos y atezolizumab hasta progresión o intolerancia vs. mismo régimen de PQT con opción a realizar tratamiento de mantenimiento en base a pemetrexed a criterio del investigador. Los objetivos co-primarios eran la SG y la SLP en la población WT. Con una mediana de seguimiento de 18.5 meses para el grupo de ACnP y 19.2 en el grupo de CnP, se evidenció un aumento en la SG, 18.6 vs. 13.9 meses a favor de la combinación con atezolizumab (HR0.79 IC95% 0.64–0.98 $p=0.033$). La SLP fue de 7 vs. 5.5 meses (HR 0.64 IC95% 0.54–0.77 $p<0.0001$). Los EA grado 3–4 en la combinación fueron la neutropenia y la anemia, los EA serios fueron más frecuentes en la combinación 24% vs. 13%. Ocurrieron 9 muertes, de las cuales 8 fueron en el grupo de atezolizumab (*Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):924–937).

Aguardamos resultados del estudio IMpower 132, fase III, en pacientes vírgenes de tratamiento, EGFR y ALK WT, que evalúa el agregado de atezolizumab a la combinación de una sal de platino + pemetrexed 4–6 ciclos, seguido de mantenimiento con atezolizumab + pemetrexed vs. la misma combinación de PQT y mantenimiento con pemetrexed. Los datos preliminares se presentaron en ESMO 2018, con una mediana de seguimiento de 14.8 meses la SLP fue de 5.2 vs. 7.6 meses (HR 0.60 IC95% 0.49–0.72), el análisis interino de SG no observó diferencias estadísticamente significativas siendo 18.1 vs. 13.6 meses (HR 0.81 IC95% 0.64–1.03) (Barlesi F, et al. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 8): Abstract LBA54).

Analizando las opciones disponibles de asociación de una inmunoterapia a poliquimioterapia en primera línea en CBPNC histología no escamosa, dado que no existen estudios que comparen las posibles opciones de inmunoterapia entre sí, teniendo cuenta los resultados reportados a la fecha y la asociación de fármacos a la misma (planes de poliquimioterapia, uso de antiangiogénicos) consideramos como primera opción la asociación de pembrolizumab a poliquimioterapia en primera línea, independientemente del nivel de expresión de PLD1, en esta histología. Atezolizumab representa una opción válida.

La elección de la inmunoterapia a asociar a un plan de quimioterapia estará sujeta a la disponibilidad y acceso a los fármacos que componen dicho plan.

HISTOLOGIA ESCAMOSA

PEMBROLIZUMAB

En el estudio Keynote 407, se randomizaron 599 pacientes portadores de CBPNCP con histología escamosa, vírgenes de tratamiento, a recibir PQT x 4 ciclos (carboplatino – paclitaxel o nab paclitaxel) + pembrolizumab 200mg c/21 días por 35 ciclos o placebo (*N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2040–2051*). El cross-over estaba permitido. En 2020 se publicó en análisis final, con una mediana de seguimiento de 14.3 meses, la SG fue de 17.1 meses vs. 11.6 meses a favor del brazo con pembrolizumab (HR 0.71 IC 95% 0.58–0.88 $p < 0.001$). El beneficio se observó únicamente en aquellos con un nivel de expresión $\geq 1\%$, siendo de 18.9 vs. 12.8 meses (HR 0.67 IC95% 0.51–0.87), mientras que para los tumores con expresión $< 1\%$ la diferencia no fue estadísticamente significativa SG 15 vs. 11 (HR 0.79 IC95% 0.56–1.11). La SLP fue de 8 vs. 5.1 meses (HR 0.57 IC95% 0.47–0.69). La TRO fue de 62.6 vs. 34.8%. La discontinuación de tratamiento debido a efectos adversos se observó con mayor frecuencia en el brazo que asociaba pembrolizumab 27.3 vs. 13.2% (*J Thorac Oncol . 2020 Oct;15(10):1657–1669*). Los EA inmunomediados más frecuentemente reportados fueron el hipo e hipertiroidismo, la neumonitis, la colitis y la hepatitis. Se reportaron muertes debido al tratamiento en ambos grupos, 10 vs. 6 (*N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2040–2051*)

ATEZOLIZUMAB

En marzo del 2020 se publicaron los resultados del estudio IMpower 131, estudio randomizado fase III, que evaluó el agregado de atezolizumab a la quimioterapia basada en platinos, en CBPNCP EIV histología escamosa. Se randomizaron 1021 pacientes 1:1:1 a recibir atezolizumab + carboplatino+ paclitaxel (A+CP), atezolizumab+carboplatino+nabpaclitaxel (A+CnP) o carboplatino+ nabpaclitaxel (CnP), x 4–6 ciclos c/21 días, los brazos que recibían atezolizumab lo mantenían hasta la progresión o pérdida del beneficio clínico. La SLP fue de 6.3 meses en el brazo A+CnP vs. 5.6 meses en el brazo CnP (HR: 0.71 IC 95% 0.60–0.85 $p: 0,0001$). La SG no evidenció diferencias estadísticamente significativas, siendo de 14.2 vs. 13.5 meses (HR: 0.88 IC 95% 0.73–1.05 $p: 0,16$). El brazo A+CP vs. CnP no fue evaluado dado que el modelo estadístico proponía su análisis únicamente si se lograba demostrar un aumento en la SG en el brazo A+CnP vs. CnP (*J Thorac Oncol.2020 Aug;15(8):1351–1360*).

Dado la ausencia de beneficio en SG si demostrada con otras combinaciones, no recomendamos el uso de este regimen en histología escamosa.

AMBAS HISTOLOGIAS

NIVOLUMAB + IPILIMUMAB

Esta combinación fue evaluada en el estudio fase 3, CheckMate 227 donde pacientes con CBPNPC metastasico, WT, eran randomizados en función del nivel de expresión de PDL1 a recibir:

- PDL1 $\geq$ 1%: Nivolumab + ipilimumab a bajas dosis **vs.** nivolumab **vs.** PQT
- PDL1 < 1%: Nivolumab+ ipilimumab **vs.** nivolumab + PQT **vs.** PQT

(El crossover no estaba permitido en ningún grupo)

En el subgrupo, cohorte 1b, con PDL1 < 1% la asociación de ipilimumab + nivolumab demostró ser superior a nivolumab + PQT, 17.2 vs. 15.2 meses (HR 0.62 IC95% 0.48–0.78) y a la PQT 17.2 vs. 12.2 meses (HR 0.64 IC95% 0.51–0.81) mientras que nivolumab + PQT no demostró ser superior a la PQT (15,2 vs. 12.2 meses HR 0.78 IC95% 0.60–1.02) (*N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093–2104), Con un seguimiento de 4 años, la SG a 48 meses fue de 24%, 13% y 10% respectivamente. En un análisis de subgrupo según histología (análisis pre-planificado), la SG en los tumores no escamosos fue de 17.5, 17.7 y 13.1 meses respectivamente y la SG a 4 años de 25%, 15% y 12% (HR 0.69 IC95% 0.53–0.89 nivo–ipi vs. PQT). En la histología escamosa la SG fue de 15.9, 11.3 y 8.5 meses respectivamente y la SG a 4 años 22%, 7% y 5% (HR 0.53 0.34–0.84 Nivo–Ipi vs. PQT) (*J Thorac Oncol* . 2022 Feb;17(2):289–308)

En la cohorte 1^a, subgrupo de pacientes con expresión $\geq$ 1%, si bien la asociación de nivolumab + ipilimumab demostró ser superior a la PQT 17.1 vs. 14.9 meses (HR 0.79 IC95% 0.65–0.96), la combinación no demostró ser superior a nivolumab monodroga 17.1 vs. 15.7 meses (HR 0.90 IC95% 0.76–1.07) pero a su vez nivolumab monodroga no demostró ser estadísticamente superior a la PQT 15.7 vs. 14.9 meses (HR 0.88 IC95% 0.75–1.04) (*N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093–2104). Se publicaron los datos con un seguimiento a 4 años, la SG a 48 meses fue de 29, 21 y 18% respectivamente (HR 0.76 IC95 0.65–0.90 Nivo–Ipi vs. PQT), en el análisis según histología para el subtipo no escamoso la SG fue de 19.4, 17.9 y 17.2 meses respectivamente (HR 0.81 IC95% 0.67–0.99 Nivo–Ipi vs. PQT), con una SG a 4 años de 32%, 24% y 23%, mientras que para el subtipo escamoso las medianas fueron de 14.8, 12.8 y 9.2 meses y la SG a 4 años 20%, 25% y 6% (HR 0.68 IC95% 0.51–0.89) (*J Thorac Oncol* . 2022 Feb;17(2):289–308)

Consideramos esta combinación, en especial, para aquellos tumores de histología escamosa con una expresión PDL1 < 1%, ya que es el único estudio que demostró un beneficio en SG estadísticamente significativo; dado que en otros escenarios existen otras opciones disponibles.

Esta combinación fue evaluada en un segundo estudio, CheckMate 9LA, estudio fase III, abierto, randomizado, internacional, evaluó la eficacia de la combinación nivolumab/ipilimumab + 2 ciclos de quimioterapia vs. quimioterapia en pacientes portadores de CPNPC metastasico, vírgenes de tratamiento. Se randomizaron 719 pacientes, 1:1, a recibir nivolumab 360mg iv cada 3 semanas + ipilimumab 1mg/Kg cada 6 semanas + 2 ciclos de quimioterapia basada en platinos (carboplatino AUC 5–6 + paclitaxel 200mg/m² c/21días en histología escamosa y cisplatino 75mg/m² carboplatino AUC 5 + pemetrexed 500mg/m² c/21 días en no escamosos) vs. quimioterapia sola x

4 ciclos (mismos planes). El objetivo primario fue la SG, al momento del análisis interino, con una mediana seguimiento de 9.7 meses, la SG fue 14.1 vs. 10.7 meses, a favor de la combinación nivolumab + ipilimumab (HR 0.69 IC95% 0.55–0.87), con un seguimiento adicional de 4 meses, la SG fue 15.6 vs. 10.9 meses (HR 0.66 IC95% 0.55–0.80). Cuando se analiza la SG en función del nivel de expresión de PDL1, la misma fue de 16.8 vs. 9.8 meses para el subgrupo PDL1 < 1% y de 15.8 vs. 10.9 meses en PDL1 ≥ 1%. La SLP fue de 6.8 vs. 5 meses en el análisis interino y 6.7 vs. 5 con el seguimiento adicional de 4 meses. La TRO fue de TRO 38% vs. 24%. Los EA G3–4 relacionados con el tratamiento de ocurrieron en 47% vs. 38% en el grupo control, siendo los más frecuentes anemia en ambos grupos, seguido del aumento de la lipasa, diarrea y neutropenia en la combinación nivolumab + ipilimumab y de la neutropenia en el grupo de la QT (*Lancet Oncol* . 2021 Feb;22(2):198–211). En ASCO 2021 se presentó una actualización con un seguimiento exploratorio a 2 años, la SG fue de 15.8 vs. 11 meses (HR 0.72 0.60–0.86), acorde a la expresión de PDL1 fue de: 17.7 vs. 9.8 meses en < 1%, 15.8 vs. 10.9 ≥ 1% y 18.9 vs. 12.9 en ≥ 50% (*Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 9000–9000). Es de destacar este régimen no fue comparado con la combinación de nivolumab + ipilimumab sin QT.

	Keynote 407 Pembrolizumab + Carboplatino – Paclitaxel o NabP	KeyNote 189 Pembrolizumab + Platino – Pemetrexed	IMpower 130 Atezolizumab + Carbopaltino – Nab Paclitaxel	IMpower150 Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatino– Paclitaxel vs. BCP
Histología	Escamosa	No escamosa	No escamosa	No escamosa
Estadios	IV	IV	IV	IV
EFGR/ALK	–	No	Si	Si
PDL1	≥ y < 1%	≥ y < 1%	0/1/2/3	0/1/2/3
SG meses	17.1 vs. 11.6 PDL1 ≥ 1% 18.9 vs. 12.8 PDL1 < 1% 15 vs. 11*	22 vs. 10.7 PDL1 ≥ 50% NA vs. 10m PDL1 1–49% 21.8 vs. 12.1	18.6 vs. 13.9	19.2 vs. 14.7

		PDL1 < 1% 17.2 vs. 10.2		
SLP	8 vs. 5 m	9 vs. 4.9 m	7 vs. 5.5 m	8.3 vs. 6.8 m
TR	62.6 vs. 38.4%	48 vs. 19.4%	49.2 vs. 31.9%	63.5vs. 48%

* No estadísticamente significativo

5.4.1.2.2 QUIMIOTERAPIA

La poliquimioterapia en base a platinos (cisplatino o carboplatino) ha demostrado en diferentes estudios randomizados que prolonga la supervivencia en comparación con el mejor tratamiento de soporte o la monoquimioterapia.

El beneficio de la PQT en base a platino se confirma en un meta-análisis que analiza 2.714 pacientes de 16 estudios randomizados. La PQT se asoció con una mejoría en SV (SV al año de 29% vs. 20 %, HR 0,77; IC del 95%). Este beneficio en la supervivencia fue independiente de la histología, el estado funcional y la edad. (NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, J Clin Oncol. 2008; 26(28):4617).

La monoquimioterapia es una opción en pacientes en los que no sean candidatos a un tratamiento combinado. Según los datos de un metaanálisis con más de 13.000 pacientes la PQT es superior a la MQT en términos de TR (26 % vs. 13%) y SVG (35 vs. 30%) (Delbaldo C, JAMA. 2004;292(4):470).

No existe una única combinación óptima de PQT. Ningún régimen ha demostrado superioridad consistente. La elección del plan dependerá del tipo histológico, las comorbilidades, el estado general y preferencias del equipo tratante.

En cuanto a la elección del platino, el carboplatino es una opción válida de tratamiento. La evidencia actual sugiere que el cisplatino tiene mayor tasa de RO, pero el beneficio en SV es pequeño y puede no tener significancia clínica, con un mejor perfil de toxicidad en comparación con el cisplatino (Ardizzoni A, J Natl Cancer Inst. 2007;99(11):847)

Los dobletes de 3ª generación, es decir aquellos que contienen sal de platino + taxano, vinorelbine o gemcitabine, se asocian a un incremento en la tasa de respuestas y una mejoría discreta en la tasa de sobrevida, en comparación con los dobletes de 2ª generación (platino + etopósido o vinblastina). Además, su perfil de toxicidad es más favorable.

La asociación de cisplatino–pemetrexed presentó una sobrevida global superior (12,6 vs. 10,9 meses) y una menor mielotoxicidad que la combinación cisplatino–gemcitabine, en la histología no–epidermoide. Siendo este un plan a considerar en este grupo de pacientes (Scagliotti GV, J Clin Oncol. 2008;26(21):3543, Syrigos KN, Ann Oncol. 2010;21(3):556).

Para los pacientes con histología no escamosa, sin hemoptisis, sin metástasis encefálicas y menores de 70 años, puede considerarse el agregado de bevacizumab a un doblete con platino. Esta

combinación ha demostrado aumentar la SVLP y la SVG. Estos planes contemplan la continuidad del bevacizumab como terapia de mantenimiento. Un estudio fase III que compara el agregado del bevacizumab al plan de carboplatino paclitaxel por 6 ciclos con el mantenimiento del bevacizumab. El plan combinado presenta un beneficio en SVG de 12.3 vs. 10.3 meses (HR 0.79, $p=0.003$), SVLP 6.2 vs. 4.5 meses (HR 0.66, $p<0.001$), TR 35 vs. 15% ($p<0.001$) (Sandler A, J Med.2006;355 (24):2542).

Los dobletes sin platino deben reservarse exclusivamente para pacientes con contraindicación para recibir sales de platino (vinorelbine 25–30mg/M2– gemcitabine 1.000–1250 mg/M2 Día 1 y 8 cada 21 días)

En los pacientes añosos o con PS 2 pueden realizarse esquemas de monoquimioterapia (docetaxel 100 mg/m2 i/v D1 c/3 sem; vinorelbine 30 mg/m2 i/v D1, D8, D15 c/28 días), gemcitabine 1.000 a 1.250 mg/m2 D1, 8 y 15 cada 28 días o recibir carboplatino–paclitaxel.

La duración de la QT debe ser de 4–6 series, incluso en pacientes respondedores. Los tratamientos más prolongados se asocian a mayor toxicidad sin mejorar los resultados a corto y largo plazo. Los pacientes que no responden no deben recibir más de 2–3 series de tratamiento

Plan de quimioterapia	Frecuencia	Referencia
Paclitaxel 175–225 mg/m2 D1	c/21 días	J Clin Oncol 2005;
Paclitaxel 45 mg/m2	Semanal	Clin Lung Cancer
Cisplatino 100 mg/m2	c/21 días	Ann Oncol 1997;
Cisplatino 100 mg/m2 D 1	c/28 días	J Clin Oncol 1
Cisplatino 75 mg/m2	c/21 días	J Clin Oncol 2
Cisplatino 100 mg/m2 D 1	c/28 días	J Clin Oncol 2000;
Cisplatino 75 mg/m2 – Pemetrexed 500	c/21 días	G. J Clin Oncol 2008
Carboplatino AUC 6 mg/mL/min día 1 Paclitaxel 200 mg/m2 D1 Bevacizumab 15 mg/kg D1 (Luego de 6 ciclos de QT)	c/21 días	N Engl J Med 2006; 355:2542

5.4.1.2.2.1 TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO POST QUIMIOTERAPIA

La decisión de realizar tratamiento de mantenimiento debe ser tomada de forma individual con cada paciente. Los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento incluyen: aquellos con un ECOG PS 0–1, que hayan logrado una estabilidad lesional o respuesta parcial o completa con la QT por 4 a 6 ciclos utilizada en primera línea, y que no hayan presentado toxicidad severa. La terapia de mantenimiento puede mejorar la SLP, sin embargo está asociada a un aumento de la toxicidad sin un claro impacto en SV.

Hay varios factores a considerar previo a la elección de una terapia de mantenimiento:

- Tratamiento previo: Los estudios que mostraron el beneficio de bevacizumab o pemetrexed (previamente analizados) contemplan el mantenimiento con estas drogas si la tolerancia lo permite.
- Presencia o ausencia de mutaciones EGFR: Pacientes que inicialmente tenían un estatus de mutación desconocido y recibieron QT y en la evolución se determinó mutación para EGFR (19 y 21).
- Factores específicos del paciente: Comorbilidades, toxicidades asociadas a tratamiento, etc.

Los estudios clínicos que avalan el tratamiento de mantenimiento son:

El SATURN, es un estudio fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, que evaluó el uso de erlotinib en mantenimiento vs. placebo, en pacientes con CPNCP avanzado, en pacientes que presente estabilidad lesional luego de 4 ciclos de QT con una sal de platino utilizada en primera línea. En los pacientes que recibieron erlotinib, se demostró un aumento en la SLP y SG con un HR 0.71, 95% IC 0.62 a 0.82, $p < 0.0001$ y HR 0.81, $p = 0.0088$ respectivamente. (Cappuzzo et al, J Clin Oncol, 2009)

Otro estudio evaluó el uso de docetaxel inmediato vs. tardío después de QT en primera línea con gemcitabine–carboplatino, por 4 ciclos en el CPNCP avanzado. Se observó una SLP de 5.7 meses para el grupo que recibió tratamiento inmediato vs. 2.7 meses para el tardío, $p = 0.0001$. La SLP al año de seguimiento fue de 20% para el grupo inmediato vs. 9% para el grupo tratado de forma tardía. La mediana de SG fue de 12.3 meses para el grupo tratado inmediato vs. 9.7 meses para el tardío, $p = 0.085$. La SG al año fue de 51,1% para el grupo que recibió tratamiento inmediato vs. 43.5% para el tardío. Si bien la SVG mostró tendencia a favor del docetaxel inmediato, no fue estadísticamente significativo. (Fidias et al, J Clin Oncol, 2009)

El PARAMOUNT, estudio multicéntrico, fase III, en donde se comparó el mantenimiento con pemetrexed 500 mg/m² D1, cada 21 días, vs. placebo luego de la inducción con 4–6 ciclos de pemetrexed–cisplatino en el CPNCP E IIB y IV. 637 pacientes que habiendo completado 4 ciclos de pemetrexed–cisplatino, se randomizaron a terapia de mantenimiento. La mediana de SG fue de 11.0 meses para los pacientes tratados con placebo vs. 13.9 meses a favor del pemetrexed. HR 0.78 IC 0.64–0.96 $p = 0.0159$. Al analizar el tratamiento recibido en la inducción la mediana de SG fue de 16.9 vs. 14 meses a favor del pemetrexed sin cambios en el HR. La mediana de SLP fue de 4.4 meses

para pemetrexed vs. 2.8 para placebo. HR 0.60 IC 0.50–0.70. (Paz–Ares et al, J Clin Oncol, 2013)

El AVAPERL, es un estudio fase III, multicéntrico, randomizado, abierto. En donde se comparó el mantenimiento con bevacizumab o bevacizumab–pemetrexed en aquellos pacientes con CPNCP E IIIB o IV, no epidermoide, que hayan presentado enfermedad estable o respuesta parcial o completa bajo la primera línea con bevacizumab, CDDP y pemetrexed. Se asignaron 125 pacientes a bevacizumab 7.5 mg/kg y 128 a bevacizumab 7.5 mg/kg–pemetrexed 500 mg/m² cada 21 días. La sobrevida libre de progresión fue mayor en el grupo de bevacizumab + pemetrexed que en el grupo de bevacizumab solo, SLP mediana 7.4 vs. 3.7 meses, HR 0.48, 95% IC 0.35 a 0.66, p<0.01. La terapia de mantenimiento con bevacizumab + pemetrexed se asocia con beneficio significativo en la SLP. (Barlesi et al, J Clin Oncol, 2013)

La combinación de Bevacizumab y Pemetrexed fue analizada en un estudio fase III (*J Clin Oncol.* 2019 Sep 10;37(26):2360–2367), dada la falta de beneficio en SV y la mayor incidencia de toxicidad con la combinación, no puede ser recomendada como una opción de terapia de mantenimiento.

Estas opciones con los pacientes que hayan obtenido al menos una respuesta parcial mayor, teniendo en cuenta los tratamientos previos recibidos así como los efectos secundarios y el terreno.

5.4.1.2.3 TRATAMIENTO DE 2ª LÍNEA

INMUNOTERAPIA:

Las drogas más estudiadas hasta el momento en cáncer de pulmón son:

- Anti PD–1: Nivolumab y pembrolizumab
- Anti PD–L1: Atezolizumab

La elección estará supeditada al tratamiento recibido en primera línea

NIVOLUMAB

Esta droga ha demostrado beneficio tanto en CPNCP escamoso y no escamoso en segunda línea luego de progresión a planes con platinos (Checkmate 017: *N Engl J Med* 2015; 373:123–135 y Checkmate 057: *N Engl J Med* 2015 Oct 22;373(17):1627–39, respectivamente) con aumento en sobrevida global en comparación con el tratamiento estándar con docetaxel (mSVG 9,2 meses vs. 6,0 meses a favor de nivolumab para CPNCP escamosos, HR 0,59 (0,44 – 0,79) p < 0,001 y mSVG 12,2 meses vs. 9.5 meses también a favor de nivolumab para CPNCP no escamosos, HR 0,72 (0,60 – 0,88) p = 0,0009. Este beneficio es independiente de la expresión de PDL1 para la histología escamosa, mientras que para los no escamosos el beneficio fue estadísticamente significativo en aquellos con expresión ≥ 1%, 5%, y 10%. En tumores con histología no escamosa y con una expresión de PDL1 ≤ al 1%, este beneficio no se alcanzó (HR 0.90 IC 95% 0.66–1.24). También se observó un aumento en tasas de respuesta objetiva (20 % vs. 9 %) y aumento en sobrevida libre de progresión con un perfil de seguridad favorable a favor de nivolumab, teniendo menor cantidad y severidad de efectos adversos, siendo los principales: fatiga, náusea, astenia y anorexia. En 2017 se publicó una actualización en conjunto de ambos estudios, la sobrevida a 2 años para la histología escamosa fue de 23 vs. 8% a

favor de nivolumab; mientras que para la histología no escamosa fue de 29 y 16% respectivamente. Se mantuvo el beneficio independientemente del nivel de expresión de PDL1 para la histología escamosa, mientras que en la no escamosa para aquellos con una expresión PDL1 < 1% continua sin observarse un beneficio estadísticamente significativo (HR 0.91 IC 95% 0.77–1.22). Recordamos que el análisis según nivel de expresión de PDL1 se encontraba dentro de los objetivos secundarios del estudio ([*J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35\(35\):3924–393](#))

PEMBROLIZUMAB:

Se ha evaluado como tratamiento en segunda línea luego de progresión a planes con platino, tanto en tumores escamosos como no escamosos.

El estudio KEYNOTE-010 (Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540–50), fase II/III, multicéntrico, randomizado con 1034 pacientes portadores de CBP no células pequeñas que progresaron a dos o más ciclos de QT en base a platino, ITK anti-EGFR o anti ALK. Los pacientes fueron randomizados a recibir pembrolizumab 2mg/kg cada 3 semanas vs. pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas vs. docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas. Tanto el pembrolizumab 2mg/kg como 10mg/kg cada 21 días mostraron un beneficio en SVG estadísticamente significativo vs. docetaxel, con medianas de sobrevida de 10,4m y 12,7m vs. 8,5m, con un HR de 0,71 y 0,61 (respectivamente) en la población total. Si bien no se trata de un análisis preplanificado, este beneficio no se mantiene en el análisis de subgrupo en la histología escamosa (HR 0,74 IC 95% 0,50–1,09). Se analizó como subgrupo la población que expresaba PD-L1 ≥ 50% en las biopsias tumorales, siendo la sobrevida mediana en la dosis 2mg/kg de 14,9m y en 10 mg/kg de 17,3m vs. 8,2m con docetaxel, HR de 0,54 y 0,50 (respectivamente). No se vio diferencia significativa entre las distintas dosis de pembrolizumab. La SVLP mostró diferencia estadísticamente significativa solo en el grupo PD-L1 ≥ 50% (HR 0,59). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en tasa de respuestas a favor de pembrolizumab (18% vs. 9%), siendo todas las respuestas parciales. La mediana de duración de respuesta no fue alcanzada con pembrolizumab vs. 8–6 meses con docetaxel. La toxicidad fue aceptable, siendo los efectos adversos más frecuentes la fatiga, anorexia y náuseas, teniendo además los efectos adversos de grupo de resorte autoinmune (endocrinopatías, neumonitis, colitis).

ATEZOLIZUMAB

El estudio OAK, estudio fase III, randomizado, abierto, multicéntrico, comparó en 1225 pacientes con CPNCP loco-regionalmente avanzado o metastásico, previamente tratados (2^a o 3^a línea de tratamiento), el uso de atezolizumab 1200mg i.v c/ 21 días vs. docetaxel 75mg/m² i.v c/21 días. La SG fue de 13.8 vs. 9.6 meses a favor de atezolizumab (HR 0.75 IC 95% 0.62 –0.87), en la población global. para ambas histologías, independientemente del nivel de PDL1 expresado (Lancet 2017; 389:255–65). En la actualización publicada en abril de 2018, con mayor seguimiento (28 meses para la ITT 850) y el primer análisis del total analizada (ITT 1225), se mantiene el beneficio en la población global, no así en el análisis pre planificado para la histología escamosa (ITT 850 8.9 vs. 7 meses HR 0.77 IC 95% 0.57–1.03 e ITT 1225 9.2 vs. 7.8 HR 0.79. IC95% 0.62–1.01). Cuando se analizan los

resultados según la expresión del PDL1, en aquellos pacientes que tenían una expresión elevada tanto en las células tumorales (TC3 PDL1 > 50%), como en las células infiltrantes (C3 PDL1 > 10%), los resultados fueron francamente superiores con una SVG de 22.2 vs. 8.9 meses (ITT 1225). En la población con expresión PDL1 < 1% (TC0/IC0) este beneficio se mantiene en el análisis de la ITT 850, siendo de 12.6 vs. 8.9 meses (HR 0.77 IC95% 0.61—0.97), no así en el análisis de la población total ITT 1225, con menor seguimiento 11.8 vs. 8.9 meses (HR 0.84 IC95% 0.69–1.03). La SLP fue de 2.8 y 4.0 meses y la TRO fue de 14 y 13% para atezolizumab y docetaxel, respectivamente. Atezolizumab fue bien tolerado, con un perfil de efectos adversos (EA) favorable comparado con docetaxel. La incidencia de EA inmunomediados fue baja (*Lancet* 2017; 389:255–65) ([J Thorac Oncol.](#) 2018 Aug;13(8):1156–1).

Si bien en segunda línea únicamente pembrolizumab requiere de determinación de expresión de PDL1 previo a su indicación, dado que los resultados obtenidos con nivolumab y atezolizumab mejoran exponencialmente conforme aumenta la expresión del mismo, creemos conveniente su determinación previo al inicio del tratamiento a fin de estimar la magnitud del beneficio.

QUIMIOTERAPIA:

En la selección deben considerarse el performance status, tratamiento recibido en 1ª línea, su tolerancia y respuesta, así como otras características de la enfermedad y el paciente.

DOCETAXEL

El docetaxel 75 mg/m² i/v cada 21 días, presenta una tasa de respuestas objetivas del 7–9% y una sobrevida mediana de 9 meses. Estos resultados provienen de dos estudio fase 3, TAX 317 vs. MTS con un beneficio en SVm 9 vs. 4,8 meses y SV al año de 40 vs. 16% y el TAX 320, donde se comparó docetaxel vs. vinorelbine o ifosfamida en segunda línea tras progresión a un doblete de platino, sin diferencia en SVm en los 3 grupos pero con una SV al año significativamente mayor 32 vs. 19% a favor de docetaxel. (*J Clin Oncol.* 2000 Jun; 18 (12):2354–62) (*J. Clin. Oncol.* 18, 2095–2103) . La exposición previa al paclitaxel no modifica la probabilidad de respuesta al docetaxel en segunda línea. En los pacientes que no responden a la QT de primera línea, las probabilidades de respuesta al docetaxel en segunda línea son mínimas, por lo que debería reservarse para pacientes que progresan luego de haber respondido previamente a un tratamiento de primera línea.

PEMETREXED

Un estudio fase III, comparó el uso de pemetrexed 500mg/m² i.v c/21 días vs. docetaxel 75mg/m² i.v c/21 días en segunda línea, tras progresión a un doblete de platinos. La TRO fue de 9.1 vs. 8.8%. La SLP fue de 2.9 meses para ambos brazos y la SVG fue de 8.3 vs. 7.9 meses, sin diferencias estadísticamente significativas. ([J Clin Oncol.](#) 2004 May 1;22(9):1589–97)

GEMCITABINE

Es otra opción válida, evaluada en un estudio fase II, a dosis de 1000mg/m² D1, 8 y 15 cada 28 días, con TRO 11,9% y SVG 7,1 meses (J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1550-5)

DOCETAXEL + RAMUCIRUMAB

En el 2014 se publicaron los resultados del estudio REVEL (Lancet 2014;384:665-673). Se trata de un estudio fase 3, randomizado, multicéntrico, doble ciego, en pacientes con CPNCP E IV que tras la progresión a una primera línea de QT en base a sal de platino, fueron randomizados a recibir docetaxel + placebo o docetaxel + ramucirumab (anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre el dominio extra celular del VEGFR-2). El tratamiento se continuaba hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El objetivo principal fue valorar la SVG.

Se demostró un aumento en la SVG, en la población con intención de tratar, a favor del brazo con ramucirumab (SVM 10,5 vs. 9,1 meses, respectivamente. HR 0.86, 95% IC 0.75-0.98; p = 0,023). Dicho beneficio, si bien es estadísticamente significativo, no lo sería clínicamente.

Si bien no fue un estudio diseñado para realizar análisis de subgrupos, el beneficio en SVG se objetivó en los pacientes con carcinoma no escamoso (SVM 11,1 vs. 9,7 meses; HR 0.83, 95% IC 0.71-0.97) y no así en los pacientes con carcinoma escamoso (SVM 9,5 vs. 8,2 meses; HR 0.88, 0.69-1.13). La SVLP fue mayor en el brazo con ramucirumab (mediana 4,5 vs. 3,0 meses; HR 0.76, 95% IC 0.68-0.86; p < 0,001); así como las tasas de respuesta (23 vs. 14%; p < 0,0001).

Si bien estas diferencias a favor del brazo con ramucirumab + docetaxel fueron estadísticamente significativas, no consideramos las mismas sean clínicamente relevantes.

DOCETAXEL + NINTEDANIB

También en el año 2014, se publicó el estudio fase III LUME-LUNG 1 (Lancet Oncol 2014; 15: 143-55) que evaluó el uso de docetaxel más placebo vs. docetaxel más nintedanib (potente inhibidor angioquinasa cuyo blanco son las vías pronangiogénicas mediadas por VEGFR1-3, FGFR 1-3, y PDGFR entre otras) Se administró docetaxel + nintedanib en pacientes estadios IIIB y IV, que presentaban recaída o progresión de la enfermedad, luego de una primera línea de QT. Se excluyeron pacientes previamente tratados con docetaxel, otro inhibidor de VEGFR, excepto bevacizumab, y pacientes con metástasis encefálicas activas. El objetivo primario fue la SVLP y el objetivo secundario principal fue la SVG. Se observó que el grupo docetaxel/nintedanib presenta una mejoría en SLP vs. docetaxel/placebo estadísticamente significativa de 3.4 meses vs. 2.7 meses HR 0.79 (IC 95% 0.68 - 0.92) p 0.0019. Estos resultados fueron similares para los diferentes grupos histológicos.

Docetaxel/nintedanib otorga un beneficio en SVG vs. docetaxel/placebo solo en pacientes con adenocarcinoma de 12,6m vs. 10.3 meses HR 0,86.p 0.0359. La seguridad fue aceptable, con 5% más de efectos adversos pero tolerables.

5.4.1.3 Pacientes con mutaciones activadoras en EGFR

La presencia de las mutaciones del EGFR son predictivas de respuesta para los inhibidores tirosin kinasa (ITK), gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib y dacomitinib, basado en varios ensayos fase III.

Las mutaciones del EGFR se presentan en caucásicos del 10 al 20 % y en los asiáticos del 20 al 60% (según la serie). Las tasas más altas se observan en mujeres, no fumadores, asiáticos (del este) y tipo histológico adenocarcinoma.

Las más comunes son:

- Deleción del exón 19: 45%
- Mutación del exón 21 (L858R): 40%
- Mutación del exón 18(G79X)
- Mutación del exón 21(L861Q)

5.4.1.3.1 Primera línea

El tratamiento con ITK anti EGFR, como agentes únicos, hasta progresión o intolerancia, está indicado en pacientes que presentan mutaciones sensibilizadoras de EGFR. En este contexto el tratamiento en primera línea con ITK anti EGFR mejora la SVLP en comparación con la QT estándar en base a platinos, sin beneficio en SG (probablemente debido al entrecruzamiento).

ITK's 1^a generación

- Erlotinib
- Gefitinib

ITK's 2^a generación

- Afatinib
- Dacomitinib

ITK's 3^a generación

- Osimertinib

Erlotinib:

El estudio OPTIMAL (origen chino), estudio fase III, randomizó 154 pacientes a recibir erlotinib 150mg/día vs. gemcitabine más carboplatino. La SLP fue de 13,1 vs. 4,6 meses ($p < 0,0001$) a favor del erlotinib. La tasa respuesta objetiva es para erlotinib del 83% vs. 36% para los pacientes con QT ($p = 0,00001$). La SG fue 22.8 vs. 27.2 meses (HR 1.19 IC95% 0.83–1.71) (*Lancet Oncol* 12:735, 2011; *J Clin Oncol* 29:abstr 7503, 2011).

El estudio EURTAC (origen europeo), estudio fase III que randomizó 174 pacientes a recibir erlotinib vs. PQT basada en platinos, también demostró superioridad en la supervivencia libre de progresión, de erlotinib vs. QT de primera línea en pacientes con mutación del EGFR SLP 9.7 vs. 5.2 meses, con igual SG 19.3 vs. 19.5 meses (*Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239–46)

Gefitinib:

El estudio IPASS (origen asiático) también publicado en 2009, (N Engl J Med 2009; 361:947), randomizó en primera línea gefitinib vs. carboplatino más paclitaxel. La SLP en pacientes con mutación de EGFR fue de 9,6 vs. 6,3 meses a favor de ITK, $P < 0,001$ y la TRO fue de 71.3 vs. 47.3%. Por otro lado, en pacientes sin mutación del EGFR, la SLP fue de 1,5 vs. 5,5 meses a favor de la QT ($P < 0,001$). En 2011 se publicaron los datos finales de SG la cual no mostró diferencias estadísticamente significativas (22 meses) (*Journal of Clinical Oncology* 29, no. 21 (July 20, 2011) 2866–2874). Esto último se explicó por el cruzamiento de los pacientes tras progresión bajo el tratamiento inicial.

En el año 2014, se presentó un estudio fase IV abierto, de único brazo, en población caucásica. La SLP fue de 9.2 meses, la TR del 70% y la SG de 19.2 meses (*Br J Cancer.* 2014 Jan 7; 110(1): 55–62)

Afatinib:

El estudio LUX Lung 3 comparó cisplatino–pemetrexed vs. afatinib (un inhibidor irreversible de EGFR) en primera línea, la SLP fue de 11,1 meses para el brazo de afatinib vs. 6,9 para el brazo de quimioterapia (HR 0.58 IC 95% 0.43–0.78) con similar SG 28.2 meses en ambos grupos, la TR se incrementó con afatinib (56 vs. 23%). Un segundo estudio fase III LUX Lung 6, en el que se comparó el afatinib con cisplatino Gemcitabine, la SLP fue de 11 vs. 5.6 meses (HR 0.28 IC95% 0.20–0.39), con similar SG 23.1 vs. 23.5 meses (HR 0.93 IC95% 0.72–1.22). TR 66.9 vs. 23% (WuYL, *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213–22). De acuerdo a los resultados de los ensayos Lux Lung 3 y Lux Lung 6, en primera línea con Afatinib vs. QT estándar, éste mostró un aumento significativo en la SG en pacientes con delección del exón 19. Lux Lung 3: mSG fue de 33,3 vs. 21,1 meses, (HR:0,54 IC95% 0.36–0.79) y en Lux Lung 6: mSG fue de 31,4 vs. 18,4 meses (HR: 0.64 IC95% 0.44 –0.94).

El tratamiento con afatinib en primera línea puede ser una opción de mayor beneficio en pacientes con mutación EGFR y delección del exón 19. No parece haber mayor beneficio de ninguno de los TKI en particular para las otras mutaciones descritas.

En un metaanálisis con 13 estudios randomizados fase III que comparan el uso de ITK anti EGFR vs. QT basada en platino se confirma el beneficio en SVLP en pacientes portadores de la mutación activadora (HR 0,43 IC 95% 0.38–0.49). Mientras que no se observó beneficio en SVG como causa del entrecruzamiento (HR 1.01, IC 95% 0.87–1.18) (*Lee CK, J Natl Cancer Inst.* 2013;105(9):595). Un segundo metanálisis con 19 estudios, de Cochrane, demostró similares resultados (*Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 25;(5):CD01038)

Erlotinib vs. Gefitinib:

En el año 2017, un estudio fase III (origen chino) randomizó 256 pacientes a recibir erlotinib vs. gefitinib en primera línea de tratamiento. La SLP fue de 13 vs. 10.4 (IC 95% 0.62–1.05 $p=0.108$). Las tasas de respuesta fueron 56 vs. 52% respectivamente ($p=0.53$) y la SG fue de 22.9 vs. 20.1 meses (IC95% 0.63–1.13, $P=0.250$) (*Br J Cancer. 2017 Feb 28;116(5):568–574*)

Afatinib vs. Gefitinib

Un estudio fase IIb, Lux Lung 7, randomizó 319 pacientes a recibir afatinib vs. gefitinib. No se observaron diferencias en SLP 11 vs. 10.9 meses ni en SG 27.9 vs. 24.5 meses (HR 0.86 IC 95% 0.66–1.12 $p=0.25$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis pre planificado por exón (*Ann Oncol. 2017 Feb 1;28(2):270–277*).

Dacomitinib

Dacomitinib, un ITK irreversible, de segunda generación fue comparado vs. gefitinib en el estudio fase III, randomizado, abierto, ARCHER 150. Se randomizaron 452 pacientes a recibir dacomitinib 45mg/día v.o vs. gefitinib 250mg/día v.o. Con un seguimiento de 22.1 meses, la SLP fue de 14.7 vs. 9.2 meses, a favor de dacomitinib (HR 0.59 IC 95% 0.47–0.74 $p=0.001$), la TRO fue de 75% vs. 72%. Los efectos adversos G3–4 más comunes en el grupo de dacomitinib fueron la dermatitis acneiforme, diarrea y elevación de las transaminasas hepáticas, eventos adversos serios fueron más frecuente en el brazo de dacomitinib 9 vs. 4% (*Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1454–1466*). En 2018 se publicaron los datos de SG, con una mediana de seguimiento de 31.3 meses, la SG fue de 34.1 vs. 26.8 meses, a favor de dacomitinib (HR 0.76 IC95% 0.58–0.99 $p=0.044$). La tasa de SG estimada a 3 años fue de 56.2 vs. 46.3% (*Journal of Clinical Oncology 36, no. 22 (August 2018) 2244–2250*). En 2020 se publicó una actualización de SG con similares resultados y análisis por subgrupo de la misma (suplementarios, no pre-planificados). En pacientes asiáticos (75% de la población) la SG fue de 37.7 vs. 29.1 meses (HR 0.76 IC95% 0.58–0.99) y en no asiáticos la diferencia no fue estadísticamente significativa SG 29.5 vs. 20.6 meses (HR 0.76 IC95% 0.48–1.19). De acuerdo al exón, en pacientes con delección del exón 19 la SG fue de 36.7 vs. 30.8 meses, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (HR 0.84 IC95% 0.62–1.16) mientras que para el exón 21 la diferencia fue aprox 9 meses, de 32.5 vs. 23.2 meses (HR 0.66 IC95% 0.47–0.94), estadísticamente significativa (*Drugs 2021 81:257–266*).

Osimertinib

Osimertinib es un ITK anti EGFR de 3ª generación, con alta penetración a nivel de SNC, que inhibe en forma potente y selectiva a EGFR y la variante de resistencia T790M.

En 2018 se publicaron los resultados del estudio fase III, FLAURA, donde se evaluó su uso en primera línea en pacientes portadores CBPNCP avanzado o metastásico, con delección en el exón 19 o mutación L858R en el exón 21 del gen EGFR. 556 pacientes fueron randomizados a recibir osimertinib

80mg v.o /día o tratamiento estándar (erlotinib 150mg/día o gefitinib 250mg/día), el entrecruzamiento estaba permitido al confirmarse progresión y +T790m. La SLP fue de 18.9 vs. 10.2 meses (HR 0.46 IC 95% 0.37 – 0.57 $p < 0.001$) a favor de osimertinib. La TRO fue de 80 vs. 76% (*N Engl J Med* 2018; 378:113–125). A fines de 2019 se publicaron los resultados finales de SG, a pesar del entrecruzamiento (25%), con un seguimiento de 43 meses la mediana de SG fue de 38,6 vs. 31,8 meses a favor de osimertinib (HR 0.80 IC95% 0.64–1.00 $p = 0.046$). La SG fue de 89 vs. 83%, 74 vs. 59% y 54 vs. 44% a los 12, 24 y 36 meses respectivamente. A los 24 y 36 meses un 42 vs. 16% y un 28 vs. 9 % continuaban recibiendo la primera línea de tratamiento en cada brazo respectivamente. En el análisis de subgrupo según tipo de mutación éste beneficio en SG no se mantuvo para pacientes con mutación L858R del exón 21 (HR:1 IC95% 0.71–1.40). Osimertinib fue mejor tolerado, se reportaron EA en un 98% en ambos brazos, de los cuales fueron grado 3 o más en un 42% en el brazo de osimertinib vs. 47% en el ITK comparador, los EA que llevaron a la discontinuación también favorecieron al osimertinib 15 vs. 18% (*N Engl J Med* . 2020 Jan 2;382(1):41–50)

ITK + POLIQUIMIOTERAPIA

El agregado de PQT a un ITK anti EGFR en primera línea, fue evaluado en dos estudios.

Un estudio fase III publicado en el año 2019 (*J Clin Oncol*. 2019 Aug 14;37(32):4501–4511), realizando únicamente en India, el cual enroló 350 pacientes (con CBP avanzado y mutaciones activadoras en el exon 19 o 21 del EGFR) vírgenes de tratamiento, PS 0–2, a recibir gefitinib 250mg/día vs. gefitinib 250mg/día + carboplatino AUC 5 – pemetrexed 500mg/m² iv c/21 días x 4 ciclos seguido de pemetrexed mantenimiento. El objetivo primario fue la SLP, siendo de 16 vs. 8 meses a favor de la combinación de gefitinib + PQT (IC 95% 0.39–0.66, HR 0.51 $p < 0.001$). Dentro de los objetivos secundarios se encontraban la SLP2 (tiempo de la randomización a la segunda progresión) que fue de 23 vs. 14 meses (IC 95% 0.53–0.92 HR 0.69 $p < 0.001$) y la SG. La SG mediana que aún no ha sido alcanzada en el brazo de la combinación vs. 17 meses (IC 95% 0.31–0.65 HR 0.45 $p < 0.001$). Estos resultados se lograron a expensas de una mayor toxicidad en el grupo de la combinación, siendo los EA G3 o mayores de 75 vs. 49.4% y las toxicidades clínicamente serias fueron el doble en el brazo de la combinación 50.6 vs. 25.3%. Este aumento se debió principalmente a una mayor mielosupresión, nefrotoxicidad e hipopotasemia. Cabe destacar que a la progresión ningún paciente recibió osimertinib.

Un segundo estudio fase III, NEJ009, realizado exclusivamente en población japonesa, randomizó 345 pacientes con CPNCP EGFR mutado, vírgenes de tratamiento, a recibir gefitinib 250mg/día monodroga vs. gefitinib + carboplatino AUC 5 – pemetrexed 500mg/m² D1 c/21 días x 6 ciclos, seguido de gefitinib y pemetrexed de mantenimiento, ambos hasta progresión o intolerancia. Se permitió continuar tratamiento luego de progresión lesional con gefitinib a discreción de los investigadores. Los co-objetivos primarios fueron la SLP, la SLP2 y la SG (testeados jerárquicamente). La SLP 20,93 vs. 11,17 meses (HR 0,49 IC95% 0,39–0,62, $p < ,001$). El tiempo de supervivencia medio restringido de SG fue de 50,9 vs. 30,8 meses a favor de la combinación (HR 0.72 IC 95% 0,55–0,95, $p = ,021$) y la TRO 84 vs. 67% con un 3 vs. 4% de respuestas completas, respectivamente. Los efectos adversos G3–4, como se esperaba, fueron mayores para el brazo GPC vinculados a la quimioterapia.

La calidad de vida fue similar en ambos grupos, menos en la primera etapa del tratamiento, seguramente vinculado al uso del doblete de platinos (*J Clin Oncol* . 2020 Jan 10;38(2):115–123). En 2022 se publicó una actualización del análisis de SG, siendo la mediana de 49 para GPC vs. 38.4 meses para gefitinib (HR 0.82 IC95% 0.64–1.06), esta diferencia no fue estadísticamente significativa (*J Clin Oncol* . 2022 Nov 1;40(31):3587–3592)

ITK + ANTIANGIOGENICO

Tres estudios evaluaron el agregado de bevacizumab a la terapia con ITK anti EGFR en primera línea (erlotinib)

El estudio NEJ026, un estudio fase III, en el cual 228 pacientes con histología no escamosa y mutaciones activadoras en el exón 19 o 21, estadio IIIB–IV o enfermedad recurrente, PS 0–2, fueron randomizados a recibir erlotinib 150mg/día o erlotinib + bevacizumab 15mg/kg D1 cada 21 días. El objetivo primario era la SLP y la misma fue de 16.9 vs. 13.3 meses a favor de E+B (IC 95% 0.417–0.877 HR = 0.605 p=0.016). La toxicidad G3 o mayor más frecuente fue el rash 21% en ambos brazos, seguida de la hipertensión 23 vs. 1%, la proteinuria 7 vs. 1% y la diarrea 5 vs. 2% (combinación vs. ITK monodroga) (*Lancet Oncol*. 2019 May;20 (5):625–635). En 2022 se publicaron los resultados finales de SG. Con una mediana de seguimiento de 39,2 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La mediana de SG fue de 50,7 vs. 46,2 meses (HR 1.007, IC 95% 0.681–1.490 p=0.97). Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto a los subtipos de mutación EGFR y el uso o no de osimertinib en segunda línea (*Lancet Respir Med* . 2022 Jan;10(1):72–82).

Un segundo estudio fase III, ARTEMIS–CTONG 1509, exclusivamente en población de China fue publicado recientemente con similares resultados: SLP 17.9 vs. 11.2 meses (HR 0.41 IC95% 0.55–0.73), SG 36.2 vs. 31.6 meses (HR 0.92 IC95% 0.69–1.23) y la TRO 86.3 vs. 84.7%, con similar perfil de toxicidad (*Cancer Cell* . 2021 Sep 13;39(9):1279–1291.e3).

Y un tercer estudio en población italiana con similares resultados: SLP 15.4 vs. 9.7 meses (HR 0.60 IC95% 0.42–0.85), SG 22.8 vs. 33.3 (HR 0.72 IC95% 0.47–1.10) (*J Thorac Oncol* . 2022 Sep;17(9):1086–1097).

Dada la ausencia de beneficio en SG en los 3 estudios publicados no planteamos este régimen como una alternativa terapéutica.

	Erlotinib (Optimal)	Gefitinib (IPASS)	Afatinib Lux Lung 3	Lux Lung 6	Dacomitinb Archer 150	Erlotinib FLAURA	Gefitinib + PQT NEJ009	Gefitinib + PQT (Indian trial)	Erlotinib + Bevacizumab NEJ026	Erlotinib + Beva ARTEMIS-CTONG 1509
SLP	13.1 vs 4.6m	9.6 vs 5.3m	13.6 vs 6.9m	11 vs 5.6m	14.7 vs 9.2m	18.9 vs 10.2m	20.9 vs 11.2	16 vs 8m	16.9 vs 13.3m	17.9 vs 11.2m
SG	22.8 vs 27.2m *	22 meses ambos brazos *	28.2 meses ambos brazos *	23.1 vs 23.5 m *	34.1 vs 26.8 m	38.6 vs 31.8m	49 vs 38.4 *	NA vs 17m	50.7 vs 46.2m*	36.2 vs 31.6m*
TRO	83 vs 36%	71.3 vs 47.3%	56 vs 23%	66.9 vs 23%	75 vs 72%	80 vs 76%	84 vs 67%	75 vs 63%	72 vs 66%	86.3 vs 84.7%,
Exon 19	27 vs 31.5m *	-	SG 33.3 vs 21.1m	SG 31.4 vs 18.4m	SG 36.7 vs 30.8m *	SG HR 0.68 (0.51-0.90)	SG HR 0.78 (0.55-1.11)*	SLP HR 0.49 (0.35-0.60)	SG HR 1.33* (0.75-2.37)	SLP 17.7 vs 12.5m
Exon 21	21 vs 18.3m *	-	SG 27.6 vs 40.3m*	SG 19.6 vs 24.3m*	SG 32.5 vs 23.2m	SG HR 1.0 (0.71-1.40)*	SG HR 0.89 (0.61-1.81)*	SLP 21 y otras HR 0.53 (0.35-0.85)	SG HR 0.79* (0.46-1.36)	SLP 19.5 vs 9.7m
SNC	TRO 68.2% **	TRO 64.7% **	TRO 72.9%** ** Transl Lung Cancer Res. 2020 Oct;9(5):1749-1758		Excluded	SG HR 0.83 (0.53-1.30)* TRO 76 vs 85%	SG HR 0.73 (0.47-1.16) *	SLP HR: 0.53 (0.29-0.98)	SG HR 0.84* (0.43-1.63)	SLP 17.9 vs 11.1m

a los ITK EGFR pueden ser otros a la presencia de T790M), consideremos que osimertinib debe ser el tratamiento estándar en primera línea en pacientes con CBPNCP y mutaciones activadoras comunes en el exón 19 y 21 del gen EGFR. Discutiendo con el paciente posibilidades de acceso al mismo.

5.4.1.3.1 Segunda línea

A pesar de las altas tasas de respuestas a ITK anti EGFR en primera línea, en la mayoría de los pacientes existe progresión luego de 9 a 13 meses de tratamiento. Al momento de la progresión, aproximadamente el 60% desarrolla como mecanismo de resistencia la mutación T790M en el gen EGFR. Esta mutación puede ser analizada en el tejido tumoral y recientemente se validó su detección sangre periférica. Otro mecanismo de resistencia involucrado es la amplificación de MET 5–20%.

OSIMERTINIB

Mok T. S y colaboradores, presentaron los resultados de un estudio fase III, AURA 3, en el cual 419 pacientes portadores de CBPNCP avanzado con mutación T790M, que habían progresado a una primera línea con un ITK se randomizaron a recibir osimertinib 80mg v.o/día o a pemetrexed+platino c/21 días por 6 ciclos. El objetivo primario era la SLP, siendo de 10.1 vs. 4.4 meses a favor del osimertinib. (HR 0.30 IC 95% 0.23–0.41), este beneficio se mantiene en aquellos pacientes portadores de metástasis a nivel SNC (SLP 8.5 vs. 4.2 meses HR 0.32 IC 95% 0.21–0.49). La TRO también fue superior con osimertinib, 71 vs. 31% (N Engl J Med 2017;376:629–40). En el año 2020 se publicaron los resultados de SG, siendo la SGm 26.8 vs. 22.5 meses y la SG estimada a 24 y 36 meses 55 vs. 43% y 37 vs. 30% (HR 0.67 IC95% 0.67–1.2), sin diferencias estadísticamente significativas (Ann Oncol . 2020 Nov;31(11):1536–1544).

Están pendientes los resultados de un estudio fase III, TIGER-3 que reportará los resultados de rociletinib vs. PQT a elección del investigador tras progresión a un ITK en primera línea.

En caso de no encontrarse disponible osimertinib, o no ser portador de mutación T790M la quimioterapia en una opción válida.

5.4.1.4. Pacientes con translocación ALK:

La translocación AML4–ALK también se ha convertido en un blanco molecular en cáncer de pulmón para el que rápidamente se han desarrollado inhibidores específicos. Esta ocurre en aproximadamente el 2–7% de los pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas. La frecuencia es mayor en los pacientes jóvenes, no fumadores y sucede casi exclusivamente en los adenocarcinomas.

5.4.1.4.1 PRIMERA LINEA

CRIZOTINIB

Crizotinib fue el primer ITK Inhibidor selectivo del receptor tirosina- quinasa (RTK) ALK y sus variantes oncogénicas.

Un estudio fase III, PROFILE 1014, comparó en 343 pacientes con translocación AML4-ALK, el tratamiento en primera línea con crizotinib (un ITK de ALK, MET y ROS quinasas) 250mg v.o c/12h vs. pemetrexed + platinos c/21 días x 6 ciclos. EL objetivo primario fue la SLP, siendo de 10.9 vs. 7.0 meses a favor de crizotinib (HR 0.45 IC 95% 0.35-0.60). La TRO fue superior, 74 vs. 45% (N Engl J Med 2014;371:2167-77). En 2018 se presentaron los datos sobrevida, con una mediana de seguimiento de 46 meses SVM aún no fue alcanzada en el grupo de crizotinib vs. 47,5 meses en el grupo de quimioterapia (HR 0,34 IC 95% 0,081-0,718) (*J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2251-2255*).

ALECTINIB

Su eficacia vs. crizotinib fue evaluada en 2 estudios fase 3, ALEX y JALEX (estudio en población japonesa). Alectinib es otro ITK selectivo ALK con alta penetrancia en el SNC y que es activo contra mutaciones secundarias que le confieren resistencia al crizotinib tales como: Thr1151_Leu1152insThr, Leu1196Met, Cys1156Tyr, Phe1174Leu, y Gly1269Ala.

En el estudio ALEX, fase III, internacional, randomizado, abierto, 303 pacientes con CBPNCP avanzado, ALK+, vírgenes de tratamiento, fueron randomizados a recibir alectinib 600mg v.o c/12h vs. crizotinib 250mg v.o c/12h. (N Engl J Med. 2017 Aug 31; 377(9):829-838). En el año 2020 se publicó una actualización del estudio con los datos finales de SLP y una actualización de SG, la SLP evaluada por los investigadores (objetivo primario del estudio) fue de 34.8 vs. 10.9 meses a favor de alectinib (HR 0.43 IC95% 0.32-0.58). En aquellos pacientes con metástasis en SNC, la SLP fue de 27.7 meses vs. 7.4 (HR 0.35 IC95% 0.22-0.56). La TRO fue de 82.9% vs. 75.5%. Los datos de SG con una madurez de 37% reportaron una mediana no alcanzada para el brazo de alectinib vs. 57.4 meses para crizotinib (HR 0.67 IC95% 0.46-0.98), la tasa de SG a 5 años fue de 62.5 vs. 45.5% respectivamente (*Ann Oncol . 2020 Aug;31(8):1056-1064*).

El estudio J-ALEX, fase III, exclusivo en población en población japonesa presentó sus datos finales de sobrevida global en ASCO 2021, con un seguimiento mediano de 68.6 meses la SG a 5 años fue de 60.8% y 64.1% respectivamente (HR 1.03 IC95% 0.67-1.58), las medianas no habían sido alcanzadas al momento de la publicación (*Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 9022-9022*).

BRIGATINI

Brigatinib un inhibidor ALK de 2da generación cuyo blanco es un amplio rango de mutaciones en gen ALK y rearrreglos en ROS1. El mismo fue evaluado en un estudio fase III, ALTA-1L, en el cual se randomizaron 275 pacientes a recibir brigatinib a dosis de 180mg/día v.o o crizotinib 250 mg c/12h v.o. En 2022 se publicaron los resultados finales de SLP, la SLPm fue de 24 vs. 11.1 meses (HR 0.48 IC95% 0.35-0.66). La SG se encontraba aún inmadura, con medianas no alcanzadas y un SG estimada a 4 años de 66 vs. 60% (HR 0.81 IC95% 0.53-1.22) (*J Thorac Oncol . 2021 Dec;16(12):2091-2108*).

La TRO fue de 74 vs. 62%, en pacientes con metástasis medibles, a nivel de SNC la TRO fue de 78 vs. 26%. Respecto al perfil de toxicidad, los EA G3-5 ocurrieron en un 73% vs. 61%, siendo más frecuentes con brigatinib el aumento de CPK, hipertensión y la tos, ocurrieron 9 y 11 muertes respectivamente. El tiempo al deterioro en la calidad de vida fue mayor con birgatinib, 26.7 vs. 8.3 meses (*J Clin Oncol* . 2020 Nov 1;38(31):3592-3603).

CERITINIB

Otro estudio fase III, el ASCEND-4, comparó en 376 pacientes el uso de ceritinib (un inhibidor oral selectivo ALK de nueva generación con una potencia 20 veces mayor que crizotinib y mayor penetrancia BHE) a dosis de 750 mg/día vs. pemetrexed + platino c/21 días x 4 ciclos. La SLP fue de 16.6 vs. 8.1 meses, a favor de ceritinib (HR 0.55 IC 95% 0.42-0.73). Al momento del análisis (Junio 2016), los datos de SG aún son inmaduros, la SG no se alcanzó para el grupo de ceritinib (IC 95% 29.3 a no estimable), y fue de 26.2m (IC 95% 22.8 a no estimable) en el grupo de PQT (HR 0.73 [95% CI 0.50-1.08]; p=0.056). La SG estimada a 24 meses fue de 70.6% (95% CI 62.2-77.5) en el grupo de ceritinib y 58.2% (47.6-67.5) en el grupo de PQT. La TRO fue superior en el grupo de ceritinib, 72.5 vs. 26.7%. Los efectos adversos más frecuentes fueron la diarrea, náuseas, vómitos y elevación de las enzimas hepáticas (*Lancet* 2017 Mar 4;389(10072):917-929).

LORLATINIB

ITK-ALK de 3ª generación con mayor potencia que los de 2ª generación y con gran penetrancia a nivel SNC. Es activo en la mayoría de las mutaciones de resistencia ALK reportadas al momento. En estudios de fase I y II, lorlatinib demostró ser eficaz luego del fracaso de tratamientos con inhibidores de ALK de primera o segunda generación, o ambos; en particular en pacientes previamente tratados con enfermedad en SNC (incluida enfermedad leptomeníngea). Debido a su eficacia y seguridad, lorlatinib es una opción de tratamiento estándar para pacientes con CPNCP ALK + en los que uno o más inhibidores de ALK han fallado (*N Engl J Med* . 2020 Nov 19;383(21):2018-2029)

El estudio fase III, CROWN, evaluó la eficacia de lorlatinib 100mg/día vs. crizotinib 250mg cada 12h, en primera línea. El objetivo primario del estudio era la SLP evaluada por un comité ciego-independiente. Los resultados del primer análisis interino observaron un aumento en la SLP a favor de lorlatinib, siendo a los 12 meses de 78 vs. 39% (HR 0.29 IC95% 0.19-0.41), la mediana de SLP aún no había sido alcanzada para el lorlatinib y fue de 9.3 meses para crizotinib. La TRO fue de 76 vs. 58% a favor de lorlatinib, la TRO a nivel de SNC fue de 66 vs. 20% con respuestas completas a nivel SNC de 61 vs. 15%. Los datos preliminares de SG no evidenciaron diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Los EA G3-4 fueron mayores en el grupo de lorlatinib (72% vs. 56%), siendo los más frecuentes la hipertrigliceridemia, aumento de peso, hipercolesterolemia e hipertensión (*N Engl J Med* . 2020 Nov 19;383(21):2018-2029). Dados estos resultados planteamos que lorlatinib representaría una opción válida en primera línea, sobre todo en pacientes con enfermedad a nivel SNC.

ENSARTINIB

Ensartinib es un ITK-ALK de nueva generación, 10 veces más potente que crizotinib y con evidencia de actividad en mutaciones de resistencia ALK a nivel preclínico.

En WLCC 2020 se presentaron los datos del primer análisis interino del estudio fase III eXalt3, que evalúa la eficacia de ensartinib 225mg/día vs. crizotinib 250mg cada 12h, en pacientes con CPNCP estadios IIIB-IV, con translocación ALK, vírgenes de tratamiento con ITK-ALK. El objetivo primario era la SLP evaluada por un comité ciego-independiente; con una mediana de seguimiento de 23 y 20 meses respectivamente para cada grupo, la SLP fue 25.8 meses con ensartinib vs. 12.7 meses en el brazo de crizotinib (HR 0.51 IC95% 0.35-0.72). La TRO fue de 75 vs. 67% y la TR a nivel SNC fue de 64 vs. 21% a favor de ensartinib. Los datos de SG se encontraban inmaduros, con medianas de SG no alcanzadas para ninguno de los brazos y una SG a los 24 meses de 78% para ambos (DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.08.003>). Aguardamos la publicación del estudio.

Dados los resultados disponibles a la fecha, consideramos como las mejores opciones en primera línea el uso de alectinib y lorlatinib . De estar disponible brigatinib podría ser una opción válida.

	Crizotinib Profile 1014	Alectinib ALEX	Brigatinib ALTA-1L	Ceritinib ASCEND-4	Lorlatinib CROWN
	vs. PQT	vs. crizotinib	vs. crizotinib	vs. PQT	vs. crizotinib
Inhibidor	ALK,ROS1,MET	ALK	ALK, ROS1	ALK	ALK
SLP	10.9 vs. 7m	34.8 vs. 10.9m	29.4 vs. 9.2	16.6 vs. 8.1	NA vs. 9.3 SL a 1 año: 17 vs. 39%
SG	NA vs. 47.5m	NA vs. 52.4m SG a 5 años: 62.5 vs. 45.5%	SG a 4 años: 66 vs. 60% (inmaduro no estadist. sig)	NA vs. 26.2m SG a 2 años: 70.6vs.58.2%	Inmaduros
TRO	74 vs. 45%	82.9 vs. 75%	74 vs. 62%	72.5vs. 26.7%	76 vs. 58%
SNC	TRO 77 vs. 28% SLP 9 vs. 4m SG a 18m 60 vs. 64%	TRO 81 vs. 50% SLP 25.4 vs. 7.4m SG HR 0.58 (0.34-1.0) <i>p=0.046</i>	TRO 83 vs. 33% SLP a 12m 67 vs. 21%	TRO 46 vs. 21% (72 vs. 26 en mtt medibles) SLP 10.7 vs. 6.7**	TRO 76 vs. 58%

5.4.1.4.2 SEGUNDA LINEA

CRIZOTINIB

En un estudio fase III evaluó crizotinib en pacientes con la translocación ALK, en segunda línea luego de la progresión a la QT basada en platinos vs. pemetrexed o docetaxel. La SLP fue de 7,7 meses vs. 3 meses (HR 0.49, IC 95% 0.37–0.64). Y la TR fue de 65% vs. 20% a favor del crizotinib, logrando respuestas rápidas y de larga duración (Shaw AT, N Engl J Med. 2013;368(25):2385).

CERITINIB

Tras progresión a crizotinib, ha sido evaluado ceritinib en el estudio fase III ASCEND-5 en el cual 231 pacientes que habían progresado tras crizotinib y poliquimioterapia fueron randomizados a recibir ceritinib 750mg/día o quimioterapia de segunda línea (docetaxel o pemetrexed monodroga). La SLP con ceritinib fue de 5.4 vs. 1.6 meses con quimioterapia (HR 0.49 IC 95% 0.36–0.67), la TRO 39,1 vs. 6,9% (Lancet Oncol. 2017 Jul;18(7):874–88).

ALECTINIB

También tras progresión a crizotinib, fue evaluado el alectinib, en un estudio fase III ALUR en el cual 107 pacientes que habían progresado tras crizotinib y poliquimioterapia fueron randomizados a recibir alectinib 600mg c/12h o quimioterapia de segunda línea (docetaxel o pemetrexed monodroga). La SLP con ceritinib fue de 7,1 vs. 1.6 meses con quimioterapia (HR 0.31 IC 95% 0.17–0.59), la TRO 37,5 vs. 2,9% (Ann Oncol. 2018 Jun 1;29(6):1409–1416)

5.4.5. ROL DE LA CIRUGÍA

De indicación infrecuente en el CPCNP metastásico. Puede indicarse en pacientes con metástasis en SNC o suprarrenales únicas con tumor primitivo resecable o previamente resecado.

5.4.6. Rol de la Radioterapia

Puede emplearse para la paliación de ciertos cuadros clínicos como por ejemplo: hemoptisis, síndrome mediastinal, atelectasia, compresión medular, metástasis óseas, metástasis SNC, entre otros.

6. CESACIÓN DEL TABAQUISMO

Debe procurarse en todo paciente independientemente del estadio. Adicionalmente, en el CPCNP tratado con RT +/- QT, existen estudios que sugieren que el abandono del consumo de tabaco

mejoraría la sobrevida de los pacientes tratados.

7. CONTROL Y SEGUIMIENTO

Para estadios precoces (I/II) luego de la cirugía, el objetivo del seguimiento es detectar enfermedad recurrente o segundos primitivos pulmonares de manera temprana y así poder brindar impacto en sobrevida y/o calidad de vida. Existen controversias entre las diferentes guías en cuanto al mejor esquema de seguimiento. Se sugiere considerar la realización de HC y EF completos en pacientes asintomáticos en quienes fueron tratados con intento curativo cada 3 meses durante los primeros 2 años y luego cada 6 meses hasta el quinto año. Luego del quinto año se recomienda continuar con controles anuales. No hay datos de estudios randomizados que avalen el valor de la TAC en seguimiento. Sin embargo, hay un aumento en la incidencia de segundos tumores primarios de pulmón (3 % anual), y la Rx o TAC de tórax anual o semestral puede ser útil para detectar estos tumores. Ningún otro estudio se recomienda en forma rutinaria; los mismos se solicitarán de acuerdo a la existencia de síntomas y signos.

Cualquier paciente que muestra síntomas después del tratamiento primario debe ser evaluado intensamente para detectar precozmente la falla local o a distancia, así como posibles segundos tumores primarios.

DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El objetivo fundamental de la estadificación previa al tratamiento es evaluar la extensión de la enfermedad para poder determinar el pronóstico y la planificación del tratamiento.

Diagnóstico cito/histológico

Previo al tratamiento, es IMPERATIVO la obtención de una muestra cito o histológica adecuada que permita el diagnóstico de cáncer de pulmón y de su variedad histológica, lo cual puede tener implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Las técnicas más frecuentes para la obtención de las muestras cito/histológicas son:

- Fibrobroncoscopía
- Punción transparietal bajo técnica de imagen (Ecografía, Tomografía Axial computada)
- Punción aspirativa con aguja fina de lesiones palpables (p. ej. adenomegalias supraclaviculares, nódulos subcutáneos)
- Citología del esputo
- Punción para obtención de líquidos en serosas (p. ej. toracocentesis, paracentesis, etc)
- Estudios endoscópicos (mediastinoscopía, toracoscopía, etc)
- Toracotomía, mediastinotomía

Clasificación patológica

Actualmente la clasificación histológica del cáncer de pulmón a células pequeñas es:

- carcinoma de células pequeñas
- carcinoma mixto de células pequeñas y grandes
- carcinoma combinado de células pequeñas (células pequeñas de cáncer de pulmón combinadas con componentes neoplásicos escamosos, glandulares o ambos).

ESTADIFICACION

Para la estadificación del CPCP no se emplea el sistema TNM. El sistema más usado es uno sencillo de 2 etapas desarrollado por el Grupo de Estudio del Cáncer de pulmón de la Administración de Veteranos de EE.UU.

Estadio limitado

Significa que el tumor está limitado al hemitórax de origen, el mediastino y los ganglios supraclaviculares homolaterales, es decir que pueda ser abarcado en un campo amplio de radioterapia.

No existe una definición universalmente aceptada de este término y los pacientes con derrame pleural homolateral al tumor y ganglios supraclaviculares contralaterales han sido incluidos en la etapa limitada y también excluidos de ella por diferentes autores.

Estadio extendido

Implica la existencia de enfermedad más allá de la limitada. Los pacientes con metástasis a distancia siempre son incluidos en la etapa extendida.

Valoración clínica y paraclínica con fines estadificadores

- Anamnesis y examen físico
- Rx Tx (F y P)
- Fibrobroncoscopía
- Funcional y Enzimograma Hepático con LDH
- Hemograma
- LDH: de valor pronóstico
- TAC de Tórax y Abdomen superior. Si no revela metástasis a distancia se realiza:
- Centellograma óseo. Si no revela metástasis a distancia se realiza:
- TAC cráneo. Si no revela metástasis a distancia se realiza:
- Mielograma +/- BMO
- PET-CT Scan: no hay evidencia aún de su beneficio en CBP oat cell.

En un paciente asintomático no se recomienda realizar nuevos estudios de estadificación una vez que se constata un CPCP extendido. Si una vez realizados todos los estudios no se encuentran metástasis, entonces se está definitivamente ante un tumor en etapa limitada.

En presencia de síntomas orientadores a metástasis deben realizarse los estudios pertinentes, independientemente que ya se haya realizado el diagnóstico de etapa extendida.

TRATAMIENTO

ENFERMEDAD LIMITADA

Cirugía

La única excepción a la no operabilidad de los pacientes con CPCP, serían aquellos que según la clasificación TNM correspondieran a un T1,N0,M0. Estos pacientes pueden ser candidatos a cirugía, previa estadificación invasiva con mediastinoscopia (la cual debe ser negativa). Este tratamiento debe seguirse en todos los casos de quimioterapia+/- radioterapia.

Quimioterapia-Radioterapia

En todos los demás pacientes, el tratamiento actual del CPCP en estadio limitado consiste en la combinación de quimioterapia en base a etopósido y sal de platino, junto con radioterapia torácica, la cual necesariamente debe iniciarse con los primeros ciclos de la quimioterapia.

Los posibles planes de quimioterapia son:

Cisplatino-Etopósido:

Cisplatino: 80 mg/m² i/v D 1

Etopósido: 100 mg/ m² i/v D 1-3

Cada 21 días

x 4-6 series

Carboplatino-Etopósido:

Carboplatino: AUC 5-6 i/v D 1

Etopósido: 100 mg/ m² i/v D 1-3

Cada 21-28 días

x 4-6 series

La quimioterapia sola (sin radioterapia) es una alternativa válida en pacientes con contraindicaciones para recibir radioterapia (p. ej. radioterapia previa, mala función pulmonar, etc.)

Otros esquemas posibles incluyen al VAC, el cual se asocia resultados similares que el Cisplatino-Etopósido, pero con una toxicidad considerablemente superior.

VAC:

Vincristina 1,4 mg/m² i/v D1 (máximo 2 mg)

Adriamicina 50 mg/m² i/v D1

Ciclofosfamida 750 mg/m² i/v D1

Cada 21 días

RT holocraneal profiláctica

Debe considerarse en pacientes tratados con quimioterapia +/- radioterapia y que alcanzan una

respuesta completa, pues existe una probabilidad del 60% de desarrollar metástasis encefálicas en los 2-3 años siguientes al tratamiento.

ENFERMEDAD EXTENDIDA

Inmunoterapia

ATEZOLIZUMAB

El estudio IMpower 133, fase III, donde se randomizaron 401 pacientes (con PS 0-1), 1:1, a recibir carboplatino AUC 5 D1-etopósido 100mg/m² D1-D3 c/21 días x 4 ciclos + placebo vs carboplatino AUC 5 D1-etopósido 100mg/m² D1-D3 c/21 días x 4 ciclos + atezolizumab 1200mg c/21 días, seguido de una fase de mantenimiento con placebo o atezolizumab respectivamente hasta progresión o intolerancia. Con una mediana de seguimiento de 13.9 meses, la SG fue de 12.3 vs 10.3 meses, a favor del grupo de atezolizumab (HR 0.70 IC95% 0.54-0.91 p=0.007). La SLP fue de 5.2 vs 4.3 meses (HR 0.77 IC95% 0.62-0.96 p=0.02) y la TRO 60.2 vs 64.4%. El tratamiento fue bien tolerado, los EA autoinmunes más frecuentes en el grupo de atezolizumab fueron el rush y el hipotiroidismo (*N Engl J Med. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229*)

DURVALUMAB

El estudio Caspian, también estudio fase III que evaluó el agregado de durvalumab +/- tremelimumab a la combinación de una sal de platino + etopósido. Se randomizaron 805 pacientes (con PS 0-1), 1:1:1 a recibir hasta 4 ciclos de carboplatino AUC 5-6 D1 o cisplatino 75-100mg/m² D1 + etopósido 100mg/m² D1-D3 (PE) + durvalumab 1500mg D1 +/- tremelimumab 75mg D1 c/21 días seguido de una fase de mantenimiento con durvalumab 1500mg c/28 días vs hasta 6 ciclos de PE +/- RT holocraneana profiláctica (a discreción del investigador). En un análisis interino, el brazo D + PE demostró un aumento en la SG vs PE (Lancet 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939). Se publicaron los resultados con un seguimiento de 25 meses la SG fue de 12.9 vs 10.5 meses a favor de la combinación D + PE vs PE (HR 0.71 IC95% 0.6-0.86 p=0.003), la TRO fue de 67.9 vs 58%. El beneficio en SG para la combinación D + T + PE no fue clínicamente significativo, 10.4 vs 10.5 meses (HR 0.81 IC95% 0.67-0.97). Respecto a la toxicidad, fue de 62% para los EA g3-4 en ambos brazos. Los EA que llevaron a la discontinuación fueron más frecuente en D + CE 21.4 vs 9.4%. (*ESMO Open . 2022 Apr;7(2):100408*).

Consideramos las opciones validas en este escenario son la combinación de atezolizumab o durvalumab + una sal de platino - etopósido. Dado que no se evidencio beneficio clínicamente significativo con el agregado de tremelimumab al durvalumab + sal platino - etopósido, no consideramos que esta opción sea válida.

PEMBROLIZUMAB

El estudio Keynote 604 evaluó el agregado de Pembrolizumab 200mg c/21 días x 35 ciclos a la combinación de una sal de platino (cisplatino o carboplatino) + etopósido x 4 ciclos. Esta combinación demostró un aumento en la SLP 4.8 vs 4.3 meses (HR 0.73 IC95% 0.60–0.88) y en la TRO 70.6 vs 61.8%, no logrando un aumento estadísticamente significativo en SG 10.8 vs 9.7 meses (HR 0.80 IC95% 0.68–0.98 $p=0.0164$ – valor p pre-especificado 0.0128 –) (*Lancet 2019 May 4;393(10183):1819–1830*) por lo cual no lo planteamos como un tratamiento válido en este escenario.

Dado que tanto la combinación de atezolizumab + carboplatino-etopósido y la combinación durvalumab + sal de platino-etopósido demostraron un aumento clínica y estadísticamente significativo en SG planteamos que ambas combinaciones representan opciones válidas a utilizar en primera línea CPCP extendido

Quimioterapia

Se emplean los mismos esquemas que se comentaron en la sección de enfermedad limitada.

No se ha definido claramente la duración óptima de la quimioterapia, pero no hay evidencia de un aumento de la sobrevida con más de 6 ciclos de QT.

Radioterapia

El agregado de radioterapia en pacientes con enfermedad diseminada no mejora la tasa de respuestas ni la sobrevida. Por lo tanto no existe indicación para la radioterapia torácica más allá de pacientes con enfermedad intratorácica progresiva luego de la quimioterapia, o la paliación de la enfermedad metastásica, especialmente metástasis cerebrales, epidurales y óseas.

Radioterapia holocraneana profiláctica

Puede considerarse en pacientes con un buen PS, que tuvieron una buena respuesta al tratamiento inicial con quimioterapia (respuesta completa o respuesta parcial mayor) +/- radioterapia, dado que existe una probabilidad del 60% de desarrollar metástasis encefálicas en los 2–3 años siguientes al tratamiento y la RT holocraneana profiláctica demostró disminuir la incidencia de metástasis encefálicas sintomáticas aunque su impacto en SG es incierto. Actualmente existen dos estudios fase III que evalúan su uso:

El primer estudio, publicado en el año 2007 randomizó 1:1 a 286 pacientes portadores de CBPCP estadio extendido que habían tenido una respuesta a la quimioterapia a recibir RT holocraneana profiláctica o control. El grupo de RT evidenció una disminución en el riesgo de metástasis encefálicas sintomáticas (objetivo primario del estudio) HR 0.27 IC95% 0.16–0.44, el riesgo acumulado al año de metástasis encefálicas fue de 14.6 vs 40.4% y también se observó un aumento en la SGm 6.7 vs 5.4 meses (luego de la randomización) HR 0.68 IC95% 0.52–0.88 $p=0.003$ y en la SG al año 27.1 vs 13.3% (*N Engl J Med 2007; 357:664–672*). Como críticas a este estudio se plantea la falta de

evaluación imagenológica encefálica previa a la randomización, la falta de reporte de los distintos regímenes de PQT administrados así como el porcentaje de respuestas completas con la PQT y las diferencias en los esquemas y dosis de RT holocraneana administradas (20–30 Gy , 5–12 fracciones).

Un segundo estudio publicado en 2017, exclusivo en población japonesa, randomizó 1:1 224 pacientes que habían presentado una respuesta al tratamiento inicial de quimioterapia y con ausencia de metástasis encefálicas por RNM, a recibir RT profiláctica holocraneana a dosis de 25 Gy en 10 fracciones vs el seguimiento con RNM de cráneo c/3 meses durante el primer año y luego a los 18 y 24 meses. El objetivo primario fue la SG, el estudio fue cerrado prematuramente por futilidad. La SG fue de 11.6 vs 13.7 meses (HR 1.27, IC95% 0.96–1.68) a favor del seguimiento con RNM, la tasa de metástasis encefálicas al año fue de 33 vs 59% (*Lancet Oncol* 2017 May; 18(5):663–67)

En ambos estudios el tratamiento fue bien tolerado y se logró disminuir la tasa de metástasis encefálicas, dado que no se logró demostrar un aumento en la SG vs el seguimiento trimestral con RNM + tratamiento precoz de las metástasis asintomáticas, planteamos que ambas opciones son alternativas válidas.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA

El pronóstico para el carcinoma de células pequeñas que ha progresado a pesar de la QT es muy malo independientemente de la etapa de la enfermedad. La supervivencia esperada es de 2 a 3 meses.

Recaída antes de 3 meses

En los pacientes que recaen antes de los 3 meses de culminado el tratamiento de primera línea, la monoquimioterapia tendría similares resultados que la poliquimioterapia, con menor toxicidad. Las tasas de respuesta esperadas son del orden del 10%. Las posibles drogas a emplear son:

Paclitaxel 175–250 mg/m² i/v D1

Docetaxel 75 mg/m² i/v D1

Ifosfamida 2.000 mg/m² D1–D5

Gemcitabine 1000 mg/m² D1, D8, D15

Recaída entre 3 y 6 meses

En los pacientes que recaen entre los 3 y 6 meses de culminado el tratamiento de primera línea, la monoquimioterapia con topotecan es el tratamiento de elección (1,5 mg/m² D1 a D5 cada 21 días). Las tasas de respuesta esperadas son del orden del 25%. Otros posibles esquemas de tratamiento son los mismos que en la sección anterior y el VAC (similar eficacia que el topotecán con mayor toxicidad).

Recaída después de los 6 meses

Los pacientes que han respondido en un principio y han recaído más de 6 meses del tratamiento inicial, son los que tienen más probabilidad de responder a la QT de segunda línea. En estos pacientes se puede emplear el mismo plan terapéutico que en la primera línea. Si el plan de primera línea utilizado es el VAC, debe iniciarse con platino-etopósido.

CESACION DEL TABAQUISMO

Debe procurarse en todo paciente, tanto previo, durante como luego del tratamiento. Adicionalmente, en el CPCP, existen estudios que sugieren que el abandono del hábito tabáquico mejoraría la sobrevida de los pacientes tratados.

CONTROL Y SEGUIMIENTO

Una vez finalizado el tratamiento, se realizarán controles clínicos cada 3 meses durante el primer año, y posteriormente cada 4–6 meses los años siguientes. Luego de los 5 años se recomienda control clínico anual. Adicionalmente se sugiere realizar valoración imagenológica del tórax cada 6–12 meses. Ningún otro estudio se recomienda en forma rutinaria; los mismos se solicitarán de acuerdo a la existencia de síntomas y signos.

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma es una neoplasia poco habitual desarrollada a partir de superficies mesoteliales como la pleura, peritoneo, túnica vaginalis o pericardio. Esta pauta estará dedicada al Mesotelioma Pleural, el origen más frecuente (aproximadamente un 80%).

Según datos del Registro Nacional de Cáncer de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer en Uruguay se registraron, para el período 2011–2015, 48 casos nuevos de Mesotelioma, 34 en varones y 14 en mujeres. En el mismo período se describieron 4 muertes asociadas a estos tumores.

La incidencia es de 5 a 8 veces mayor en hombres que en mujeres, con una edad media de presentación a los 60 años. La etiología más frecuente de mesotelioma pleural es la exposición inhalatoria a asbestos, asociada en aproximadamente 70% de los casos. En menor medida, la radioterapia de campos supra diafragmáticos para el tratamiento de LH y LNH también se ha asociado con un riesgo aumentado del desarrollo de mesotelioma.

En general suele presentarse en estadios avanzados y los pacientes tienen un pronóstico pobre, con medianas de SG del orden de 9 a 17 meses (*Vogelzang NJ, J Clin Oncol. 2003;21(14):2636*).

Existen distintos subtipos histológicos que confieren valor pronóstico, se clasifican en: Epitelial (50%) de mejor pronóstico, Mixto o Bifásico (34%) y Sarcomatoide (16%) de peor pronóstico (*Tsao AS. Et al, J ClinOncol 2009; 27:2081–2090*).

DIAGNÓSTICO

Clínicamente los pacientes pueden presentar síntomas respiratorios inespecíficos de instalación gradual, dolor torácico, disnea, tos, disfonía.

- Tomografía de tórax y abdomen superior con contraste: estudio inicial ante la sospecha de MPM en paciente con derrame pleural recidivante o engrosamiento pleural. Estadificación local y a distancia.
- Toracocentesis con estudio citológico de la muestra.
- Toracoscopia video–asistida (VATs) con biopsia pleural: Es muy valiosa para estimar la extensión de la enfermedad en relación al diafragma, pericardio, pared torácica y ganglios regionales. Presenta una sensibilidad aproximada del 98% para el diagnóstico.

- Drenaje pleural o pleurodesis: el drenaje se prefiere en pacientes potencialmente operables, mientras que en pacientes inoperables se realiza tanto drenaje pleural como pleurodesis con talco.
- PET-CT con FDG: debe solicitarse en pacientes potencialmente quirúrgicos para completar la estadificación. Mayor sensibilidad que la TC para la estadificación ganglionar mediastinal. Tener en cuenta la pleurodesis con talco causa falsos positivos.
- Mediastinoscopía o Ecografía Endobronquial (EBUS) con aspiración con aguja fina (FNA): debe solicitarse en pacientes potencialmente quirúrgicos para completar la estadificación.
- Resonancia magnética de tórax: puede sugerirse si quedan dudas sobre el compromiso de la pared torácica, columna, diafragma o compromiso vascular.

ESTADIFICACIÓN:

La estadificación se basa en el sistema TNM, 8ª edición de la AJCC.

TRATAMIENTO:

TRATAMIENTO MULTIMODAL

El tratamiento multidisciplinario estará basado en la valoración de la extensión de la enfermedad, valoración cardiológica y respiratoria, así como de otras posibles comorbilidades del paciente y el deseo del mismo en la realización de un tratamiento agresivo.

La poliquimioterapia basada en pemetrexed + una sal de platino, es el pilar del tratamiento del mesotelioma pleural.

CIRUGÍA

Aproximadamente un 20% de los pacientes podrá ser candidato a una cirugía con resección macroscópicamente completa, en el contexto de un tratamiento multimodal. Sin embargo, es incierto el valor que le agrega la cirugía en términos de supervivencia al enfoque multimodal ya que no ha sido establecido estudios prospectivos randomizados.

Serían candidatos a cirugía aquellos pacientes que tengan enfermedad resecable limitada a un hemitórax y no presenten comorbilidades que contraindiquen la misma. Dado la morbilidad de la misma solo se reserva para aquellos pacientes en los que espera lograr una resección macroscópicamente completa (RMC) sin importar el tipo de resección que requiera:

- Neumonectomía extra pleural: Se trata de la resección en bloque de la pleura parietal, visceral, pulmón ipsilateral, pericardio y diafragma. En caso de no existir compromiso de pericardio y diafragma la resección de los mismos puede evitarse.
- Pleurectomía/Decorticación extendida: Resección de la pleura visceral y parietal con el fin de resecar todo el tumor visible, pericardio y diafragma.
- Pleurectomía/Decorticación: Sin resección de pericardio ni diafragma.

La elección del procedimiento quirúrgico a realizar NEP o PD será en función de la experiencia del cirujano que la llevara a cabo y de la posibilidad de alcanzar una RMC con cada uno de los enfoques. No existen estudios randomizados que comparen estas dos opciones, análisis retrospectivos sugieren que ambas opciones tendrían resultados similares (*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jul;148(1):30–5, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(3):620)

Cirugía con criterio paliativo:

- Pleurectomía parietal: Se plantea cuando no es posible una RMC (R0 o R1), se reseca la pleura parietal y/o visceral con fin diagnóstico o paliativo pero dejando remanente tumoral visible.

La cirugía sola está relacionada con alta incidencia de recaída local y sistémica. Si bien no hay estudios Fase III que evalúen el uso de la neoadyuvancia o adyuvancia, las mismas suelen emplearse en conjunto con la cirugía, sobre todo el tratamiento de inducción (*Ann Thorac Surg.* 2014;98(5):1748).

RADIOTERAPIA:

El uso de radioterapia con intención curativa ha sido limitado debido a la dificultad de irradiar campos mayores a dosis radicales (>60 Gy) sin exceder la tolerancia de los tejidos normales adyacentes, especialmente el pulmón homolateral y el corazón. Se debe tener precaución con respecto a la exposición del pulmón contralateral, especialmente cuando se utiliza IMRT, debido al riesgo fatal por neumonitis que no es despreciable. (*Baldini EH.SeminThoracCardiovasc Surg.*2009 Summer;21(2):159–63; *Rice DC,Ann Thorac Surg.*2007 Nov;84(5):1685–92; *discussion* 1692–3; *Rice DC,Int J RadiatOncolBiol Phys.*2007 Oct 1;69(2):350–7.).

El papel exacto de la radioterapia en un enfoque multimodal continúa en investigación. No obstante, en un intento de mejorar el control local después de NEP, se ha demostrado viable entregar dosis de radioterapia >45 Gy con RT conformacional 3D (3D-CRT) y de intensidad modulada (IMRT). El paciente debe presentar buen PS y función respiratoria previo al tratamiento. En un estudio fase II la RT a dosis de 54 Gy luego de NE puede disminuir la tasa de recurrencia local (*Yajnik S,Int J RadiatOncolBiolPhys.*2003 Aug 1;56(5):1319–26. *Rusch VW,J ThoracCardiovascSurg.*2001Oct;122(4):788–95).

El estudio randomizado fase III SMART comparó RT profiláctica inmediata posterior a un procedimiento invasivo en la pared torácica vs. RT diferida frente a la presencia de recaída sobre la misma. El mismo reportó que la RT profiláctica luego de intervenciones pleurales de gran magnitud no reduce la incidencia de metástasis sobre el trayecto de instrumentación en la pared torácica, y no confiere beneficios en términos de control sintomático (especialmente dolor), uso de analgesia, supervivencia global, ni calidad de vida como se creía previamente. Un 8,8% de los pacientes desarrollaron recaídas sobre el trayecto en el brazo de RT profiláctica vs. 16% en el de RT diferida,

pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (OR 0.51 [0,19–1,32] P= 0,14). De estas, un 2% vs. 6% en cada grupo de estudio fueron recaídas dolorosas de la pared (OR 0.32 [0,03–1.84] P=0.17). La mediana de SG tampoco fue estadísticamente significativa, 357 vs. 365 días para cada brazo respectivamente, (HR 1.00 [95% IC 0.68–1.46] P=0.98). (Amelia O Clive, et al *Lancet Oncol* 2016; 17:1094–1104).

Otro ensayo randomizado fase III publicado en 2019 que comparó RT profiláctica en los primeros 42 días post procedimiento invasivo de la pared torácica vs. no realizar radioterapia profiláctica, mostró resultados similares. En este estudio se observó recaída sobre la pared torácica en un 3,2% vs. 5,3 % y 8,1% vs. 10.1 % de los pacientes para el brazo de RT profiláctica y no RT respectivamente a los 6 y 12 meses. Estas diferencias no lograron la significancia estadística (OR 0,60 [0,17–1,86] P=0,44 y OR 0,79 [0,36–1,69] P=0,59). Tampoco lo logró la incidencia acumulada de recaída sobre la pared con un HR 0,57 [0,31–1,03] P=0,06). Asimismo, el tratamiento con RT no disminuyó la percepción de dolor por los pacientes al momento de la recaída (7 vs. 11 pacientes). Por ello, según este estudio no se apoya el uso rutinario de radioterapia profiláctica luego de un procedimiento diagnóstico o terapéutico sobre la pared torácica en pacientes con Mesotelioma Pleural (N Bayman, et al, *J Clin Oncol* 2019).

La radioterapia también es utilizada como tratamiento paliativo. Se utiliza comúnmente para paliar el dolor en pacientes con MPM avanzado, se logra calmar el dolor torácico con dosis entre 20 y 40 Gy. (Boutin C, *Chest*. 1995 Sep; 108(3):754–8; 37 de Graaf-Strukowska L, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Feb 1; 43(3):511–6)

TRATAMIENTO SISTEMICO

El tratamiento sistémico tiene las siguientes indicaciones: pacientes con mesotelioma pleural maligno E IIIB y E IV sin importar el subtipo histológico, con PS 0–2. Y en los estadios I a IIIA cuando el paciente sea médicamente inoperable, o se niegue a la cirugía.

PRIMERA LINEA

– QUIMIOTERAPIA

En el año 2003 se publicó un estudio Fase III, con 456 pacientes, sin tratamiento sistémico previo, no candidatos a cirugía curativa, que fueron aleatorizados a recibir cisplatino monoquimioterapia vs. cisplatino + pemetrexed (ambos cada 21 días).

Los resultados mostraron un beneficio en SG a favor de la combinación, con 12.1 vs. 9.3 meses (HR 0.77 IC no reportado, $p=0.020$). La SLP fue de 5.7 vs. 6.9 meses, la tasa de respuesta para el tratamiento combinado fue de 41,3 % vs. 16.7% para el cisplatino monodroga (*J Clin Oncol*. 2003; 21(14):2636).

Este estudio respalda el uso de cisplatino–pemetrexed como primera línea en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno.

– QUIMIOTERAPIA + ANTIANGIOGÉNICO

En el año 2015 se publicaron los resultados del estudio MAPS, estudio fase III, randomizado, controlado, abierto, que incluyó un total de 448 pacientes de 73 centros de Francia, sin tratamiento previo de quimioterapia, con PS 0–2, sin comorbilidades cardiovasculares importantes, ni candidatos a cirugía curativa. Los pacientes fueron aleatorizados 1 a 1, a recibir el plan estandar de cisplatino–pemetrexed cada 21 días vs. cisplatino– pemetrexed + bevacizumab, hasta por 6 ciclos o progresión de la enfermedad. El objetivo primario del estudio fue la SG, que tuvo como resultado una mejora estadísticamente significativa en el grupo que adicionó bevacizumab al cisplatino–pemetrexed con una mediana de 18.8 vs. 16.1 meses (HR 0,77 [0,62–0,95]; $p=0.0167$). La SLP fue de 9.2 vs. 7.3 meses (HR 0.61 IC95% 0.62–0.95). En cuanto a la toxicidad, un 71% de los pacientes del grupo con bevacizumab presentaron efectos adversos grado 3 o 4 vs. un 62% en el grupo sin bevacizumab. Destacan los efectos adversos vinculados al bevacizumab la hipertensión grado 3 (23% vs. 0%) y los eventos trombóticos (6% vs. 1%) (*Lancet. 2016;387(10026):1405*).

Por lo tanto el plan de cisplatino–pemetrexed + bevacizumab es una opción válida para ser utilizado en primera línea, en pacientes seleccionados (ausencia de HTA no controlada, ETV, cirugía planificada o riesgo de perforación visceral).

Sustitución del cisplatino por carboplatino:

La eficacia del carboplatino en asociación con pemetrexed fue evaluada en un estudio de acceso expandido que comparó el uso de pemetrexed asociado a cisplatino o carboplatino. 1704 pacientes se randomizaron a recibir CDDP pemetrexed vs. carboplatino pemetrexed, la TR fue de 26.3 vs. 27% respectivamente, sin diferencia en SG al año 63.1 vs. 64% ni en SLP 7 vs. 6.9 meses. El EA G3–4 hematológico más frecuente fue la neutropenia 23.9 vs. 36.1% (*J Thorac Oncol. 2008;3(7):756*)

– INMUNOTERAPIA:

La combinación de nivolumab (ac monoclonal anti PD1) e ipilimumab (Ac monoclonal anti–CTLA4) fue evaluada en el estudio fase III CheckMate 743, randomizado, internacional, multicéntrico donde se randomizaron 1:1 605 pacientes con mesotelioma pleural irresecable, de cualquier histología, a recibir: nivolumab 3mg/kg iv cada 2 semanas + ipilimumab 1mg/kg iv cada 6 semanas por 2 años, ó la combinación de una sal de platino (cisplatino 75mg/m² o carboplatino AUC 5) + pemetrexed 500mg/m² iv cada 3 semanas por 6 ciclos. El objetivo primario del estudio era la SG, con un seguimiento de 29 meses, la misma fue de 18.1 vs. 14.1 meses a favor de la combinación de inmunoterapia y la SG a los 24 meses fue de 41 vs. 27 % (HR 0.75 IC95% 0.62–0.91). El crossover no estaba permitido, recibieron tratamiento posteriores el 47.9% de los pacientes del grupo de inmunoterapia (43,2% recibió QT) y 45% del grupo de QT (20% inmunoterapia, 31% QT).

SEGUNDA LÍNEA:

INMUNOTERAPIA

El estudio CONFIRM evaluó el uso de nivolumab en mesotelioma pleural (95% de la población) recurrente, en pacientes que habían progresado a 1 o más líneas de tratamiento en base a platinos. Se randomizaron 332 pacientes, independientemente del nivel de expresión de PDL, 2:1 a recibir nivolumab 240 mg cada 15 días iv máximo x 12 meses, hasta progresión o intolerancia vs. placebo. El 88% de los pacientes eran de histología Epiteliode. Respecto a las líneas de tratamiento previas, 29% habían recibido una primera línea, un 56% dos líneas previas y el resto 3 líneas o más. Los objetivos primarios eran la SG y la SLP. Con una mediana de seguimiento de 11.6 meses se publicó un análisis primario, la SGm fue de 10.2 vs. 6.9 meses (HR 0.69 IC95% 0.52–0.91) La SLP 3 vs. 1.8 meses (HR 0.67 IC95% 0.53–0.85). El nivel de expresión de PDL 1 no impresionó ser predictivo de respuesta (Lancet Oncol 2021; 22: 1530–40)

Basados en estos resultados, nivolumab es una opción en pacientes que progresaron a al menos una línea de tratamiento basada en platinos

QUIMIOTERAPIA

No existe clara evidencia para recomendar un tratamiento de segunda línea, ya que ningún estudio ha demostrado aumentar la sobrevida tras progresión a una primera línea con sales de platino.

El Pemetrexed puede ser utilizado, si no se utilizó en primera línea. Un estudio fase III, aleatorizado, en el año 2008, reunió 243 pacientes con MPM que recibieron previamente una línea de QT y progresaron. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir pemetrexed + el mejor tratamiento de soporte vs. mejor tratamiento de soporte. La mediana de sobrevida global no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos brazos, con 8.4 meses para el grupo con pemetrexed vs. 9.7 meses (HR: 0.95 IC95% 0.71–1.27) para el grupo de mejor tratamiento de soporte exclusivo (Clin Oncol. 2008;26(10):1698).

Si la progresión se produce luego de los 6 meses de finalizado el tratamiento con cisplatino-pemetrexed, se puede reintroducir esta línea de tratamiento.

En cambio si la progresión sucede dentro los primeros 6 meses:

- Drogas como vinorelbine y gemcitabine o adriamicina liposomal son una opción válida, las mismas han mostrado actividad en estudios fase II, sin embargo la evidencia proviene de la actividad de estos fármacos previo a la introducción del pemetrexed en primera línea (Cancer. 1999;85(12):2577, Cancer Invest. 2002;20(5–6):69, J Clin Oncol. 2000;18(23):3912.).
- Tras la progresión a platinos + pemetrexed se evaluó el uso de vinorelbine monodroga en un estudio fase II, 63 pacientes recibieron vinorelbine 30mg/m² x 6 semanas, la TR fue de 16% y la Sg fue de 9.6 meses (Lung Cancer 63 (2009 94–97)). También se evaluó la combinación vinorelbine + gemcitabine en dos estudios prospectivos: gemcitabine 1000 mg/m(2) + vinorelbine 25 mg/m(2) D1 y 8 cada 21 días x 6 ciclos. Se observó una respuesta parcial en 3 pacientes y 10 tuvieron una enfermedad estable, el tiempo a la progresión fue de 2.8 meses y la SG 10.9 meses (Int J Clin Oncol. 2014 Aug;19(4):601–6,) y de 6 meses y 11.2 meses respectivamente (Cancer. 2008 Apr 1;112(7):1555–61).

PLANES:

1ª LINEA:

- PEMETREXED 500 mg/m² + CISPLATINO 75 mg/m² DÍA 1 , I/V CADA 21 DÍAS.
- PEMETREXED 500 mg/m² + CISPLATINO 75 mg/m² + BEVACIZUMAB 15 mg/kg CADA 21 DÍAS.
- NIVOLUMAB 3mg/kg iv cada 2 semanas + IPILIMUMAB 1mg/kg iv cada 6 semanas x 2 años

Pacientes que reciben Pemetrexed:

- Vitamina B12 1000 mch IM cada 9 semanas, comenzando 1 semana antes.
- Ácido fólico 0.4mg (0.35 –1mg) v/o diario, comenzando 1 semana antes hasta 21 días post último ciclo de QT.
- Dexametasona 4 mg V/O dos veces al día por 3 días, comenzando un día previo.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de la esfera otorrinolaringológica (ORL) constituyen un grupo heterogéneo y complejo de entidades. Ocupan el sexto lugar en incidencia y mortalidad en el hombre siendo menos frecuente en la mujer. Su importancia radica en la incapacidad y morbilidad que producen y la presencia de factores de riesgo prevenibles como son el tabaquismo, alcoholismo y la infección por el virus del papiloma humano (HPV).

El encare de estos pacientes requerirá un abordaje interdisciplinario integrado por otorrinolaringólogo, oncólogo médico y radioterapeuta, nutricionista, fonoaudiólogo, odontólogo, asistente social y especialista en salud mental Siempre que sea posible el abordaje de este tipo de tumores debe darse en el contexto de una unidad multidisciplinaria.

Los cánceres de cabeza y cuello (CCC) se desarrollan en diferentes sitios que podemos dividir en 5 sitios anatómicos:

- Cavidad Oral, que incluye los labios, la mucosa bucal, lengua anterior, piso de boca, paladar duro, trigono retro molar y encía.
- Faringe, dividida en orofaringe, nasofaringe e hipofaringe. Los tumores de nasofaringe se discuten por separado dado que presentan características clínicas, patológicas y terapéuticas diferentes.
 - La orofaringe incluye amígdala, base de lengua, paladar blando, pared posterior de la faringe.
 - La hipofaringe incluye el seno piriforme, la cara posterior de la faringe, la ínfimo posterior y las paredes inferolaterales.
- Laringe, está distribuida por regiones glotis (60–65 %), supra glotis (30–35 %) y subglotis (5 %); teniendo a su vez cada topografía diferentes características clínico–biológicas que determinan un tratamiento y pronóstico particular.
- Cavidad nasal y senos paranasales, que incluyen los senos maxilares, etmoidales, esfenoides y frontales.
- Glándulas salivales mayores

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de tumor primario:

- Anamnesis y examen físico (ORL)
- Nasofibrolaringoscopia.

- Panendoscopia. En pacientes con tumores de hipofaringe y en casos seleccionados de cáncer de laringe (sobre todo si la biopsia se llevará a cabo con anestesia general). No es obligatoria en todos los casos ya que los tumores de esófago concomitantes se dan en menos de 4% de los casos.
- Biopsia.
- TC de cuello para valorar compromiso locorregional.
- RMN en casos seleccionados (proporciona una definición superior en el compromiso de cartílago y de base de cráneo).
- Estudios de valoración general.

Diagnóstico de extensión a distancia:

TC Tx para evaluar diseminación pulmonar y/o ganglionar.

PET-TC en caso de dudas en la imagen por TC.

Otros estudios según sospecha clínica de diseminación.

La evaluación odontológica se recomienda previo al inicio del tratamiento con el fin de erradicar todo posible foco infeccioso que pueda en la evolución aumentar el porcentaje de complicaciones infecciosas por el tratamiento.

ESTADIFICACIÓN (AJCC 2017): específica para cada topografía.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS LIMITADOS, I Y II

Tanto la cirugía como la radioterapia pueden curar un alto porcentaje de pacientes en estos estadios, no habiéndose comparado ambos ttos entre si en ensayos randomizados. La sobrevida libre de enfermedad específica a 5 años, con ambos enfoques, es cercana al 90% para el EI y 80% en el EII, según estudios observaciones retrospectivos.

Cirugía

La cirugía es uno de los tratamientos de elección para los pacientes con cáncer de la esfera otorrinolaringológica en estadio I y II, la magnitud de esta estará determinada por la extensión y topografía del tumor en el órgano.

Especial importancia tiene la preservación del órgano con cirugías conservadoras.

Las técnicas quirúrgicas que preservan el órgano para tratar a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello deben ser realizadas solo ante la seguridad de que se obtendrán márgenes libres de tumor, e incluyen:

- En caso de laringe: Laringectomía parcial abierta
- Microcirugía laser (de dióxido de carbono), transoral o endoscópica

-Cirugía robótica transoral, ~~experiencia preliminar~~ la evidencia sugiere que es comparable a otras técnicas en eficacia, con menor morbilidad.

La cirugía conservadora debe tener como objetivo márgenes libres, el concepto de margen estrecho seguido de RT post-operatoria no es satisfactorio dado que la suma de ambos tratamientos puede afectar la funcionalidad del órgano.

Radioterapia

Representa una opción terapéutica para pacientes con estadios I y II al igual que la cirugía.

No existen estudios randomizados que comparen cirugía vs. radioterapia, teniendo ambos tratamientos cifras de control local y sobrevida comparables.

TRATAMIENTO DEL ESTADIO III-IVA. TUMORES RESECABLES.

Tratamiento quirúrgico:

1-Cirugía conservadora del órgano: Solo un pequeño porcentaje de estos es posible de cirugía conservadora del órgano.

2- Cirugía radical:

En caso de tumores de laringe laringectomía total (LT), más vaciamiento ganglionar de cuello, siempre que el paciente sea operable, seguido de tratamiento adyuvante para aquellos que presenten factores de riesgo de recaída. Los pacientes con la destrucción de ambas cuerdas vocales en los que no se puede recuperar la voz o existe un riesgo de aspiración luego de la cirugía pueden tener un mejor pronóstico funcional con una laringectomía total.

Considerar laringectomía total (paciente anciano y frágil, así como los pacientes con mal cumplimiento o el estado funcional comprometido y los que tienen el apoyo psicosocial pobre, de todos modos, muchos requerirán RT y QT post- operatoria por lo que este echo debe ser contemplado), ya que los enfoques de Radio quimioterapia y la quimioterapia de inducción requieren que el paciente sea capaz de soportar el curso prolongado de tratamiento y las toxicidades asociadas.

En el resto de los órganos es muy importante que puedan lograrse márgenes libres adecuados, y solo de esa manera proceder con el tratamiento quirúrgico.

Tratamientos de preservación del órgano.

El intento de preservación del órgano es una opción terapéutica válida para aquellos pacientes que presenten tumores E III-IVA curable con tratamiento quirúrgico, pero que, por algún motivo, el mismo desea evitarse.

Indicaciones:

- En caso de laringe: cuando la LT es la única opción terapéutica quirúrgica.
- Cuando el resultado funcional luego de una cirugía conservadora se considera insatisfactorio.
- Cuando la experiencia en el medio con la cirugía conservadora es escasa.

– En caso de laringe: es deseable que no exista compromiso del cartílago ni de partes blandas. En tumores estos tumores, sobre todo si la función del órgano esta perjudicada desde el diagnóstico, la preservación del órgano puede discutirse (J Clin Oncol. 2018;36(11):1143. Epub 2017 Nov 27).

El tratamiento conservador de laringe fue establecido por el estudio del grupo de Veteranos en donde se randomizaron 332 pacientes estadio III o IV de laringe a recibir tratamiento hasta el momento estándar con Laringectomía total más RT vs Inducción de tres ciclos con CDDP– 5FU seguidos por RT definitiva. Con una mediana de seguimiento de 33 meses, la tasa de supervivencia a dos años fue igual en ambos grupos de tratamiento (68 %), y la laringe fue preservada con éxito en un 64 % de los pacientes tratados con quimioterapia de inducción (New Engl J Med 324: 1685, 1991), otros estudios sostienen la conducta conservadora en hipofaringe (J Natl Cancer Inst. 1996;88(13):890.) y orofaringe (Lancet Oncol. 2019;20(10):1349. Epub 2019 Aug 12). En tumores de cavidad oral la evidencia es menor, y algunos reportes retrospectivos recomiendan de preferencia la cirugía, a menos que el tumor sea irresecable.

La RT-QT concurrente es considerada el tratamiento estándar en aquellos casos en que se desea conservar el órgano. A partir de un estudio randomizado publicado en el año 2003 (RTOG 91–11, Forastiere et al. N Engl J Med 2003;349:2091–8) la RT-QT con Cisplatino concurrente 100mg/m² c/21 días pasó a ser el tratamiento estándar en busca de la preservación del órgano en cáncer de laringe. Ha demostrado mayor porcentaje de preservación del órgano (88% a los 2 años con RT-QT concurrente vs 75 % inducción de QT seguida de RT o 70 % con la RT sola) y mayor control locorregional, que la RT exclusiva o la Poliquimioterapia seguida de RT. Este beneficio se mantiene a 5 años. No existen diferencias significativas en la SVG entre los 3 brazos del estudio. CDDP100g/m² D1, D22, D43 de la RT. La dosis de RT es de 70 Gy.

Tratamiento Adyuvante.

El tratamiento adyuvante está indicado en aquellos pacientes en los cuales se optó por el tratamiento quirúrgico y que presenten factores de riesgo de recaída. La recaída locorregional de estos tumores luego del tratamiento quirúrgico es aproximadamente de un 30%, existiendo factores de riesgo de recaída claramente identificados:

- Factores de riesgo patológicos: Extensión extracapsular, Invasión perineural, Angio–linfoinvasión, compromiso ganglionar, ganglios con evasión capsular y márgenes positivos
- Factores de riesgo clínicos. T (T3 y T4), N +

Los factores que se asocian con un pronóstico más adverso son los márgenes positivos y el compromiso ganglionar. Los ensayos clínicos han demostrado que la quimio radioterapia concurrente adyuvante es más beneficiosa que la RT para controlar la enfermedad locorregional y mejorar la SVLE en pacientes con alto riesgo de enfermedad recurrente. Por lo tanto, se recomienda la QT/RT en los pacientes con mayor riesgo (es decir, aquellos con márgenes quirúrgicos positivos y extensión extracapsular). Para el resto de los pacientes de alto riesgo suele recomendarse solo RT adyuvante.

El tratamiento adyuvante con RT-QT comparado con RT exclusiva mostró beneficios en sobrevida libre de recaída local y a distancia en dos grandes trabajos publicados en el 2004 en NEJM, uno de la EORTC y otro de RTOG (N Engl J Med. 2004;350(19):1937, N Engl J Med. 2004;350(19):1945). Se realizó posteriormente un análisis conjunto de datos agrupados de estos ensayos (incluidos criterios

de selección, factores de riesgo clínicos y patológicos y resultados del tratamiento), y la extensión extracapsular y los márgenes quirúrgicos involucrados microscópicamente fueron los únicos factores de riesgo en los que el impacto de la quimio radioterapia concurrente posoperatoria fue significativo.

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS III y IV IRRESECABLES.

La modalidad de tratamiento oncoespecífico estándar en pacientes irresecables es la radioterapia combinada con quimioterapia.

El tratamiento combinado es superior a la radioterapia como modalidad única habiéndose demostrado el beneficio en sobrevida global en el Metaanálisis MACH-NC, 2000 y posteriormente corroborado en sus actualizaciones del año 2004, 2009 y 2011 donde se constata un beneficio absoluto en sobrevida de 6,5% a 5 años.

La superioridad de la radioquimioterapia es independiente de la modalidad de radioterapia utilizada.

Radioquimioterapia concurrente (RT-QT)

La asociación de cisplatino con radioterapia ha demostrado ser superior comparada con esquemas sin cisplatino. (Radiotherapy and Oncology 100 (2011) 33-40)

El papel de la quimioterapia concurrente se confirma en la actualización de 2011 del Metaanálisis del (MACH-NC) Collaborative Group (Radiotherapy and Oncology 100 (2011) 33-40), que llevó a cabo un análisis exhaustivo por sitio tumoral. Se observó que hay beneficio en sobrevida global para la adición de quimioterapia a la terapia locorregional ([HR] 0,87, IC 95%: 0,80 a 0,96). Por otra parte, este beneficio con la quimio radioterapia concomitante (HR 0,80, IC del 95% .71 a .90) fue significativamente mayor que con la quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia adyuvante, aunque este análisis no examinó esquemas que incluyeron taxanos.

En base a estos resultados, la quimio radioterapia concomitante se recomienda para pacientes con un buen estado general con tumores localmente avanzados (estadio III y cuidadosamente seleccionados en estadio IV), con un régimen de quimioterapia basada en platino, como cisplatino.

Esquema de Quimioterapia para la concurrencia:

El régimen de QT que cuenta con mayor evidencia es el cisplatino 100mg/m² cada 3 semanas concurrente con RT (Dosis de RT 66-70 Gy). Dado la toxicidad del esquema combinado se prefiere su utilización en pacientes con un buen estado general, buen performance status y sin comorbilidades que limiten la realización del tratamiento.

La administración de esquemas semanales de cisplatino con el objetivo de limitar la toxicidad del tratamiento es una alternativa al régimen de cisplatino cada 3 semanas.

Contamos con un estudio fase III randomizado de no inferioridad con 300 pacientes de la India con tumores de la esfera otorrinolaringológica, candidatos a tratamiento pretendidamente curativo (adyuvancia o tratamiento radical). Cabe destacar que el 90% de los pacientes presentaban tumores resecados que recibieron adyuvancia, con PS 0-1, con mediana de edad de 44 años. Se randomizaron a RT con CDDP 100 mg/m² cada 21 días vs CDDP 30 mg/m² semanal. El EP primario fue la tasa de control locorregional, siendo EP secundarios la SLP, SVG y toxicidad. La tasa de control locorregional

a 2 años fue de 73,1% con CDDP cada 21 días vs 58,5% en el CDDP semanal (p. 0,014, HR 1,76 1,1–2,79). La diferencia absoluta en las tasas de recurrencia locorregional fue del 14,6%, no cumpliéndose la no inferioridad. La SVG y la SLP no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (J Clin Oncol 36:1064–1072).

En ASCO 2020 (pendiente publicación, J Clin Oncol. 2020;38:155) se presentó un ensayo fase II/III aleatorizado multicéntrico de no inferioridad que evaluó tratamiento adyuvante con CDDP cada 21 días (100 mg/m²) vs CDDP semanal (40mg/m²) en pacientes estadio patológico III–IV. Se reclutaron 261 pacientes. La mediana de edad de esta población fue de 60 años. Con una mediana de seguimiento de 2,2 años la tasa SVG a 3 años fue de 59,1% en el Grupo de CDDP cada 21 días y del 71,6% en el grupo de CDDP semanal, con un HR de 0,69 (IC 99,1% 0,374–1,273, p para no inferioridad = 0,00272 <0,00433). La tasa de SLR a 3 años fue del 53,0% vs 64,5%, HR de 0,71 (IC del 95%, 0,48–1,06). La tolerancia fue mejor en el grupo de CDDP semanal. La dosis media total de CDDP fue de 280 mg/m² vs 239 mg /m².

En caso del tratamiento con criterio radical no contamos con ensayos clínicos randomizados. Los estudios retrospectivos sugieren una eficacia similar y un perfil de toxicidad mejor para el esquema semanal. Sin embargo, la interpretación de estas comparaciones indirectas está limitada por las diferencias en las poblaciones de pacientes, con un mayor porcentaje de pacientes mayores y menos aptos que reciben el esquema semanal.

Existen reportes que sostienen que más que el esquema de dosis, lo más importante es la dosis acumulada de CDDP, siendo beneficioso que se alcancen dosis mayores a 200mg/m² (Eur J Cancer. 2019;118:112. Epub 2019 Jul 19).

Conclusiones:

Los dos esquemas (100mg/m² cada 21 días y semanal con dosis de 40mg/m²) son opciones adecuadas. La radio sensibilización se lograría con ambos enfoques.

En caso de adyuvancia, dado los ensayos analizados, creemos que es preferible el esquema semanal.

En los casos en los que el tratamiento tiene criterio radical, en vistas a lo analizado, recomendamos el esquema clásico cada 21 días dado que se alcanzaría mejor control locorregional. El uso de cisplatino 100mg/m² cada 21 días debe limitarse a pacientes con un excelente estado funcional (PS 0 o 1), comorbilidades mínimas, idealmente menores a 60 años.

Para los pacientes con insuficiencia renal o son inelegibles para el uso de cisplatino otra opción a considerar es el Carboplatino concurrente a la RT, aunque la evidencia es limitada.

La administración de RT–Cetuximab (Ac anti EGFR) concurrente se ha evaluado como alternativa, con resultados negativos por lo que no lo recomendamos. Un estudio que evalúa la concurrencia con Cetuximab en pacientes HPV positivos mostró que los pacientes tratados con RT–Cetuximab presentaron una peor sobrevida en comparación con RT–QT (Lancet. 2019;393(10166):51. Epub 2018 Nov 15). En 2021 se publicó un estudio que randomizó 298 pacientes, 1:1, a recibir cetuximab a dosis carga de 400 mg/m² una semana previo a inicio de la radioterapia y luego semanalmente a dosis de 250 mg/m² durante la radioterapia vs cisplatino semanal durante la radioterapia a una dosis de 40 mg/m², con una dosis máxima de 70 mg. Un comité independiente de monitoreo de datos de seguridad del estudio realizó un análisis intermedio no planificado en marzo de 2018 con una

mediana de seguimiento de 3,2 años y recomendó terminar la inclusión de pacientes en base a una clara diferencia en los eventos locorregionales, siendo mayores con Cetuximab (12 vs 28). La SVG a los 3 años fue del 88% para el grupo con cisplatino y 78% para el grupo de cetuximab (HR de 1,63; IC del 95% 0,93 a 2,86; P = 0,086). La incidencia acumulada de recaídas locorregionales a los 3 años fue más del doble en el grupo de Cetuximab: 23% en comparación con 9% en el grupo de Cisplatino (p = 0,0036). Journal of Clinical Oncology 39, no. 1 (January 01, 2021) 38–47.

Quimioterapia de inducción.

De acuerdo a estudios randomizados realizados en pacientes con tumores otorrinolaringológicos locorregionalmente avanzados, la quimioterapia de inducción seguida de RT o de RT+QT, podría ser una opción de tratamiento.

La poliquimioterapia de inducción con tres drogas que incluya taxanos, demostró en algunos estudios randomizados y un metaanálisis (J Clin Oncol 31:2854–2860) mayor porcentaje de respuestas, mayor control locorregional y mayor sobrevida global que los planes de PQT sin taxanos, a expensas de una mayor toxicidad hematológica.

El estudio TAX 324, randomizó CDDP 5FU (PF) x 3 ciclos vs CDDP 100mg/m² D1–5FU 1000mg/m²/día D1–D4 más docetaxel 75mg/m² (TPF) ambos seguidos de RTQT con carboplatino semanal AUC 1,5. Con un seguimiento de 72 meses se evidenció un beneficio en SVG a favor de TPF vs PF (HR 0,74 0,58–0,94) con una sobrevida a 5 años de 52 vs 42% y una mediana de SVG de 70,6 vs 34,8 meses. La toxicidad aguda asociada con la quimioterapia de inducción de TPF en el ensayo TAX 324 fue sustancial. La mielosupresión severa se manifestó por neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril e infección neutropénica en 83, 12 y 12% de los casos, respectivamente, durante la quimioterapia de inducción. Las toxicidades no hematológicas graves incluyeron estomatitis (mucositis), náuseas, esofagitis y anorexia en 21, 14, 13 y 12% de los casos, respectivamente. Los retrasos en el tratamiento debido a la toxicidad ocurrieron en el 29% de los pacientes durante la quimioterapia de inducción y fueron menos frecuentes en el brazo de TPF.

Un segundo estudio, TAX 323 evaluó TPF (75mg/m², 75mg/m², 750mg/m²/día) vs TP seguidos ambos de RT exclusiva (sin QT). También los resultados en SVG favorecen a TPF, mediana 18.8 versus 14.5 meses; supervivencia a tres años 37 versus 26%. Este esquema lleva atb D5–D15 y factores estimulantes de colonias profilácticos.

No contamos con estudios que comparen esta QT de inducción con 3 drogas seguida de RT+QT vs el estándar actual de RT+QT.

Pensamos que puede ser considerada una alternativa siempre en discusión interdisciplinaria con colegas de radioterapia, en pacientes seleccionados con tumores estadios III y IV irresecables no metastásicos, voluminosos, con buen performance status, en quienes la reducción del tamaño tumoral podría reducir los volúmenes a irradiar y optimizar la técnica. Adicionalmente puede ser una opción si la radioterapia no está disponible de forma oportuna.

Radioterapia exclusiva

Este tratamiento debe reservarse para los pacientes que por alguna razón (estado general, performance status, comorbilidades, edad, intolerancia al cisplatino) no puedan recibir tratamiento concurrente de QT-RT. (N Engl J Med 2003; 349:2091-8, Radiotherapy and Oncology 100 (2011) 33-40)

La actualización de MACH-NC 2004 no evidenció beneficio en sobrevida en relación al tratamiento de QT-RT concurrente en el análisis del subgrupo de pacientes mayores o iguales a 70 años, aunque en individuos con buen PS se aconseja la QT- RT.

Inmunoterapia en estadios localizados.

El estudio Javelin-100 evaluó el rol del tratamiento con inmunoterapia en pacientes portadores de tumores de cabeza y cuello en estadios localizados, mostrando resultados adversos, por lo que no se recomienda.

Se trata de un estudio publicado en 2021, randomizado, multicéntrico que incluyó pacientes con carcinoma de células escamosas de alto riesgo de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe (Orofaringe HPV +: T4 o N2c-N3; HPV negativo: EIII, IVa , o IVb (no metastásico), no orofaringe HPV+ EIII, IVa o IVb (no metastásico), sin tratamiento previo. Fueron randomizados a un tratamiento de inducción con Avelumab 10mg/kg vs placebo, seguido de RT-CDDP 100mg/kg cada 21 días- Avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas vs igual tratamiento con RT-QT + placebo seguido de Avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas por 1 año vs placebo. No se testeó PD-L1 previo al ingreso al estudio. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, el EP primario SLP mostró 118 eventos con Avelumab (mediana no alcanzada) vs 106 eventos (mediana no alcanzada) con placebo, HR 1.21 IC 95%; 0.93-1.57 a favor del grupo placebo p=0.92. Con esta diferencia en los eventos el comité revisor independiente sugirió detener el estudio y desenmascarar los grupos. No se alcanzó la mediana de SVG en ninguno de los grupos, pero impresiona ser mejor con el placebo. Los resultados del ensayo no se pueden explicar por una mayor toxicidad porque no hubo diferencias sustanciales en términos de seguridad entre ambos grupos. Lancet Oncol 2021; 22: 450-62.

Manejo de de las regiones ganglionares.

- Pacientes N0

El manejo de las regiones ganglionares en este grupo de pacientes va a depender, no solo de la estrategia utilizada como tratamiento primario (cirugía o RT), sino también de la topografía del primario.

Tumores glóticos: suele ofrecerse un manejo expectante con observación del cuello en lugar de un tratamiento electivo con RT o disección ganglionar. La laringe glótica posee un drenaje linfático mínimo y la afectación ganglionar es rara (menor a 5%). J Clin Oncol. 2006;24(22):3693.

Tumores supraglóticos: el compromiso oculto bilateral de ganglios linfáticos cervicales es frecuente, dado que la supraglotis es una estructura de la línea media con un rico drenaje linfático. En consecuencia, en pacientes T1 o T2 tratados con RT primaria o cirugía, está indicado el tratamiento cervical electivo bilateral, típicamente con la misma modalidad utilizada para tratar el tumor primario

(RT o vaciamiento ganglionar). La tasa de recaída estimada en aquellos que no reciben terapia electiva del cuello es superior al 12%. J Clin Oncol. 2006;24(22):3693.

Tumores subglóticos: drenan hacia cadenas prelaringeas, pre traqueales, paratraqueales, yugulares y a veces mediastínicas. Dado el rico drenaje de esta zona, también se recomienda el tratamiento cervical profiláctico con la misma modalidad utilizada para el tumor primario J Clin Oncol. 2006;24(22):3693.

Tumores hipofaríngeos: también presentan un extenso drenaje linfático, y por ende se recomienda el manejo cervical profiláctico con la misma modalidad utilizada para el tumor primario. Head Neck. 2016;38 Suppl 1:E1969. Epub 2016 Feb 2.

Cavidad oral: en este grupo de pacientes el manejo de los ganglios de cuello puede incluir cirugía electiva, RT o biopsia de ganglio centinela.

La disección electiva de cuello ha mostrado beneficio en sobrevida global en comparación con la observación exclusiva, incluyendo los niveles I a III más IV para lengua, siendo para el resto niveles I a III). Los ganglios linfáticos de nivel IV y V rara vez están afectados sin enfermedad clínica en otros niveles. N Engl J Med. 2015;373(6):521. Epub 2015 May 31.

Si el manejo del tumor primario es con RT, la RT electiva al cuello sigue las mismas indicaciones que para la disección electiva del cuello, prestando atención a los mismos niveles ganglionares.

Recientemente, la biopsia de ganglio centinela (BGC) se ha evaluado en pacientes con tumores T1–T2 de cavidad oral y orofaringe, con resultados promisorios en un único estudio fase III, habiendo otro en curso (aún sin resultados. Se trata del estudio fase III Senti–MERORL, en el cual 307 pacientes con cánceres de orofaringe o de cavidad oral cT1–T2N0 quirúrgicamente resecables fueron randomizados a disección ganglionar electiva o BGC. Los pacientes con BGC negativa quedaron en controles y aquellos con BGC positiva recibieron disección ganglionar durante la cirugía del tumor primario (si se detecta en el intraoperatorio) o como un segundo procedimiento quirúrgico (si se detecta posoperatoriamente en inmunohistoquímica). Se realizó disección ganglionar bilateral si se detectaban ganglios centinela positivos contralaterales o si se observaba drenaje bilateral. Entre los 279 pacientes evaluables, la tasa de sobrevida libre de recidiva de ganglios a nivel de cuello a cinco años fue 89,6 frente al 89,4%, la SV enfermedad–específica de 88,6 frente al 87,1% y la SVG de 81,8 vs 82,2%, sin diferencia significativa entre los grupos. Los resultados funcionales fueron superiores dentro del primer año (equiparándose al llegar a los 2 años), y la duración media de la estancia hospitalaria fue más corta en el grupo BGC (2 días más corta). J Clin Oncol. 2020;38(34):4010. Epub 2020 Oct 14.

Se debe utilizar el juicio clínico y efectuar una discusión multidisciplinaria para decidir entre las distintas modalidades de tratamiento. La BGC debe realizarse en centros con experiencia en esta técnica, ya que se requiere una formación especializada para el procedimiento, y solo en tumores de cavidad oral u orofaringe cT1–T2N0. Suele preferirse en tumores que se acercan a la línea media, y con mínimas profundidades de invasión (idealmente menor a 3mm).

– Pacientes N1 y manejo conservador (con cirugía siempre se incluye el VG):

- Si tienen respuesta completa a la QT+RT, no se recomienda el vaciamiento

- Si la respuesta es parcial se realiza disección ganglionar. (La disección del cuello esta indicada para todos los pacientes con enfermedad ganglionar residual).

– Pacientes N2–N3:

El manejo de estos pacientes es controvertido

En caso de respuestas parciales se recomienda la disección ganglionar.

Puede ser discutible la disección ganglionar cuando existe respuesta completa clínica y existe alta probabilidad de respuesta patológica completa; teniendo en cuenta la morbilidad de la cirugía.

En un estudio publicado en 2016, prospectivo, multicéntrico, controlado, de no inferioridad, se evaluó el rol de la vigilancia imagenológica con PET CT comparado con disección ganglionar electiva de cuello en pacientes portadores de carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado (N2–N3), que recibieron QT/RT para su tumor primario y presentaron respuesta clínica e imagenológicamente completa. Se randomizaron 564 pacientes 1:1 a vigilancia con PET CT luego de 12 semanas de finalizada QT/RT versus disección ganglionar de cuello planificada. El EP primario fue SG. La vigilancia con PET CT demostró ser no inferior al vaciamiento ganglionar sistemático con una tasa de SG a 2 años de 84% en el grupo de vigilancia y 81.5 % en el grupo de cirugía planificada, HR 0.92 (IC 95% 0.65–1.32), $p=0.004$ para no inferioridad, con similares complicaciones y calidad de vida. N Engl J Med 2016;374:1444–54.

TRATAMIENTO DEL TUMORES METASTÁSICOS Y/O RECURRENTES

Se han identificado factores asociados con un peor pronóstico en la evolución de estos pacientes:

Relacionados con la enfermedad: enfermedad locorregional voluminosa o metastásica, enfermedad agresiva.

Relacionados con el tratamiento: tratamiento previo, ausencia o respuesta mínima al tratamiento

Relacionado con el paciente: pobre PS, comorbilidades, ausencia de soporte social, tabaquismo, alcoholismo.

Aquellos pacientes que son candidatos a terapia de salvataje o rescate deben agotar este recurso. De lo contrario son candidatos a tratamiento sistémico.

En caso de que la recaída ganglionar sea única (2–7%), se plantea la cirugía de rescate siempre que sea posible. Se recomienda además la cirugía de rescate para pacientes con enfermedad recurrente tanto local como a nivel de cuello si no existe evidencia de metástasis a distancia, si el volumen de la enfermedad y la localización permiten la resección y el paciente es médicamente operable. Con la cirugía es con lo que se ha alcanzado mejores resultados en SV, alcanzando a 5 años SV de 10 a 30% (Laryngoscope. 2000;110, 3 Suppl 93:1)

En caso de ser una recaída no resecable, en un paciente que no recibió RT/QT, se aplica dicho tratamiento.

En algunas situaciones altamente seleccionadas de recaída local puede plantearse la re-irradiación. Tienen que haber pasado por lo menos 6 meses del tto inicial (ideal 2 años), y tiene que ser una enfermedad de pequeño volumen, localizada (ideal menor a 1–2cm). De tener buen PS puede

acompañarse de QT (CDDP o 5fu). No hay ensayos prospectivos que avalen esta conducta, y se trata más que nada de reportes de casos (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(3):595. Epub 2017 Apr 24).

Tratamiento sistémico. Primera línea.

El tto sistémico está indicado junto con el MTS para la mayoría de los pacientes con cáncer metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local, aunque no se ha comparado ningún esquema con el tratamiento de soporte exclusivo.

Los agentes más activos y utilizados son taxanos, cisplatino, fluoropirimidinas e irinotecan. Estos fármacos han mostrado respuestas de corta duración (3 a 5 meses) en el 10–15% de los casos y rara vez la respuesta es completa (RC).

Los dobletes con una sal de platino, en comparación con los agentes en monodroga, han mostrado mejores tasas de respuesta en varios trabajos (30–40%), sin beneficio en SVG (Medianas de 5–8 meses, tasas de SVG al año de 20–30%).

No habría diferencias significativas entre taxanos–platinos y fluoracilo–platinos (J Clin Oncol. 2005;23(15):3562). Este ensayo randomizó CDDP–5Fu vs CDDP–Paclitaxel. No se observaron diferencias significativas en la SVG (medianas de 8,7 vs 8,1 meses) o en la tasa de respuesta (27% vs 26%).

Se han presentado en los últimos años tratamientos con terapias dirigidas contra blancos moleculares (cetuximab) y agentes de inmunoterapia (pembrolizumab), concurrentes con quimioterapia o monodroga, que han mostrado beneficio en SVG.

En el estudio Keynote–048 se reclutaron pacientes portadores de tumores escamosos recurrente o metastásicos de cabeza y cuello, no pasibles de tratamiento local. Fueron randomizados 1: 1: 1 para recibir pembrolizumab monodroga (200mg hasta progresión lesional, intolerancia o 35 ciclos) versus pembrolizumab (igual esquema) más CDDP 100mg/m² c3s o carboplatino AUC 5 c3s + 5Fu 1000mg/m² D1–D4 cada 21 días por 6 ciclos versus cetuximab 400mg/m² dosis carga y luego 250mg/m² semanal hasta progresión o intolerancia más CDDP 100mg/m² c3s o carboplatino AUC 5 c3s + 5Fu 1000mg/m² D1–D4 cada 21 días por 6 ciclos. Se excluyeron pacientes que hubieran progresado a el tto locorregional (RT/QT) en menos de 6 meses. El objetivo primario era evaluar SVG y SLP en pacientes con PDL–1 positivo con CPS ≥ 20 , tumores con CPS ≥ 1 y en toda la población. Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 13 meses:

- Pembrolizumab con QT mostró un aumento de la SVG en pacientes con CPS ≥ 20 (mediana 14.7 versus 11.0 meses, HR 0.60, IC 95% 0.45–0.82) y en aquellos con CPS ≥ 1 (mediana 13.6 versus 10.4 meses, HR 0.65, IC 95% 0.53–0.80). También se vio mejor SVG en la población total del estudio (mediana 13.0 versus 10.7 meses, HR 0.77, IC 95% 0.63–0.93).
- La SLP no mostró beneficio. Las tasas de respuesta objetiva fueron similares, pero se vio una mayor duración de respuesta en pacientes con Pembrolizumab
- Tasas similares de eventos adversos de grado ≥ 3 entre los grupos de tratamiento.

El pembrolizumab como agente único , en comparación con la terapia de combinación que contiene cetuximab, demostró lo siguiente:

- Mejor SVG en pacientes con CPS ≥ 20 (mediana 14.9 versus 10.7 meses, HR 0.61, IC 95% 0.45–0.83) y en aquellos con CPS ≥ 1 (mediana 12.3 versus 10.3 meses, supervivencia general a dos años 30 versus 19%, HR 0.78, IC 95% 0.64–0.96).
- En la población total las medianas fueron de 11.5 versus 10.7 meses, HR 0.83, IC 95% 0.70–0.99. Se cumplió la no inferioridad, pero no la superioridad.
- Las tasas de respuesta objetiva fueron más bajas, pero con mayor duración de la respuesta. Se vieron además tasas similares de eventos adversos de grado ≥ 3 entre los grupos de tratamiento (85 versus 83%).

CONCLUSIONES:

El tratamiento con Pembrolizumab más quimioterapia es la opción preferida en pacientes con buen PS y expresión de PD-L1 con CPS ≥ 20 , sobre todo si presenta enfermedad voluminosa y sintomática con necesidad de respuesta.

Si el paciente presenta expresión de PD-L1 con CPS ≥ 20 y no se considera candidato a tratamiento con PQT, o en casos de enfermedad no voluminosa y/o poco sintomática donde no habría necesidad de respuesta inmediata, el tratamiento con Pembrolizumab monodroga sería la opción que ha mostrado mejor relación toxicidad–beneficio clínico.

Recordemos que el tratamiento con Pembrolizumab más quimioterapia mostró un beneficio similar en SVG que el Pembrolizumab monodroga (aunque el trabajo no estaba diseñado para esta comparación), pero la tasa de respuesta y la sobrevida libre de progresión fueron mayores.

En los pacientes que presentan niveles de PDL-1 CPS entre 1 y 20, con adecuado PS, el tratamiento con Pembrolizumab +/- quimioterapia también mostró superioridad en SVG, aunque los beneficios son menores. Creemos que es una opción de tratamiento adecuada para este grupo, sobre todo asociada a QT, por las consideraciones realizadas respecto a tasa de respuesta.

En pacientes cuyos tumores no presentan expresión de PD-L1 el tratamiento con Pembrolizumab más QT mostró ser no inferior al tratamiento con QT más Cetuximab.

Los resultados observados en este grupo con Cetuximab más Quimioterapia fueron similares a los vistos en el ensayo pivotal para esta droga. El ensayo fase III (EXTREME) randomizó pacientes a Cetuximab–Platino–5FU vs Platino–5FU. Mostró beneficio en sobrevida libre de progresión (3.3–5.6 p<0,001), tasa de respuestas (20%–36% p<0.001) y sobrevida global (SVG 10.1 meses vs 7.4 meses, p = 0.04) (N Engl J Med 2008; 359:1116–1127).

Determinación de PD-L1

Se han desarrollado varias técnicas de IHQ para detección de PD-L1 a nivel tumoral. Adicionalmente hay distintas maneras de interpretarlos para definir la positividad:

1) TPS o Tumor Proportion Score: (Nro de células tumorales PD-L1+/Total de células tumorales viables) x 100

2) CPS o Combined Positive score: (Nro de células PD-L1 + (tumores, linfocíticas, macrófagos)/Total de células tumorales viables) x 100.

La utilizada por los estudios de Pembrolizumab y por el de Nivolumab es el test de Dako 22C3, usando tanto el TPS como el CPS. El otro ensayo más comúnmente utilizado es el Ventana SP263. Se ha mostrado para las distintas patologías concordancia entre los mismos, por lo que se considera que serían intercambiables (Mod Pathol.2020;33:4-17).

Si bien en tumores de cabeza y cuello un estudio mostró discordancia entre los test, la misma estaría en la subdivisión de los tumores con mayor expresión (CPS > a 10 y TPS >50%). Por ende, no estaría afectando los puntos de corte involucrados en la toma de decisiones terapéuticas en esta patología (de Ruiter, E.J. et al. Mod Pathol 2020).

Tratamiento sistémico. Segunda línea y líneas subsiguientes.

El tratamiento de segunda línea dependerá del tratamiento recibido previamente, PS y comorbilidades.

El Fase 3 KEYNOTE-040 randomizó 495 pacientes que habían progresado a terapia de 1ra línea con platino a pembrolizumab 200mg o Tto estándar (elección del investigador de metotrexate, docetaxel o cetuximab). El EP primario fue la SVG en toda la población. Con una mediana de seguimiento de siete meses se demostró un aumento en la SVG en toda la población (tasa de SVG a los 12 meses del 37 vs 27%, mediana de 8.4 vs 6.9 meses, HR 0.80, IC 95% 0.65-0.98). En un análisis exploratorio pre-especificado, el beneficio en SVG se concentró en los pacientes que tenían expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ (HR 0.53, IC 95% 0.35-0.81) siendo las medianas de 11,6 vs 6,6 meses, mientras que no fue significativo en aquellos con expresión de PD-L1 <50% (HR 0.93, IC 95% 0.73-1.17). El beneficio en TRO no fue estadísticamente significativo (15 versus 10%). Estas respuestas fueron más duraderas (mediana de duración de la respuesta 18 versus 5 meses) con pembrolizumab.

El fase 3 Checkmate 141 randomizó pacientes refractarios a platino a recibir nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas vs QT (MTX, docetaxel o cetuximab). El EP primario fue la SVG en toda la población. La tasa de SVG al año fue de 36 vs 16% HR 0,70 (0,51-0,96), con TRO de 13,3 vs 5,8%. En un análisis pre-planificado el beneficio se observó en aquellos con expresión de PDL1 $\geq 1\%$ (8,7 vs 4,6) y sin beneficio en SV para aquellos <1%. También se vieron más beneficiados los pacientes p16 positivos (9,1 frente a 4,4 meses).

Como conclusión creemos que el pembrolizumab es superior al tratamiento estándar en aquellos pacientes con tumores que expresan pd-l1 $\geq 50\%$, mientras que el Nivolumab lo sería en pacientes con expresión $\geq 1\%$.

En pacientes con tumores con PD-L1 menor al 50%, no se pudo demostrar superioridad del Pembrolizumab. Si bien impresiona otorgar beneficio en sobrevida similar al tratamiento con QT estándar, el estudio no estaba diseñado para la no inferioridad por lo que no podemos confirmarlo.

De no ser candidato a Inmunoterapia, pueden ser opciones de segunda línea drogas de QT no utilizadas previamente.

Segundas líneas y líneas subsiguientes			
Metrotexate (Fase III que lo compara con Gefitinib)	40mg/m2 semanal MTX Gefitinib 250–500mg vo.	TRO: 3,9 SVG: 6,7–7 en ambos brazos.	J Clin Oncol. 2009;27(11):1864. Epub 2009 Mar 16.
Taxano Fase II	Docetaxel semanal (30–40 mg/m2)	TRO 27%, SVG 8m	Eur J Cancer. 2004;40(14):2071.
Gemcitabine Fase II	1250–800mg/m2 D1–8–15	TRO 10–20%	Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005;17(6):425.
Fluoropirimidinas Fase II	5fu Capecitabine 2500mg/vo	TRO 13,5. SVG 6m TRO 24%, SVG 7,3m	J Clin Oncol. 1992;10(2):257. Br J Cancer. 2010;102(12):1687. Epub 2010 May 18
Cetuximab	Estudios abiertos, con pocos pacientes.	TRO 46%, SVM 5,8	J Clin Oncol. 2007;25(16):2171

CONTROL Y SEGUIMIENTO

La valoración de la respuesta al tratamiento comprende la evaluación clínica por el especialista e imagenológica a los 40 días de finalizado el tratamiento. Se recomienda el examen por otorrino cada 1–2 meses durante el primer año, cada 2–3 meses al segundo año y cada 4 meses al tercer año y luego cada 6 meses hasta los 5 años donde pueden ser controlados una vez al año. Debe instruirse al paciente para que consulte ante cualquier síntoma de la esfera otorrinolaringológica, ya que el rescate quirúrgico o con radioterapia puede ser posible.

El seguimiento tiene como objetivo además la detección precoz de recidiva y el diagnóstico de segundos tumores. Se recomienda la valoración de la función tiroidea en aquellos pacientes que han recibido tratamiento radiante. Se debe recomendar el abandono del tabaquismo en vistas a reducir la toxicidad del tratamiento, aumentar la eficacia y el desarrollo de segundos tumores. En nuestro país un 70% de los pacientes laringectomizados logran la adquisición de la voz erigimofónica por lo que deben ser enviados a la asociación de laringectomizados del Uruguay (ALU) para valoración y eventual entrenamiento en la técnica.

INTRODUCCION

El carcinoma nasofaríngeo (también conocido como tumor de cavum) se origina en el epitelio de las células superficiales de la nasofaringe, estrecho sector con forma de cubo ubicado detrás de las fosas nasales. Se diferencia de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello en cuanto a epidemiología, historia natural, histología y respuesta al tratamiento.

EPIDEMIOLOGIA

Se estiman unos 130000 casos nuevos y 70.000 muertes por año a nivel mundial, de acuerdo con los datos publicados por GOBOCAN en 2018 (<https://gco.iarc.fr/>) El carcinoma nasofaríngeo muestra un patrón de distribución racial y geográfica con marcada variación. Es la forma principal de cáncer en algunas poblaciones bien definidas, incluidos los nativos del sur de China, el sudeste de Asia, el Ártico, el África y Oriente Medio / Norte. En el sur de China, zona de mayor incidencia, se reportan 25 casos cada 100.000 habitantes al año (Chang ET, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:1765). En tanto en occidente es una patología rara con una incidencia de 0,5 a 2 por 100.000 habitantes al año.

En Uruguay, en el periodo 2012–2016, datos CHLCC, las tasas de incidencia acumuladas fueron de 0,79 en hombres y de 0,25 en mujeres, con tasas de mortalidad de 0,45 y 0,08 respectivamente.

Los hombres presentan una incidencia dos a tres veces mayor que las mujeres. (Barnes L, IARC Press, Lyon 2005). En zonas de alto riesgo se reporta un pico de incidencia a los 50–59 años, en tanto en las poblaciones de bajo riesgo esta aumenta con la edad. (Chang ET, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:1765)

En general, las poblaciones que migran desde zonas de alto riesgo a una zona de baja incidencia suelen conservar el riesgo elevado de padecer cáncer nasofaríngeo, esto se puede explicar por la combinación de factores que actúan en conjunto, como el grado de predisposición genética y el estilo de vida que se mantiene con la migración. De todas formas, se ha visto que el riesgo disminuye con las sucesivas generaciones (Barnes L, IARC Press, Lyon 2005).

ANATOMIA

La nasofaringe está destinada a la fonación, respiración y ventilación del oído medio. Presenta forma de cubo y es la parte nasal de la faringe. La pared anterior de la nasofaringe está delimitada por la porción posterior e inferior del tabique nasal y comunica a las fosas nasales por las coanas. La pared posterior limita con la cara anterior de las dos primeras vertebrae, en la mucosa de la pared posterior se ubica la comunicación con la trompa de Eustaquio que comunica con el oído medio. La cara inferior de la nasofaringe está compuesta solo por el tercio posterior e inferior del hueso palatino y la cara superior contacta con la base de cráneo (Reyes, Resumen: M-014 2003).

Estas características anatómicas hacen que en las manifestaciones clínicas puedan estar implicadas estructuras nobles como los pares craneanos. A su vez, dada la dificultad de abordaje hace que la cirugía no sea una opción terapéutica para estos pacientes.

ETIOLOGIA

El carcinoma nasofaríngeo tiene una etiología multifactorial, distinta para aquellas poblaciones endémicas que para las que no lo son. En poblaciones endémicas, el riesgo parece deberse a una interacción de: el virus de Epstein-Barr (VEB), la predisposición genética y factores ambientales tales como la alta ingesta de alimentos en conserva (Yuan JM, *Int J Cancer* 2000; 85:358). En poblaciones no endémicas, el carcinoma nasofaríngeo es más comúnmente asociado con el alcohol y el tabaco, que son factores de riesgo clásicos para la otra cabeza y cuello (Vaughan TL, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:587).

HISTOLOGIA

La OMS subdivide a los tumores nasofaríngeos en tres subtipos principales (Barnes L, IARC Press, Lyon 2005).

- Carcinoma de células escamosas queratinizantes (tipo I). Los tumores esporádicos suelen pertenecer a esta categoría.
- Carcinoma no queratinizante. Se subdivide en bien diferenciado (tipo II) e indiferenciado (tipo III). Las formas endémicas suelen ser no queratinizantes indiferenciadas (tipo III), siendo las que suelen asociarse estrechamente con el VEB, teniendo un pronóstico más favorable que el resto de los subtipos.
- Carcinoma escamoso basaloide: Poco frecuente, muy agresivo y con pobre sobrevida.

PRESENTACION CLINICA

La mayoría de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada al diagnóstico, dado por un período asintomático prolongado o en algunos casos debido a un diagnóstico tardío por la topografía de la nasofaringe. Generalmente estos pacientes presentan cefalea y afección de los pares craneanos. Los nervios craneales III, V, VI y VII son los más afectados por invasión del seno cavernoso. Las metástasis ganglionares están presentes al momento del diagnóstico en el 75 al 90% de los casos y son los ganglios bilaterales en más del 50%, por lo que la presencia de conglomerados ganglionares en cuello suele ser otra de las causas frecuentes de consulta.

La triada clínica clásica de una masa en el cuello, la obstrucción nasal con epistaxis, y otitis media serosa ocurre con poca frecuencia, aunque cada uno de estos síntomas ocurre comúnmente.

Cuando el carcinoma nasofaríngeo se presenta en la fosa de Rosenmuller suele permanecer asintomáticos por un período prolongado.

La erosión en la base del cráneo es común con o sin alteración de los nervios craneales (describiéndose en un 63% de acuerdo con un estudio descriptivo que estudió 150 pacientes con resonancia nuclear magnética que incluyó todos los tipos histológicos) (King AD, *Br J Radiol* 1999; 72:7341).

El carcinoma nasofaríngeo tiene una tendencia a la diseminación metastásica temprana (Altun M, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:859). Los sitios más frecuentes de metástasis a distancia son a nivel óseo (75%), pulmón e hígado. El compromiso metastásico óseo se ve más frecuentemente en los carcinoma nasofaríngeos de zonas endémicas. En tanto para el tipo escamoso la diseminación pulmonar es la más frecuente. (Liu FY, *J Clin Oncol* 2006; 24:599). Las metástasis a distancia se presentan al en el 5 al 11 % de

los pacientes. Otra forma de presentación de los carcinomas nasofaríngeos es a través de síndromes paraneoplásicos (Altun M, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:859; Cvitkovic E, *J Clin Oncol* 1993; 11:2434.4).

DIAGNÓSTICO

La valoración diagnóstica y de estadificación es compartida con los otros tumores de cabeza y cuello. Ellos incluyen una adecuada historia clínica, examen físico, así como una valoración con otorrinolaringólogo.

El examen físico debe incluir una evaluación cuidadosa de la cavidad nasal y la cavidad oral con el examen visual y palpación de las membranas mucosas, el suelo de la boca, los dos tercios anteriores de la lengua, el paladar, fosas amigdalinas, bucal y mucosa gingival, y posterior de la faringe pared así como una correcta valoración de los pares craneanos.

La confirmación diagnóstica se obtiene mediante biopsia de nasofaringe con endoscopia o mediante biopsia de los sitios metastásicos. La laringoscopia directa bajo anestesia se realiza también para determinar la extensión locorregional del tumor. Los pacientes que presentan un ganglio metastásico de sitio primario desconocido pueden someterse aspiración con aguja fina (PAAF). Biopsia por escisión no se realiza rutinariamente a menos que se sospeche linfoma. (DeVita Jr VT, Editors. 2001. p. 801–886)

Resonancia Magnética (RNM): de estar disponible es preferible a la tomografía computada (TC), la misma debe incluir nasofaringe y base de cráneo. Esta es superior a la TC en la evaluación de la extensión tumoral e invasión de los tejidos blandos, como el compromiso nervioso, estructuras óseas, obliteración de la fascia faringobasilar y base de cráneo. Es útil también en la valoración ganglionar de los espacios para carotídeos y retrofaríngeo (Sakata K, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:273; Liao XB, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1368). En un estudio retrospectivo con 420 pacientes de poblaciones endémicas recientemente diagnosticados con carcinoma nasofaríngeo, se evidenció que el uso de la resonancia magnética provoca cambios importantes en la evaluación del T y por tanto en la estadificación clínica (A. Lee, W, *J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1107–16). Estos elementos son importantes a la hora de planificación del tratamiento radiante, resultando en un impacto en la supervivencia (A. Lee, W, *J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1107–16). También debemos realizar por la RNM la estadificación ganglionar.

El PET–TC es superior a la RNM en la estadificación ganglionar en el carcinoma nasofaríngeo (Chua, M et al. *Lancet* 2016; 387: 1012–24). En un estudio prospectivo en población endémica se estudiaron 116 pacientes con cáncer de nasofaringe, los mismos fueron evaluados con PET–TC y RNM previo al tratamiento y durante el seguimiento con tres evaluaciones. La sensibilidad y especificidad del PET–TC en el diagnóstico de metástasis ganglionares fue 93,2%, 98,2% y 95,4%, mientras que la RNM fue del 88,8%, 91,2% y 89,9%, respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa. ($P < 0,05$) (Zhang CY, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006 May;28(5):381–4).

Para la evaluación del compromiso a distancia se utiliza el Centellograma óseo, TC de tórax y abdomen superior, y / o PET–TC (DeVita Jr VT, Editors. 2001. p. 801–886). El PET–TC de estar disponible es preferido dado que es superior no solo en la detección del compromiso ganglionar sino también en las metástasis a distancia. (Chang JT, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:501; Liu FY, *J Clin Oncol*. 2006 Feb 1;24(4):599–604). El PET con FDG mostró ser más sensible que el CO en la detección de metástasis óseas en el cáncer nasofaríngeo presente en zonas endémicas. El CO puede ser considerado como un complemento. (Chang JT, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:501)

Detección plasmática Virus Espiten Barr: se sugiere la obtención de los niveles plasmáticos del VEB previo al tratamiento, si bien la positividad hasta ahora no cambia las estrategias de tratamiento, esto se puede modificar de acuerdo con estudios en curso (Anthony T. C. Chan, J Clin Oncol 30, 2012, suppl; abstr 5511).

ESTADIFICACIÓN

El carcinoma nasofaríngeo se estadifica clínicamente a través el TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) del 2017

TRATAMIENTO

Generalidades del Tratamiento.

El carcinoma nasofaríngeo tiene características propias (epidemiología, patología y respuesta al tratamiento) que lo diferencian del resto de los tumores escamosos de cabeza y cuello

La cirugía del tumor no es una estrategia de tratamiento de primera línea debido a su ubicación anatómica profunda y cercana a estructuras neurovasculares de importancia. El rol de la cirugía puede considerarse en el tratamiento de los ganglios del cuello posterior a la RT, para el tratamiento de la enfermedad residual o la recurrencia.

La RT es el pilar del tratamiento, el uso de la QT ha mejorado la respuesta y SVG (Chan AT, Semin Oncol 2004; 31:794).

El cáncer de nasofaringe suele diseminarse de forma temprana a los ganglios del cuello en forma bilateral. Por lo tanto, todos los pacientes, incluyendo aquellos con un cuello clínicamente negativo, se tratan con irradiación bilateral del cuello. En un estudio retrospectivo con poblaciones endémicas la incidencia de recidiva ganglionar en pacientes con ganglios negativos fue del 11% (44/384) para los que recibieron irradiación en el cuello profiláctica y del 40% (362/906) entre los que no la recibieron (Lee AW, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992; 23(2):261–70).

Como se comentó previamente, hay una diferencia entre el carcinoma nasofaríngeo de zonas endémicas y del resto de las poblaciones afectadas. Esto se explica en parte por una diferencia en la anatomía patológica (Queratinizante en zonas no endémicas y No queratinizante, diferenciado o indiferenciado). Sin embargo, no hay pruebas suficientes para sugerir que el tratamiento deba diferenciarse para en estas poblaciones (Sun LM, Am J Epidemiol. 2007 Feb 1; 165(3):271–8)

Tratamiento de Estadío I (T1N0M0)

El carcinoma nasofaríngeo es un tumor sensible a la RT, y limitado en el abordaje quirúrgico por su localización anatómica.

En el Estadío I la estrategia terapéutica es la RT sola alcanzando un buen control locorregional. En un estudio retrospectivo, realizado en Hong Kong con 2687 pacientes con carcinoma nasofaringe, de los cuales el 7% correspondían a EI, se describió un 90% de sobrevida a 5 años con el uso de RT a exclusiva en el tratamiento (A. Lee, J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 1107–16)

La dosis de RT exclusiva, administrada de lunes a viernes durante 7 semanas es de 66 a 70 Gy en el sitio primario y de 50 Gy en las regiones ganglionares del cuello.

La discusión en el tratamiento del estadio I se basa principalmente en qué tipo de técnica radiante logra el mejor beneficio. Debido a la localización anatómica de la nasofaringe y su cercanía con

estructuras críticas limitantes de dosis como el quiasma óptico y el tronco encefálico la IMRT es una técnica especialmente recomendada en estos pacientes. Adicionalmente se ha evidenciado una mejor tolerancia, con reducción de la xerostomía.

Un estudio prospectivo, fase III publicado en 2012 randomizó 616 pacientes con carcinoma nasofaríngeo en estadio I-IVb a RT-2D (n= 310) o IMRT (n = 306). La mediana de seguimiento fue de 42 meses. La tasa de control local a 5 años fue del 90,5% en el grupo IMRT y del 84,7% en el grupo 2D-CRT. La tasa de sobrevida global (SG) a 5 años fue del 79,6% para el grupo de IMRT y del 67,1% para el grupo de 2D-RT (p = 0,001). Cuando se estratificó por estadio, solo se observó una diferencia significativa para la enfermedad en estadio III (Peng G, et al. *Radiotherapy and Oncology* 104 (2012) 286-293). En el grupo 2D-RT, el 89,0% de los pacientes refirió hipoacusia aguda en comparación con el 47,4% en el grupo IMRT (p <0,001). En el grupo de 2D-RT el 100,0% de los pacientes informaron xerostomía aguda en comparación con el 83,0% en el grupo IMRT (p <0,001). Con respecto a las complicaciones tardías, las tasas de trismo, fibrosis del cuello, xerostomía tardía y pérdida de audición fueron significativamente mayores en el grupo 2D-RT versus el grupo IMRT (todos, p <0,05).

Por otra parte, contamos con análisis retrospectivos que han mostrado que la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) no tendría diferencias estadísticamente significativas en comparación a la IMRT en cuanto a eficacia. Uno de ellos evidenció que las tasas de control locoregional a 3 años, sobrevida libre de metástasis y sobrevida global fueron de 84,8%, 76,7% y 81,7% para el grupo 3D-CRT, respectivamente, en comparación con 84,2%, 82,6% y 85,4% para el grupo IMRT (p > 0,05), aunque se mantuvo el beneficio en cuanto a toxicidad y calidad de vida para la IMRT (Fang, F et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 72, No. 2, pp. 356-364, 2008)

Tratamiento de Estadio II (T1N1-T2N0-1M0)

En un estudio fase III 230 pacientes con cáncer de nasofaringe EII no tratados previamente, fueron randomizados a recibir RT- 2D más cisplatino semanal concurrente (30 mg/m²) versus RT sola. Todos los pacientes pertenecían a población endémica, (la amplia mayoría presentaba carcinoma no queratinizante indiferenciado), tenían T1-2N1M0 o T2N0M0 (con invasión parafaríngea).

Se actualizaron los resultados con una mediana de seguimiento de 10 años. Se reportó una mejoría significativa en la tasa de sobrevida global a 10 años (83,6 vs 65,8%, HR 0,40, IC 95% 0,23-0,68). Este beneficio estuvo dado principalmente en la sobrevida libre de metástasis no existiendo diferencia en el control local para ambos grupos. (Chen QY, *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1761) (X.-Y. Li et al. / *European Journal of Cancer* 110 (2019) 24e31)

Conclusiones:

Creemos que la RT exclusiva es la conducta estándar en los tumores nasofaríngeos Estadio I, siendo para el Estadio II la RT-CDDP 30mg/m² semanal concurrente.

Tratamiento de Estadio III y IV (III: T1-2N2M0- T3N0-2M0; IVA: T4N0-2M0; IVB: TN3M0)

La sobrevida a 5 años de los tumores de nasofaringe tratados con RT exclusiva es de 46% para los EIII y de aproximadamente 30% para los EIV. El agregado de quimioterapia (QT) al tratamiento radiante definitivo otorga beneficio en sobrevida, independientemente de la modalidad de presentación (inducción, concurrente, adyuvante). Esta ventaja es mayor para la QT concurrente con RT. (Baujat B, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:47; Langendijk JA, *J Clin Oncol* 2004; 22:4604).

Quimio–Radioterapia concurrente

El primer ensayo que demostró un beneficio en sobrevida de la quimioterapia concurrente con cisplatino es el publicado en 1998, en EEUU por el Intergrupo 0099. Este fue un estudio fase III prospectivo que aleatorio a 193 pacientes EIII y IV con cáncer de nasofaringe (para los tres tipos histológicos de forma balanceada). Se randomizaron a recibir RT sola (70Gy) vs RT concurrente a cisplatino 100mg/m² cada 21 días seguido de cisplatino 80mg/m² día 1 y 5–Fu 1000mg/m² día, día 1 al 4, cada 28 días por tres ciclos. El grupo de la concurrencia seguido de adyuvancia mostró beneficio en comparación con la RT sola en términos de sobrevida libre de progresión (SLP), con tasa de SLP a 3 años de 69% vs 24% ($p<0.001$) y sobrevida global tasa de sobrevida global (SVG) a 3 años [78% vs 47% ($p=0.005$)]. Este beneficio se mantuvo con el seguimiento a 5 años (67% vs 37%).

El beneficio de la QT concurrente seguida de adyuvancia fue demostrado también en pacientes con carcinoma nasofaríngeo localmente avanzado de regiones endémicas (Chen Y, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71:1356).

En 2016 se actualizó el metaanálisis del grupo de investigación más importante en el área, el MAC–NPC. Se trata de un metaanálisis IPD. Se incluyeron 4806 pacientes de 19 ensayos clínicos randomizados. La mediana de seguimiento fue de 7.7 años. $\frac{3}{4}$ de los pacientes recibió RT 2D. El agregado de QT a la RT mejoró significativamente la SVG, con HR de 0,79 (IC 95% 0,73–0,86 $p<0,0001$), con un beneficio absoluto a 5 años de 6,3%. Baja heterogeneidad inter–trial (p 0,087, I^2 30%). La heterogeneidad fue atribuida al tiempo en que se aplicó la QT (p de interacción: 0,012). Sin heterogeneidad residual cuando ese factor no era tenido en cuenta (p 0,36). Estos resultados se mantuvieron para SLP. En el análisis de subgrupo el beneficio se concentró solo en trabajos con QT concurrente o concurrente más adyuvante. Solo con QT concurrente tasas de SVG a 10 años fueron de 50,5% vs 58,7% mientras que con concurrencia más adyuvancia fueron de 43,1% vs 57%. Cabe destacar que los trabajos con regímenes de inducción en este trabajo no son los que utilizan regímenes más modernos como luego veremos, y no utilizaban QT concurrente. cita

Conclusión:

La QT–RT concurrente con o sin QT de inducción o adyuvante es el tratamiento estándar para el cáncer de nasofaringe localmente avanzado estadio III–IV tanto en poblaciones endémicas como en no endémicas.

El régimen de QT concurrente con cisplatino (100 mg/m² cada 21 días) requiere de un buen estado funcional del paciente ya que presenta riesgo de complicaciones agudas (mucositis, neutropenia, vómitos, pérdida de peso, etc.) que pueden determinar el incumplimiento del plan o el cumplimiento de forma sub– óptima (fuera de los plazos establecidos). Por tal razón es que, para aquellos pacientes con deterioro del estado general, o que no son candidatos para recibir cisplatino se han investigados otros planes alternativos.

El cisplatino semanal (40mg/m²) es otra alternativa, aunque con menor evidencia. Un estudio fase II randomizó 93 pacientes con tumores nasofaríngeos localmente avanzado (estadio II–IVb) a cisplatino semanal (40 mg / m²) o cisplatino cada 21 días (100 mg / m²) concurrente a RT. No hubo diferencias significativas en la dosis media de RT (68,3 Gy frente a 67,3 Gy, $p = 0,559$) y la dosis acumulada de cisplatino (248,9 mg/m² frente a 256,6 mg/m², $p = 0,433$) entre los dos regímenes. La tasa de sobrevida libre de progresión a 3 años no fue diferente entre los regímenes (64,9% vs 63,8%, $p =$

0,074) (Yung Lee et al Radiotherapy and Oncology 118 (2016) 244–250).

El Carboplatino es una opción válida ya que tiene un perfil de toxicidad más favorable con una eficacia que parecería ser similar (Chitapanarux I, Eur J Cancer. 2007 Jun; 43(9):1399–406).

Quimioterapia de Inducción

Varios estudios han evaluado de forma reciente el rol de la QT de inducción, utilizando planes de CDDP–Gemcitabine, CDDP–5FU y DCF. Ninguno de los planes se ha comparado entre sí, ni se han comparado formalmente con los planes de adyuvancia.

	CDDP–Gemcitabine	DCF	CDDP–5fu
Referencia	N Engl J Med 2019;381:1124–35	Lancet Oncol 2016; 17: 1509–20 Int. J. Cancer: 145, 295–305 (2019)	EJC 75 (2017) 14e23 EJC 119 (2019) 87e96
Comparación	CDDP 100mg/m2 c3s concurrente con RT vs Inducción con CDDP 80mg/m2 D1–Gemcitabine 1000mg/m2 D1 y D8 cada 21d por 3 ciclos, seguido de CDDP 100mg/m2 c3s concurrente con RT	CDDP 100mg/m2 c3s concurrente con RT vs DCF (docetaxel 60mg/m2, cisplatino 60 mg/m2, 5–fluoracilo 600 mg/m2 BIC 120 h D1–5 cada 21 días por 3 ciclos seguido de CDDP 100mg/m2 c3s concurrente con RT	CDDP 80mg/m2 concurrente con RT vs CDDP 80mg/m2 D1, 5Fu 800 mg/m2 IC D1–5 cada 21 días por 2 ciclos seguido de CDDP 80mg/m2 concurrente con RT
N	480	480	476
Estadios incluidos	III–IV (excluidos T3–4/N0)	III–IV (excluidos T3–4/N0)	III–IV (excluidos T3–4/N0)
Seguimiento máximo	42,7 meses	71,5 meses	82 meses
TRO global	97,1% vs 96,6%	99% vs 100%	99,6% vs 99,2%
SLR *	A 3 años 85,3% vs 76,5% p=0,002	A 5 años 77,4% vs 66,4% (p 0,019)	A 5 años 73,4% vs 63,1% (p 0,007)
SLR a distancia *	A 3 años 91,1% vs 84,4% (IC 95% 0.25–0.73)	A 5 años 88% vs 79,8% (p 0,03)	A 5 años 82,8% vs 73,1% (p 0,014)
SLR locorregional *	A 3 años 91,8% vs 91% (IC 95%, 0.42–1.41)	A 5 años 90,7% vs 83,8% (p 0,044)	A 5 años 87,9% vs 85% (p 0,2)

SVG *	A 3 años 94,6% vs 90,3% (HR 0,43 IC 95% 0,24–0,77)	A 5 años 85,6% vs 77,7% (p 0,042)	A 5 años 80,8% vs 76,8% (p 0,04)
Ef adversos			

Inducción + concurrencia vs Concurrencia

Sigue siendo controversial el rol de la terapia secuencial con QT de inducción seguida de QT-RT concurrente. Las recomendaciones de expertos dicen que podría considerarse su uso ante la presencia de grandes tumores con gran compromiso ganglionar (T4 y/o N ≥ 2).

Se recomienda CDDP-Gemcitabine por su mejor perfil de toxicidad y esquema de administración que no incluye IC.

Quimioterapia Adyuvante

Cabe destacar que la mayoría de los estudios antiguos que evaluaban el rol de la QT concurrente, también utilizaban planes de adyuvancia en base a CDDP-5fu, pero el rol de la adyuvancia ha sido cuestionado en base a estudios posteriores.

Dos estudios fase III evaluaron el rol del 5fu-CDDP adyuvante después de la RT concurrente, y no mostraron beneficio en SVG (Lancet Oncol 2012; 13: 163–71, Eur J Cancer. 2017;75:150. Epub 2017 Feb 22).

Sin embargo, en el meta-análisis MAC-NPC que analizamos previamente si se observó un beneficio en sobrevida global en base a seis ensayos en los que la quimiorradioterapia concurrente seguida de quimioterapia adyuvante se comparó con RT sola (administrada sin quimioterapia concurrente o adyuvante). Las tasas de sobrevida global a 10 años fueron de 57 versus 43,1%, (HR 0,65, IC 95%: 0,56 a 0,76), y se observó un beneficio similar en la supervivencia libre de progresión a 10 años (53,2 frente a 38,5%). Adicionalmente, el metaanálisis MAC-NPC del 2016 mostró beneficio en SVG de Concurrencia más adyuvancia vs RT exclusiva (como ya analizamos).

Conclusiones: Adyuvancia vs Inducción?

No contamos con estudios randomizados de calidad que hayan evaluado el beneficio del tratamiento de inducción vs el tratamiento adyuvante junto con la RT/QT concurrente con los planes más actuales (que son los que han mostrado mayor beneficio).

Aguardamos la publicación de la actualización del metaanálisis IPD MAC-NPC presentada en ASCO 2020 como poster (Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 6523–6523), que incluye la mayoría de estos trabajos. En la misma se informa un beneficio en SVG estadísticamente significativo con el agregado de QT de inducción y tendencia a beneficio con QT adyuvante al tratamiento de QT/RT en pacientes con tumores nasofaríngeos EIII–IV.

Cabe destacar que el tratamiento de inducción tiene la ventaja teórica de manejo precoz de las micrometástasis y reducción del volumen tumoral (disminuyendo los campos de RT) en casos de enfermedad voluminosa y/o con alto riesgo de enfermedad a distancia (N2–N3/T4). Adicionalmente, en los trabajos de adyuvancia mas de un 40% de los pacientes no suele completar el tratamiento por intolerancia.

El tratamiento debe decidirse de forma individualizada e interdisciplinaria, teniendo en cuenta potenciales riesgos y beneficios.

Creemos que la RT concurrente con quimioterapia es el tratamiento estándar. La Inducción con quimioterapia seguida de la quimio-radioterapia concurrente es la estrategia preferida para los pacientes con carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avanzado voluminoso que presenten un buen estado general y sin comorbilidades significativas.

Algunos expertos eligen la terapia de inducción sobre todo en pacientes con tumores primarios grandes (lesiones T4), enfermedad ganglionar avanzada (N3, gran carga o ubicación supraclavicular), o cuando no es posible administrar la RT de forma adecuada porque el tumor colinda con estructuras críticas circundantes (p. Ej. , aparato óptico, tronco encefálico, lóbulos temporales).

Tratamiento de Enfermedad Metastásica. (Estadio IV: TxNxM1)

Primera línea de tratamiento:

El carcinoma nasofaríngeo es un tumor sensible a la QT basada en platinos. Datos retrospectivos y fase II de brazo único han mostrado que CDDP-5 Fluoracilo (PF), Taxanos-CDDP (TP) y CDDP-Gemcitabine (GP) son eficaces como quimioterapia de primera línea para carcinoma nasofaríngeo metastásico con tasas de respuesta de 70–80%. (Jin Y, J Cancer Res Clin Oncol. 2012 Oct;138(10): 1717–25).

Contamos con un único ensayo fase III, randomizado, abierto, que comparó 2 regímenes de QT basados en platinos en este escenario (Lancet, 2016. 15, 388, P1883–1892). Trescientos sesenta y dos pacientes fueron randomizados a gemcitabine (1000 mg/m² días 1 y 8) más cisplatino (80 mg/m² día 1) o 5-Fu (4000mg/m² durante 96 horas) más cisplatino (80 mg/m² el día 1). El tratamiento se administró durante un máximo de seis ciclos. La tasa de respuesta fue de 64 vs 42% (p<0,0001). Con una mediana de seguimiento de 19 meses, gemcitabina más cisplatino mejoró la sobrevida libre de progresión (mediana de 7 vs 5,6 meses, HR 0,55, IC 95%: 0,44 a 0,68) y aumento de la SVG (29,1 vs 20,9 meses, HR 0,62, IC 95% 0,45–0,84). El régimen de gemcitabine más cisplatino fue generalmente bien tolerado, se asoció con más toxicidad hematológica pero la misma no llevó a mayor discontinuidad del tratamiento.

Creemos, por lo tanto, que el tratamiento con CDDP-Gemcitabine es la opción de primera línea con mayor evidencia.

RT local en pacientes que debutan metastásicos.

Se ha evaluado el tratamiento con RT a nivel del tumor primario en un grupo de pacientes que debutan metastásicos y reciben tratamiento de PQT de primera línea, como analizaremos a continuación.

Se trata de un estudio fase III, randomizado, multicéntrico publicado en JAMA Oncology en Setiembre 2020 (JAMA Oncol. September 2020; 6 (9): 1345–1352). Se reclutaron pacientes con confirmación histopatológica de carcinoma nasofaríngeo metastásico (EIVc de la AJCC 7° edición), que hubiesen presentado respuesta completa (RC) o parcial (RP) (evaluada por estudio de imagen luego de 3 ciclos de CDDP+5FU, Cisplatino 100 mg/m² iv D1, 5FU 5g/m² IC iv en 120 hs, C/21 días por 6 ciclos) como primera línea de tratamiento por su enfermedad diseminada. Se excluían pacientes que previamente hubiesen recibido un tratamiento con criterio radical con RT/QT sobre nasofaringe.

Se reclutaron 126 pacientes, dado que ya con los resultados de dicho análisis preliminar se sugirió

la detención de la randomización por cuestiones éticas, dado el beneficio observado con la RT. El Plan de RT era IMRT, 21 días luego de último ciclo de QT. Las dosis prescritas fueron 70 Gy al tumor primario, 60 a 66 Gy a la cadena ganglionar cervical, en 33 fracciones, 5 veces por semanas.

Con una mediana de seguimiento de 26.7 meses la tasa de SG a 2 años (EP primario del estudio) fue de QT + RT 76.4% vs QT sola 54.5%, HR 0.42; 95% CI; 0.23–0.77, P = .004. El beneficio fue consistente para la mayoría de los subgrupos. También se evidenció beneficio en el EP secundario, siendo las tasas de SLP a 2 años de QT+RT 35% y QT 3,6%, HR 0,36; IC 95%, 0,23–0,57; P <0,001. El beneficio se mantuvo tanto para la progresión a nivel local y regional (recaídas en QT+RT 0% vs QT 9.5%) y a distancia (recaídas en QT + RT 54,0% vs QT 68,3%).

Se observó una alta adherencia en ambos brazos de tratamiento, con similar incidencia de neutropenia y bajas tasas de EA gastrointestinales y renales. Los EA asociados a RT fueron comparables a los encontradas en otros estudios, y no llevaron a una discontinuidad del tratamiento por encima de lo esperado.

En suma: Se demuestra que el tratamiento con RT en la lesión primaria y territorio ganglionar resultó en un aumento significativa de SG y SLP (HR 0.42 y 0.36, respectivamente) en pacientes que debutan con cáncer nasofaríngeo metastásico, con sensibilidad inicial a la quimioterapia con cisplatino y 5-FU (RP o RC), que no habían recibido RT previamente (debut como metastásicos). Se destaca que además de lograr una reducción en la recaída locorregional, la RT disminuye la recurrencia de enfermedad a distancia, sugiriendo la hipótesis de que el tratamiento de la lesión primario podría retrasar la siembra de clones tumorales posteriores a distancia.

Se destaca que el estudio tuvo que ser cerrado de forma prematura por comité de revisión independiente debido al beneficio observado.

Creemos que es una opción recomendada en este grupo de pacientes.

Inmunoterapia en primera línea en tumores nasofaríngeos:

Contamos con dos estudios asiáticos que han evaluado el rol del agregado de inmunoterapia en base a Toripalimab (agente anti PD-1, Nat Med. 2021;27(9):1536. Epub 2021 Aug 2) y Camrelizumab (anti PD-1, Lancet Oncol. 2021;22(8):1162. Epub 2021 Jun 23) agregados al tratamiento de primera línea en base a CDDP–Gemcitabine. Los mismos han mostrado un beneficio en SLP en comparación con la quimioterapia sola. Toripalimab: mediana de SLP de 12 versus 8 meses, con tasas de SLP a un año 49 versus 28%, HR 0,52, IC del 95%: 0,36 a 0,74. Camrelizumab: mediana de SLP de 10 frente a 7 meses, HR 0,54, IC del 95%: 0,39 a 0,76. Resultados de sobrevida global están pendientes. Se aguardan dichos resultados, y un mayor seguimiento para efectuar una recomendación formal (al momento de publicación de este pautado ambos fármacos solo están aprobados en China).

Líneas subsiguientes:

Luego de progresión, puede ser opción rotar a otros de los agentes de quimioterapia no utilizados.

Contamos con estudios fase II de brazo único que muestran tasas de respuesta entre 15–40% (ver tabla). Ninguno ha sido comparado entre sí.

Se han evaluado el cetuximab y varios ITK como sorafenib y pazopanib, en fases II de brazo único con resultados poco alentadores (ver tabla), por lo que no se los puede recomendar formalmente.

Se han evaluado algunas estrategias de inmunoterapia adoptiva, vacunación o inhibidores de puntos de control inmunológico (pembrolizumab, nivolumab) en estudios muy preliminares, por lo que no se recomiendan de manera formal.

Tto luego de progresión a sales de platino				
	Tasa de respuesta	SLP	SVG	Ref.
Capecitabine (Fase II n= 17)	23,5%.	4,9 meses	7,6 meses	Oral Oncol. 2003;39(4):361
Capecitabine (Fase II n= 23)	47%	14 meses	No alcanzada a 18 meses.	J BUON. 2008;13(1):37.
Irinotecan (Fase II, n=28)	18%	3,9 meses	11,4 meses	Cancer. 2005;103(3):576
Docetaxel (Fase II, n=30)	50,3%	5,3 meses	12,8 meses	Ann Oncol. 2011;22(3):718
Gemcitabine+Vinorelbine (fase II, n=39)	36%	5,6 meses	11,9 meses	Head Neck. 2006;28(1):74.
Gemcitabine+Vinorelbine (fase II, n=61)	37,7%	5,2 meses	14,1 meses	Oral Oncol. 2012;48(11):114 6. Epub 2012 Jun 27.
Pemetrexed (fase II, n=15)	11 pacientes	4 meses	No informado	Oral Oncol. 2012 May;48(5):441 – 4.
Cetuximab (fase II, n=60)	11,7%	2,7 meses	7,7 meses	J Clin Oncol. 2005;23(15):356 8. Epub 2005 Apr 4
Sorafenib * (fase II, n= 27)	40,7%	1,8 meses	4,2 meses	J Clin Oncol. 2007;25(24):376 6
Pazopanib * (fase II n=33)	54,1%	No informado	No informado	Clin Cancer Res. 2011;17(16):548 1

Pembrolizumab (fase Ib, n= 28)	25,9%	No informado	No informado	J Clin Oncol. 2017;35(36):4050
Nivolumab (fase II, n=44)	20,5%	19,3% de tasa de SLP a 1 año	20% de tasa de SVG a 1 año	J Clin Oncol. 2018;36(14):1412

PRONÓSTICO

El pronóstico del carcinoma nasofaríngeo está dado por estadio de la enfermedad al diagnóstico, según datos reportados en la literatura la supervivencia en el estadio I es de 90% a 5 años y de 58 % para los estadios IV (A. Lee, J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 1107–16). Otro factor de mal pronóstico son los altos niveles de ADN de VEB en sangre. La presencia de ADN viral luego de finalizado el tratamiento podría dar un factor de recurrencia de enfermedad (Leung SF, J Clin Oncol 2006; 24:5414.).

SEGUIMIENTO

Finalizado el tratamiento será necesario una evaluación clínica e imagenológica. Para la cual se recomienda RNM de base de cráneo y/o PET-TC tres meses después de finalizada la RT. Para el seguimiento posterior, se aconseja examen clínico cada 3 meses en los primeros 2 años, cada 4 a 6 meses hasta los 5 años y posteriormente anual. No hay consenso sobre la periodicidad necesaria de los estudios de imágenes y se aconseja que se realicen de acuerdo a criterio del clínico tratante.

INTRODUCCIÓN:

Los carcinomas de Glándulas Salivales (GS) son un grupo de tumores poco frecuentes y heterogéneo que representan cerca del 0,5% de todas las neoplasias malignas y menos del 3–5% de todos los cánceres de cabeza y cuello, pudiendo originarse a nivel de las GS mayores (parótida, submaxilar, sublingual) y GS menores que se encuentran distribuidas a lo largo del tracto aerodigestivo. Dada su baja frecuencia se recomienda que sean manejados en centros con alto volumen de esta patología.

Epidemiología:

La mayoría de las neoplasias de las glándulas salivales se originan en:

- Glándula parótida: 70% (80% benigno, **20% maligno**).
- Glándula submaxilar: 22% (50% benigno, **50% maligno**).
- Glándula sublingual y GS menores: 8% (10% benigno, **90% maligno** y 25% benigno, **75% maligno** respectivamente). (CritRev Oncol Hematol. 2010;74(2):134)

La incidencia anual de tumores malignos epiteliales de las GS mayores y menores varía entre 0,42 y 1,8/100.000 según datos extraídos de GLOBOCAN 2018 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/2-Salivary-glands-fact-sheet.pdf>)

A pesar de ser tumores poco frecuentes, la OMS reconoce 25 subtipos con diferente curso clínico y pronóstico (Head NeckPathol 2017;11 (1):55–67). Los tumores malignos más frecuentes son los carcinomas mucoepidermoides y los carcinomas adenoides quísticos (33 y 24% de los casos según algunas series) (Oral Oncol. 2008;44(4):407). El resto son menos frecuentes (carcinoma de células acinares 8–14%, carcinoma ex adenoma pleomórfico 10%, carcinoma de los ductos salivares 10%, entre otros) (JournalofOncologPract, 14 (2) 2018:99–108)

La edad media de presentación es de 47 años, con igual distribución por sexo.

En nuestro país según datos de la Comisión Honoraria de lucha contra el Cáncer entre el periodo 2011–2015 tenemos una tasa de incidencia ajustada de 0,56 x 100000 habitantes.

Factores de riesgo:

Si bien la etiología es desconocida, hay factores que se han asociado a un aumento en el riesgo de cáncer de GS, entre ellos:

- Ocupacionales: fabricación de productos de caucho, asbesto, plomería, goma, algunos tipos de madera.
- Radiaciones ionizantes.
- Tabaquismo.
- Infecciones virales (HIV, EBV).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN:

El diagnóstico se basa en la clínica (anamnesis y examen físico), imagenología, y confirmación anatomopatológica.

Presentación clínica:

Masa palpable indolora (no pudiendo diferenciarse clínicamente de tumores benignos). Rápido crecimiento, dolor, compromiso del nervio facial, y linfadenopatías son criterios sugestivos de malignidad.

Diagnostico positivo y extensión lesional:

PAAF: Es la técnica de elección para el diagnóstico de tumoraciones parotídeas o de glándulas salivales submaxilares. Puede ser guiada por ecografía, principalmente en tumores de parótida, debido al riesgo de daño del nervio facial y sangrado. Es de primera elección para la evaluación de adenopatías cervicales. Para el diagnóstico de malignidad la sensibilidad y especificidad se estiman en 80 y 97% respectivamente, con un VPP de 90% y VPN de 94%. (Oral Maxillofac Surg (2012) 16:267–283)

Core biopsia: Si bien en algunos casos de tumores de glándulas salivales menores a los que se puede acceder desde dentro del tracto aerodigestivo puede plantearse la core-biopsia, la misma NO se recomienda para tumoraciones parotídeas o tumoraciones a las que se acceda desde el exterior por el riesgo de diseminación locorregional (Oral Maxillofac Surg (2012) 16:267–283; Critical Reviews in Oncology/Hematology 74 (2010) 134–148)

Estudios de inmunohistoquímica y moleculares pueden ser útiles en casos de diagnóstico incierto.

Ecografía de cuello: Estudio útil, de bajo costo, no invasivo, que proporciona una excelente localización tumoral, especialmente en la glándula parótida dado que el 90% de los tumores que en ella asientan se ubican en el lóbulo superficial, pudiendo también detectar compromiso linfoganglionar cervical. Pierde sensibilidad con tumoraciones en el lóbulo profundo de la parótida y en glándulas salivales menores.

La ecogenicidad heterogénea, márgenes pocos definidos, invasión de tejidos adyacentes y nódulos linfáticos patológicos son signos ecográficos de malignidad. Puede ser de utilidad en el diagnóstico citológico (biopsia eco-guiada). (Oral Maxillofac Surg, (2012) 16:267–283)

TC cervical c/contraste: Permite evaluar tumoraciones que se sospechan asociadas a glándulas salivales, sus características y relaciones con estructuras adyacentes. Especial utilidad para determinar relaciones con estructuras óseas (mandíbula, hueso temporal). También permite

evaluar compromiso ganglionar cervical. (Oral Maxillofac Surg, (2012) 16:267–283).

RNM cervical: Estudio de utilidad para una valoración más precisa de las relaciones tumorales en ciertas circunstancias. Más sensible para lesiones que involucran las glándulas salivares menores, sublinguales y lóbulo profundo de la parótida. Determina con mayor sensibilidad y especificidad el compromiso de partes blandas, la invasión perineural y la extensión intracraneana. (Oral Maxillofac Surg (2012) 16:267–283, Head and Neck Cancer, a multidisciplinary approach. 4ta de. 2014. Louis B.Harrison. Cap 25).

Radiografía de tórax y/o TC tórax: Si bien el cáncer de glándulas salivales se caracteriza por diseminarse a nivel locorregional, cuando metastatiza a distancia, el pulmón es el principal sitio afectado por lo que suele recomendarse TC tx y abdomen superior.

PET-TC: no se recomienda para evaluar masas parotídeas o del resto de las glándulas salivales dado que no tiene sensibilidad para diferenciar tumoraciones benignas de malignas (Falsos Positivos de hasta 73%). Estudios retrospectivos sugieren que tendría mayor sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis ganglionares y a distancia, por lo que puede ser una opción ante dudas con otros métodos de imagen. (J NuclMed 48:240, 2007), (J NuclMed 58:881,2012), (Laringoscoupe 120:734, 2010)

Centellograma óseo: si síntomas o fosfatasa alcalina elevada.

Valoración general: Hemograma, creatininemia, funcional y enzimograma hepático, ionograma.

ESTADIFICACION TNM 8vaed. 2017 (AJCC):

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 de cráneo y/o láminas pterigoideas y/o implicación de la carótida.

N1: ganglio linfático ipsilateral ≤ 3 cm, sin extensión extra nodal

N2a: ganglio linfático ipsilateral ≤ 3 cm, con extensión extra nodal,

o ganglio linfático ipsilateral > 3 cm y ≤ 6 cm sin extensión extra nodal.

N2b. múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ≤ 6 cm, sin extensión extra nodal. **N2c** ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ≤ 6 cm, sin extensión extra nodal.

N3a: ganglio(s) linfático(s) > 6 cm, sin extensión extra nodal.

N3b ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, con extensión extra nodal,

o múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales con extensión extra nodal, o un ganglio contralateral de cualquier tamaño con extensión extra nodal.

M0: sin metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

I: T1N0M0; II: T2N0M0; III: T3N0M0 o T1–3N1M0; IVA: T4aN0–1M0 o T1–4aN2M0; IVB: T4bqqNM0 o qqTN3M0; IVC: qqTqqNM1.

FACTORES PRONÓSTICOS:

- Estadío tumoral
- Compromiso del nervio facial
- Localización tumoral
- Diseminación ganglionar y a distancia
- Subtipo histológico (adenoide quístico)
- Invasión perineural y linfovascular
- Tamaño tumoral
- Compromiso linfático
- Grado histológico
- Márgenes positivos

TRATAMIENTO:

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Se plantea resección tumoral completa con márgenes libres en estadio I, II, III y IV resecable. La resección quirúrgica suele ser curativa en la mayoría de los tumores de bajo grado, pequeños y accesibles.

En el caso de los tumores parotídeos se debe preservar la funcionalidad del nervio facial siempre que sea posible. En el caso de tumores del lóbulo superficial de la parótida puede considerarse la resección exclusiva de dicho lóbulo. No se recomienda sólo la enucleación del tumor por las mayores tasas de recidiva. Si el lóbulo profundo está comprometido debe plantearse la parotiroidectomía total, con preservación del nervio facial (a menos que este esté comprometido) (Oral Oncol. 2005;41(10):1021)

Si se conoce a priori la malignidad en una tumoración submaxilar debe resecarse la misma en conjunto con ganglio linfáticos del nivel I.

Las tumoraciones de glándulas sublinguales pueden resecarse por vía transoral o externa según tamaño y relaciones.

La cirugía de los tumores de glándulas salivales menores va a depender de su localización.

Un 10–20% de pacientes presentan compromiso ganglionar clínico en quienes está indicada la disección cervical.

La disección ganglionar de cuello electiva en pacientes clínicamente N0 es un aspecto

controversial dado que aproximadamente un 12 – 45% presenta metástasis ganglionares ocultas al momento del diagnóstico. En general se reserva para tumores de alto grado histológico, extensión extra glandular, tumor mayor a 4cm, compromiso de estructuras nerviosas, invasión linfovascular (J Oral Maxillo fac Surg. 2005; 63(7):917)

TRATAMIENTO ADYUVANTE

RADIOTERAPIA

La RT mejora el control locorregional. No existen estudios prospectivos que demuestren beneficio en sobrevida en carcinomas de GS de alto riesgo o localmente avanzados. A pesar de no contar con estudios randomizados que evalúen la RT postoperatoria para carcinoma de GS, ensayos retrospectivos muestran que la RT aumenta el control local para pacientes de alto riesgo. (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61:103–11; Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(1):189–95; Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37:79–85.)

En un análisis retrospectivo del SEER que incluyó 2170 pacientes con tumores de grado histológico alto, T3 y T4 y/o compromiso ganglionar, el uso de RT postoperatoria resultó en aumento de la SG. (HR=0.76; IC del 95%: 0.65–0.89; $p<0.001$) (Arch Otolaryngol Head Neck Surg 137:1025, 2011)

Indicaciones a considerar:

- Tumores T2 y de alto grado histológico o estadios avanzados (T3, T4).
- Invasión de estructuras adyacentes.
- Invasión perineural y vasculolinfática.
- Compromiso ganglionar.
- Resecciones R1.
- Tumores irresecables o inoperables.
- Recurrencia tumoral.
- Histología adenoide quístico
- Tumores de glándulas salivales menores

RT electiva a nivel ganglionar: Considerar en pacientes de alto riesgo en quienes no se realizó disección ganglionar quirúrgica o aquellos inoperables. (Int. J. radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 67, 988–994, 2007)

Radio quimioterapia concurrente adyuvante.

En cuanto al papel de la RT-QT concurrente, la literatura es muy escasa y se basa solamente en series retrospectivas por lo que su rol es controvertido.

Un estudio retrospectivo evaluó el papel de la RT-QT adyuvante basada en platino en 24 pacientes estadio III y IV (83% márgenes positivos o exiguos). La sobrevida a 3 años en pacientes tratados con RT-QT concurrente fue 83% vs 44% en aquellos tratados con RT aislada. ($p=0.05$) (ArchOtolaryngol Head Neck Surg 135:687, 2009). Otro ensayo retrospectivo más reciente (2016) y con un número mayor de pacientes, $n=93$, mostro un aumento significativo del control locorregional a 8 años sin impacto en la sobrevida global. (RadiatOncol. 2016;11(47):1-10). Sin embargo, un estudio retrospectivo publicado también en 2016, con 2210 pacientes (GH 2 o 3, márgenes o ganglios positivos) mostró peor sobrevida para el grupo de pacientes con RT/QT en comparación con la RT sola (SVG a 5 años 38.5% vs 54.2%, HR 1.51; IC 95%1.29-1.76; $P < .001$) (JAMA Otolaryngology.2016; 142:11)

Un estudio randomizado fase II del RTOG (1008) actualmente en curso podría aportar más información acerca de la eficacia de la RT-QT concurrente. El mismo reclutó 63 pacientes con carcinoma de GS resecados, de alto riesgo (GH 2-3, márgenes próximos o positivos, N+) y los randomizó a RT exclusiva con una dosis de 60-66 Gy vs RT concurrente con cisplatino 40 mg/m² semanal, se esperan resultados finales para 2023. Una comunicación preliminar en 2014 a modo de abstract, con 35 meses de seguimiento, mostró que el grupo de QT-RT presentó una menor SV libre de enfermedad a 3 años en el análisis univariado (25.4% vs 71.3%, $p: 0.001$), pero dicha diferencia no se mantuvo en el análisis multivariado. Aguardamos publicación final de este trabajo (Int.Jour. Rad. Oncology, 90,1s,2014 Abs 1002).

TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD IRRESECABLE

El tratamiento no quirúrgico solo se recomienda en caso de pacientes con enfermedad localizada pero irresecable, o en aquellos no candidatos a la cirugía por distintas comorbilidades.

No contamos con ensayos randomizados que determinen una conducta formal en este escenario. Contamos con series retrospectivas que muestran en pacientes con tumores de glándulas salivales tratados solo con RT tasas de control a 10 años entre 60-70% (Int J RadiatOncolBiolPhys. 1996;35(3):443, Cancer. 2005;103(12):2544. Int J RadiatOncolBiolPhys. 2006;66(4):1044)

Tampoco contamos con ensayos prospectivos que evalúen el rol del tratamiento concurrente con RT/QT. Puede considerarse en algunos pacientes, teniendo en cuenta las características de los mismos, sus comorbilidades y eventuales efectos adversos. (Adv Otorhinolaryngol. Basel, Karger, 2016, vol 78, pp 157-167, Adv Otorhinolaryngol. Basel, Karger, 2016, vol 78, pp 141-147)

RECAÍDAS LOCORREGIONALES

De ser posible puede plantearse re-resección quirúrgica con márgenes oncológicos. Considerar posteriormente RT adyuvante si no había recibido, +/- QT.

De ser irresecable, puede plantearse RT +/- QT según las consideraciones ya vistas. (Adv Otorhinolaryngol. Basel, Karger, 2016, vol 78, pp 157-167, Adv Otorhinolaryngol. Basel, Karger, 2016, vol 78, pp 141-147)

ENFERMEDAD DISEMINADA, TRATAMIENTO SISTÉMICO

La heterogeneidad de este tipo de tumores, y la baja frecuencia no han permitido que se realicen ensayos clínicos randomizados que puedan pautarnos conductas formales.

Los regímenes basados en platinos se asocian a mayor tasa de respuesta, ya sea como monoterapia o como régimen combinado, aunque no está claro si la PQT tiene alguna ventaja sobre la MQT.

En general, la respuesta no sobrepasa el 30%, siendo incluso menor en el adenoide quístico (10–15%). (Surgical Pathology 10 (2017) 155–176).

Uno de los regímenes más estudiados fue el CAP (Ciclofosfamida, Doxorubicina y Cisplatino). Un estudio con 13 pacientes (9 ACC, 4 Adenocarcinoma) mostró una tasa de respuesta objetiva de 46% con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses. No hay estudios que comparen CAP con otros agentes. (Cancer 60:2869–2872, 1987)

Una serie retrospectiva reciente que incluyó 60 pacientes (ACC 57%, Adenocarcinoma 25%, otros 18%) tratados con cisplatino y vinorelbine, reportó una tasa de respuesta del 31% en primera línea y 5% en segunda línea. (JCO 2012, ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol30, N°15 2012:5548)

La respuesta a la QT parece estar influida por el subtipo histológico. En pacientes con MEC y tumores indiferenciados, parece obtenerse una mejor tasa de respuesta con drogas que son activas en los carcinomas de células escamosas (cisplatino, 5-FU, metotrexato). (Otolaryngol Head Neck Surg. 1986; 95:165–170)

El paclitaxel fue asociado a tasas de respuesta del 26% en un estudio Fase II, con 45 pacientes, mostrando dicho beneficio en el carcinoma mucoepidermoide (14 casos) y adenocarcinoma (17), no observándose respuesta en pacientes con ACC (14 casos). (Head Neck 28:197, 2006)

El régimen carboplatino–paclitaxel ha demostrado presentar respuestas objetivas en algunos pacientes con MEC y Adenocarcinoma en estudios fase II, (Anticancer Res 20:3781, 2000) pudiendo ser utilizada en estos subtipos histológicos

Dado que no contamos con estudios que muestren beneficio en sobrevida con el tratamiento sistémico, la QT podría reservarse para pacientes sintomáticos o con enfermedad rápidamente progresiva en los que se requiera una respuesta rápida.

Los pacientes con ACC son generalmente refractarios a la QT, por eso, en aquellos casos asintomáticos o con enfermedad indolente puede considerarse el seguimiento clínico.

Contamos también con algunos reportes con terapia anti androgénica en pacientes con carcinomas de los ductos salivales (subtipo poco frecuente) con sobreexpresión receptor de andrógeno (90%) y algunos casos de adenocarcinoma NOS (el resto de las histologías rara vez presenta esta condición). Un ensayo fase II prospectivo con n 36 mostró una TRO de 42% en dicho grupo de pacientes con leuprolide más bicalutamida (Ann Oncol. 2018;29(4):979)

Existen estudios fase II de brazo único y reportes de casos con terapias biológicas con escasa respuesta objetiva en su mayoría, pero que han demostrado estabilización lesional en algunos

casos (imatinib si sobreexpresión de ckit, gefitinib, trastuzumab y lapatinib si sobreexpresión de HER2, sorafenib). Ninguno de estos fármacos tiene un rol establecido en la terapéutica de estos pacientes.

	Histología		
	Adenoide quístico	Mucoepidermoide	Adenocarcinoma
	Nro Respuesta/Total ptes (% respuesta)	Nro Respuesta/Total ptes (% respuesta)	Nro Respuesta/Total ptes (% respuesta)
Cisplatino (Cis) (Licitra, L; et al. Cancer 1991; 68:1874. de Haan, L; et al. Head Neck 1992; 14:273.)	2/32 (6)	1/5	0/5
Vinorelbine Airoldi, M; et al. Cancer 2001; 91:541	2/13 (15)	–	2/5
Epirubicina Vermorken, J; et al. Ann Oncol 1993; 4:785.	2/20 (10)	–	–
Paclitaxel Gilbert, J; et al. Head Neck 2006; 28:197.	0/14	3/14 (21)	5/17 (29)
CAP or CAP/5-FU Dimery, I; et al. J Clin Oncol 1990; 8:1056. Cancer 60:2869–2872, 1987	12/43 (28)	5/6 (83)	23/37 (62)
Cis/doxo ± 5 FU Venook, A; et al. J Clin Oncol 1987; 5:951. Tsukuda, M; et al. J Cancer Res Clin Oncol 1993; 119:756	6/19 (32)	1/4	8/14 (57)
Cis/vinorelbine Airoldi, M; et al. Cancer 2001; 91:541.	4/9 (44)	–	1/5
Carbo/paclitaxe	2/10 (20)	–	

I Airoldi, M; et al. Anticancer Res 2000; 20:3781.			
Cis/gemcitabine Laurie, SA; et al. Cancer 2010; 116:362.	2 / 10 (20)	1 / 4 (25)	3 / 8 (38)

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos probablemente se originen de manera difusa a través del sistema endocrinológico, dividiéndose en tumores que se localizan a nivel broncopulmonar, gastro- entero- pancreáticos y tumores glandulares (hipófisis, tiroides, paratiroides, suprarrenales).

Los Tumores Neuroendocrinos Gastro-Entero-Pancreáticos (TNE GEP) son un grupo heterogéneo de tumores, que derivan de células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y del páncreas. Sus células se caracterizan por la presencia de gránulos neurosecretores identificados por medio de microscopía electrónica o inmunohistoquímica (IHQ). Los TNE GEP aparecen en todas las edades, con un pico de incidencia en la quinta década. Una excepción es el carcinoide del apéndice, con una incidencia máxima por debajo de los 30 años.

Hubo un aumento en la incidencia en las últimas décadas, probablemente relacionado al mejor conocimiento y técnicas diagnósticas. Suelen presentar positividad para cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neuronal específica, PGP9.5 y PDX-2, este último es altamente sensible y tiene gran precisión diagnóstica en TNE origen pancreático (J Natl Compr Canc Netw 12:1397, 2011).

Con respecto a su origen embriológico: los TNE bronquiales, gástricos, duodenales, pancreáticos y de vesícula biliar derivan del intestino proximal. Mientras que del intestino medio, derivan los tumores del intestino delgado, apéndice y colon ascendente; y del intestino distal derivan los tumores de colon transversos, descendentes, sigmoides y rectos.

La mayoría son esporádicos, y sus factores de riesgos no son completamente entendidos aún. Sin embargo estos tumores pueden formar parte de síndromes hereditarios como: neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2 (MEN-1, MEN-2), enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), esclerosis tuberosa y neurofibromatosis, presentándose clínicamente 15 años antes que los casos esporádicos. Cerca 1 % de los tumores neuroendocrinos están asociados a cluster familiar (Virchows Arch 2007 Aug; 451 Suppl 1: S29-38).

Los TNE GEP pueden ser clasificados según, su origen, la secreción de polipéptidos u hormonas y su grado de diferenciación anatomopatológica. Todo ello permite entender su presentación clínica, estadificación y conducta terapéutica. El abordaje diagnóstico y terapéutico debe ser interdisciplinario.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Prácticamente todos los tumores neuroendocrinos pueden secretar hormonas y su manifestación clínica dependerá de ello. Por tanto clínicamente los TNE pueden dividirse en **funcionales** y **no funcionales**.

Los tumores funcionales presentan manifestaciones clínicas relacionadas a las hormonas o

neurotransmisores activos secretados. Estos péptidos pueden ser no específicos como histamina, hormona antidiurética (ADH) o péptido relacionado a la paratohormona (PTH), o relativamente específicos para ciertas neoplasias, como por ejemplo para el glucagonoma, la secreción de glucagón. Los tumores carcinoides clásicos tienden a producir serotonina, presentándose clínicamente síndrome carcinoide.

Los TNE pancreáticos (o tumores de los islotes pancreáticos) se clasifican según el péptido producido como se detalla a continuación:

- **Insulinomas;** benignos en 90%, causan hipoglicemia y se caracterizan por glicemia < 40 mg/dl, insulina sérica >6 UI/mL, péptido C > 0.2 mmol/L, proinsulina >5UI/mL y prueba de ayuno prolongado de 72 hs positivo en 99% de las veces.
- **Gastrinomas;** malignos en su mayoría, causan hipergastrinemia con úlceras pépticas (síndrome Zollinger–Ellison), se caracterizan pH gástrico <2, gastrina sérica > 10 veces el nivel normal y prueba de secretina positiva (aumentada). Su origen varía, 37% pancreáticos, duodeno 56%, hígado 6% y ovario 1%.
- **Glucagonomas;** son poco frecuentes y malignos, pueden ser asintomáticos, pueden presentarse con eritema migratorio necrolítico.
- **VIPomas;** muy poco frecuentes, se localizan 90% páncreas.
- **Somatostatinomas:** muy poco frecuentes, usualmente malignos

La Tabla 1 resume las manifestaciones clínicas esperadas dependiendo del tipo tumoral y el péptido secretado al torrente sanguíneo.

CLÍNICA	TIPO TUMOR	TIPO CELULAR	PRODUCTO	MALIGNIDAD
Rubor, diarrea, broncoespasmo, hipotensión	carcinoide	Enterocromafin	Serotonina, histamina	100 %
Úlcera péptica, diarrea	gastrinoma	Insular no-β	Gastrina	60 – 90 %
Hipoglicemia	Insulinoma	Insular no-β	Insulina, factor de crecimiento similar a la insulina	< 10 %
Dermatitis, demencia Diabetes, trombosis venosa profunda (TVP)	glucagonoma	Insular A	Glucagón	50 – 80 %
Diabetes, esteatorrea, Litiasis biliar	somatostatinoma	Insular D	Somatostatina	> 70 %
Eritema necrolítico	PPoma	Insular PP	Polipéptido pancreático	
acromegalia	GHRHoma	Insular no-β	Somatotropina, hormona del crecimiento	> 30 %
Cushing	CRHoma	Insular no-β	Corticotropina	
Diarrea, hipopotasemia, aclorhidria	VIPoma,	Insular D	Péptido intestinal vasoactivo	
Hiperpigmentación	GHRHoma	Insular no-β	Hormona estimulante de los melanocitos.	

TABLA 1.

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.

La clasificación y nomenclatura de las TEN es compleja y confusa. Por ahora, no hay un solo sistema de nomenclatura, clasificación o estadificación que sea adecuado para los TEN en todos los sitios anatómicos.

La clasificación de las TNE GEP ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas, esto se demuestra en la clasificación de OMS para los TNE del tubo digestivo y en particular para los TNE pancreáticos (OMS 2017).

El informe de la patología debe incluir tres puntos claves para poder clasificar el grado de agresividad del tumor: grado de diferenciación tumoral, índice mitótico y Ki67. De presentar discordancia entre el índice mitótico y el Ki67 se recomienda considerar el grado más alto para asignar una clasificación.

En 2010 la European Neuroendocrine Tumor Society (ENTS) y la OMS definieron la nomenclatura y clasificación de las neoplasias neuroendocrinas que surgen en el tracto gastrointestinal como se detalla en la siguiente tabla:

Diferenciación	Grado de diferenciación	Índice Mitótico	Ki67	Nomenclatura tradicional	Definición de ENTS y OMS
Bien diferenciado	Bajo grado (G1)	<2/10 campo de gran aumento	<3%	Carcinoide, tumor de islotes, pancreáticos	Tumor neuro endocrino G1
	Grado Intermedio (G2)	2–20/10 campo de gran aumento	3 a 20%	Carcinoide, carcinoide atípico, célula de los islotes, tumor pancreático (neuro) endocrino	Tumor Neuroendocrino G2
Pobrementemente diferenciado	Alto grado (G3)	> 20/10 campos de gran aumento	>20%	Carcinoma Células pequeñas	Tumor Neuroendocrino G3, células pequeñas
				Carcinoma a células grandes	Tumor Neuroendocrino G3, células grandes

Tumores carcinoides (TC):

Son tumores que se presentan con una incidencia similar en ambos géneros, con una edad mediana 50 años. Suelen localizarse a nivel gastrointestinal con mayor frecuencia (74 %) y luego a nivel respiratorio (25 %). Con la resección quirúrgica se alcanzan niveles de supervivencia a 5 años del 82%.

Gastrinomas:

Representan el 25 % de los tumores de los islotes pancreáticos. Aproximadamente el 66 % son esporádicos, estando un 30% asociados a síndromes NEM - 1. La mayoría están localizados en el duodeno, pero pueden presentarse a nivel gástrico, pancreático y yeyuno. Frecuentemente son únicos y 60-85 % malignos. La cirugía cura un 50% de estos tumores.

Insulinomas:

Representan el 15% de los tumores de los islotes pancreáticos. Son tumores con un pico de incidencia entre los 40 y 60 años. 80-85% son benignos y entre un 10-15% son malignos. 5-10% son multifocales y el 80% son funcionales. Su manifestación clínica suele ser como lo describe la tríada de Whipple: síntomas de hipoglucemia, glicemia < 40 mg/dL y resolución del cuadro con la administración de glucosa.

Glucagonomas:

Representan el 5% de los tumores de los islotes pancreáticos. Suelen ser tumores únicos y malignos, diseminados en un 50-80% de los casos al debut. Son pacientes con hiperglicemias usualmente leves y asintomáticas, y se caracterizan por la presencia de un nivel de un glucagón plasmático en ayunas > 1000 pg/ml.

PARACLINICA:

Estudios de laboratorio:

Cromogranina A: Los TNE bien diferenciados, incluidos los carcinoides, se asocian con concentraciones elevadas de cromogranina en la sangre, que aumentan con una mayor carga tumoral. Es un marcador poco específico, por lo que no lo recomendamos con fines diagnósticos. Su utilidad está dada en pacientes con un diagnóstico establecido para evaluar la progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento o la recurrencia después de la resección quirúrgica.

Tener presente que los inhibidores de la bomba de protones elevan los valores de Cromogranina en sangre y deben ser suspendidos previos al estudio para evitar interpretaciones erróneas.

Ácido 5-hidróxi- indolacético (5-HIAA): Evaluación de la secreción de serotonina, utilizando una recolección de orina o plasma de 24 horas para el ácido 5-hidroxiindoleacético se recomienda en pacientes con tumores metastásicos especialmente si se sospecha el síndrome carcinoide.

Existen otros marcadores específicos, que deben solicitarse en función de la sintomatología del paciente (gastrina, insulina, glucagón y péptido vasoactivo intestinal).

TC Tórax-abdomen y pelvis: Identifica el tumor primario y sitios metastásicos tanto a nivel

gastrointestinal y pancreático, siendo más sensible para localizar tumores pancreáticos (ArchSurg. 2010; 145(3):276).

Fibroendoscopia: búsqueda del tumor primario a través de Esofagogastroduodenoscopia y colonoscopia.

Video cápsula de endoscopia para estudio de intestino delgado, aunque la misma no puede ser solicitada rutinariamente por riesgo a obstrucción intestinal (Can J Gastro- enterol. 2007; 21(2):113.).

OCTREOSCAN: Aproximadamente 80 % de los tumores neuroendocrinos, incluyendo los no funcionantes, tanto pancreáticos como carcinoides tienen alta concentración de receptores tipo 2 de somatostatina, que pueden ser radio-marcados (análogo octreotide (indium-111 [111-In] pentetreotide), para valorarse imagenológicamente en búsqueda de tumor primario (Tumori. 2011;97(5): 564.).

RNM abdominal: más sensible que la TC y Octreoscan para detección metástasis hepáticas (J ClinOncol. 2005;23(1):70.). La RMN hepática utilizando la técnica de short time inversionre-covery (STIR) es el examen con mayor sensibilidad en términos de detección de metástasis hepáticas (J ClinOncol 23:70, 2005).

PET-CT: La tomografía emisión positrones con fluordesoxiglucosa (FDG) tiene valor limitado en los tumores y carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, pero demuestra en general, una fuerte captación en los carcinomas poco diferenciados o indiferenciados (Ann NY AcadSci 1014:246, 2004). En tumores neuroendocrinos bien diferenciados, los distintos marcadores de PET- TC (18F-DOPA, 11-C-5-, 68-Ga- DOTATOC), han demostrado ser más sensibles en la detección tanto del tumor primario como metástasis (con sensibilidad >95%, comparado con otros estudios) (J ClinOncol. 2008;26(9):1489, Eur J NuclMed Mol Imaging. 2007;34(10):1617).

Valoración cardiológicas y ecocardiograma: En pacientes con síndrome carcinoide para evaluar si el paciente presenta cardiopatía carcinoide.

ESTADIFICACION y EVALUACION DE RIESGO

Se estatifican según el órgano de origen. En la 8va edición del TNM de la AJCC se realizaron modificaciones para las localizaciones de: duodeno y ampolla de Vater, Yeyuno-íleon y páncreas.

TRATAMIENTO

El tratamiento se divide según sean tumores neuroendocrinos bien diferenciados y mal diferenciados.

Los bien diferenciados son abordados de acuerdo a la extensión:

- 1) tumores localizados y resecables, con o sin metástasis.
- 2) tumores metastásicos resecables.
- 3) tumores metastásicos e irresecables, sintomáticos o no.

La cirugía es una opción terapéutica en los tumores localizados resecables, metástasis hepáticas resecables y como criterio paliativo.

1) TUMORES LOCALIZADOS RESECABLES

El gold standard de tratamiento es la resección quirúrgica, con o sin linfadenectomía. El único método curativo, principalmente en tumores gástricos < 1 cm (N Engl J Med 340:858, 1999).

Presenta una tasa de SV a 5 años de entre 80 a 100 %.

Los tumores mayores a 2 cm, multifocales y con presencia de atipia se deben resear incluyendo la disección ganglionar (N Engl J Med 340:858, 1999).

Se recomienda la disección ganglionar para todos los tumores neuroendocrinos pancreáticos, independiente del tamaño (IASCO:abstr 178, 2012).

No existe evidencia científica que justifique el tratamiento adyuvante.

2) METASTASIS HEPATICAS RESECABLES

En estos casos la cirugía se realiza con intención curativa. Está indicada en pacientes con tumores primitivos resecables y que presenten una buena reserva hepática. Tras la cirugía la SV a 5 años es de aproximadamente 70 % (Surgery 130:677, 2001; Am J Surg 169:36, 1995; J Am Coll-Surg 187:88, 1998; J Am CollSurg 190:432, 2000; Cancer Control 9:67, 2002).

En los tumores de intestino delgado, la disección de ganglios linfáticos locorregionales y retro-peritoneales es importante.

No existe evidencia científica que justifique el tratamiento adyuvante post metastasectomía.

3) TUMORES IRRESECABLES

El abordaje terapéutico de los tumores irresecables dependerá de la extensión de la enfermedad metastásica, así como si se trata de un paciente sintomático o no.

En el presente pautado se muestra de manera esquemática las técnicas de abordaje local y las alternativas de tratamiento sistémico aprobadas para tratamiento.

TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS HEPATICAS IRRESECABLES

Tratamiento paliativo, con el objetivo de disminuir síntomas a raíz de liberación péptido-hormonal.

En pacientes asintomáticos se debe tomar una conducta expectante, con control y seguimiento exclusivo, ya que permanecen sin síntomas por un largo período de tiempo.

En pacientes sintomáticos, existen 4 opciones al tratamiento quirúrgico con criterio paliativo:

- A) Embolización hepática con o sin QT
- B) Radiofrecuencia

- C) Citorreducción quirúrgica
- D) Trasplante hepático

A) EMBOLIZACION CON O SIN QUIMIOTERAPIA

Se realiza en pacientes con tumores irresecables, con enfermedad predominantemente hepática. Se puede realizar con o sin QT, no hay estudios aleatorizados que avalen una opción u otra, la experiencia en el MD Anderson Cancer Center sugiere que la embolización es mejor que la quimioembolización (Cancer 104:1590, 2005). Los pacientes con tumores neuroendócrinos secretores, sometidos a la embolización o manipulación de lesiones hepáticas (por radiofrecuencia o radioablación), tienen riesgo de desarrollar crisis carcinoide por liberación de exceso de serotonina en la circulación. En vista de esto, se debe iniciar dosis extra de octreotide, 50 mcg/h IV IC, 12 h antes, durante y por 48 h después del procedimiento (Anaesthesia 42:627, 1987)

Con la embolización se logra una reducción del tamaño tumoral, disminución de síntomas tumorales y endócrinos en 90%. Prolonga la SV a 5 años en 40% con una SV mediana de 32 meses (Cancer 71:2624, 1993; Surgery 116:1111, 1994; Am J Surg 175:408, 1998; Surgery 130:677, 2001; EurRadiol 13:136, 2003; Br J Surg 96:517, 2009).

Los agentes citostáticos más utilizados en la quimioembolización son: 5-Fu, cisplatino, mitomicina-c y adriamicina.

B) ABLACIÓN

La ablación se puede utilizar como modalidad de tratamiento primario para las metástasis hepáticas o como complemento de la resección quirúrgica. La técnica de ablación más utilizada es la **Radiofrecuencia**, pero se pueden utilizar otras modalidades que incluyen la **crioablación** y la **ablación por microondas**.

Con la Radiofrecuencia se logra un control sintomático entre el 70–90 % de los casos. Presenta ciertas limitaciones como ser el número de metástasis hepáticas, cuando su número supera las 8–10 metástasis; su tamaño, cuando son mayores a 5–6 cm; y por último, cuando las metástasis se encuentran próximas a grandes vasos. El efecto de la radiofrecuencia sobre la SV mediana aún no está establecido.

Estos procedimientos, que pueden realizarse por vía percutánea, laparoscópica o en el momento de la laparotomía. La zona de ablación es limitada, las técnicas de ablación pueden ser aplicables solo a lesiones pequeñas (típicamente ≤ 3 cm). Debido a que la mayoría de los pacientes presentan enfermedad multifocal y bilateral, el papel principal de la ablación puede ser como un complemento de la resección quirúrgica para permitir el tratamiento local de toda la enfermedad cuando la hepatectomía mayor sola puede comprometer la función hepática residual.

c) CITORREDUCCION

Se realiza con criterio paliativo. Aumenta la SV mediana en 3–4 veces.

En el 80 % de los casos se logra el control sintomático, y a su vez disminuye la necesidad de tratamiento con Octreotide (Surgery 111:48, 1992; World J Surg 20:908, 1996; Am Surg 68:667, 2002; J GastrointestSurg 6:664, 2002)

d) TRANSPLANTE HEPATICO

Tiene potencial curativo, pero presenta una alta mortalidad de entre 10–15 %. Esta opción terapéutica queda reservada para pacientes jóvenes, sin enfermedad extrahepática y para tumores bien diferenciados.

Los pacientes presentan SV a 5 años 30–70%. (World J Surg 20:908, 1996; Ann Surg 225:347, 1997; Ann Surg 225:355, 1997; J GastrointestSurg 8:208, 2004; Ann NY AcadSci 1014:265, 2004; LiverTranspl 12:448, 2006; TransplantProc 39:2302, 2007)

Por el momento no existen ensayos clínicos randomizados que comparen las diferentes estrategias quirúrgicas de tratamiento en pacientes con tumores neuroendocrinos gastro–enteropancreáticos.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA IRRESECABLE.

Análogos de la somatostatina:

– Asintomáticos:

Conducta expectante hasta que aparezcan signos de progresión de la enfermedad (síntomas o progresión radiológica).

En pacientes con tumores primarios del tracto gastrointestinal que tienen carga tumoral clínicamente significativa o enfermedad progresiva, se recomienda el inicio de octreotide LAR o lanreotide para controlar potencialmente el crecimiento del tumor si aún no lo están recibiendo.

La recomendación de considerar octreotide LAR en estos pacientes se basa en los resultados del estudio PROMID, estudio fase III, randomizado, doble ciego, que aleatorizó 85 pacientes con tumores de intestino medio (duodeno–apéndice y ciego) para octreotide LAR, 30mg, im mensualmente, versus observación. Aquellos tratados con octreotide LAR presentaron reducción en el riesgo de progresión del 66% (14.3 versus 6 meses; HR=0.34; IC del 95%: 0.20–0.59; p=0.000072). No hubo diferencia en la SG. (J ClinOncol 27:4656, 2009). Los pacientes que más se beneficiaron fueron los que tuvieron bajo volumen de enfermedad lo cual con– firma reportes previos que la carga tumoral es un fuerte factor pronóstico. (Neuroendocrino– logy. 2017;104(1):26–32.)

El estudio CLARINET fase III, randomizado, doble ciego aleatorizó 204 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, con receptor de somatostatina positivo no funcionales, a recibir lanreotide s/c 120 mg mensual vs placebo. La mayoría de los pacientes tenían tumores de páncreas e intestino medio, grados 1 y 2, con Ki 67 <10% . No se alcanzó la me– diana de supervivencia libre de progresión (SLP) en el brazo con lanreotide en comparación con 18 meses en el grupo placebo (HR 0.47; IC del 95% : 0.30–0.73) p<0.001). Ambos pacientes con TNE intestino medio y pancreáticos se beneficiaron de lanreotide. El beneficio fue más pronunciado en los pacientes con tumores del intestino medio (HR = 0,35; p = 0,009 para los tu– mores del intestino medio frente HR= 0,54; p= 0,064 para los pancreáticos). Además, los pacientes con carga tumoral hepática menor al 25% también presentaron aumento de la SLP (HR= 0,34; p = 0,0002). No hubo diferencia en la SG. La proporción de efectos adversos fue similar en ambos grupos (88 % en el grupo de lanreotide y 90 % en el grupo placebo), siendo más frecuentes la diarrea, dolor abdominal y litiasis biliar en el grupo

con lanreotide. [N Engl J Med 371: 224, 2014]

– Sintomáticos:

Los análogos de somatostatina (octreotide, lanreotide), controlan síntomas en pacientes con síndrome carcinoide y en la mayoría de los síndromes relacionados a tumores neuroendocrinos, mejora la calidad de vida de los mismos hasta 74%, y muestran respuestas bioquímicas de hasta 51.4%. (AlimentPharmacolTher 31:169, 2010). Sin embargo la reducción del tumor objetiva, imagenológicamente es < 10%. (Acta Oncol 30:503, 1991; Lancet 352:799, 1998; N Engl J Med 340:858, 1999).

Octreotide: Es un análogo sintético de la somatostatina. Produce la inhibición de la secreción exocrina del aparato digestivo (gastrina, serotonina), la inhibición de la secreción endocrina de hormonas (factor de crecimiento, insulina y glucagón). Es además un modulador de la motilidad GI y biliar. Muchos trabajos demostraron un efecto pro-apoptótico del octreotide en las células tumorales. Su mecanismo de acción es sobre los receptores 2 y 5 de la somatostatina inhibiendo la producción de neurohormonas.

Está indicado para el tratamiento sintomático, no está claro el impacto en la reducción de la tasa de crecimiento del tumor (J ClinOncol 27:4656, 2009). El control sintomático se logra con una mejor calidad de vida en un 80% de los pacientes, observándose respuestas bioquímicas en un 70%. Produce también la estabilización del tumor en un 20%. La administración de la octreotide de acción rápida y la de acción prolongada (LAR) mostraron una eficacia similar en el control de episodios de diarrea (p 0,72) con un mayor control de bochornos para la última. Los efectos adversos más frecuentes son; cólicos, náuseas, esteatorrea, flatulencia y litiasis biliar en un 50%.

Dosis: Comenzar 100 mg sc 3 veces por día aumentando según síntomas (máx. 1500 mg). A las 2 semanas comenzar con LAR im. 20 mg / mes manteniendo acción corta por 2 semanas (tiempo en el que se alcanza el nivel terapéutico). De persistir síntomas se puede escalar dosis de LAR a 30–40 mg im.

Lanreotide: tiene un perfil de eficacia y tolerancia similar, con respuestas sintomáticas en tumores funcionantes del 70–80%, respuestas humorales en tumores funcionantes del 70–80%; y respuestas objetivas en tumores funcionantes o no del 5–20%. Tiene como ventaja su acción prolongada que permite su administración mensual.

Dosis: 60, 90 o 120 mg im. cada 4 semanas.

Everolimus:

El beneficio de Everolimus en los tumores neuroendocrinos gastroentero pancreáticos fue evaluado en los siguientes estudios:

RADIANT-2: Es un estudio Fase III doble ciego multicéntrico que randomizó 426 pacientes con TNE bien diferenciados funcionantes (sitio del tumor primario: intestino medio en 50%, pulmón, colon, páncreas) a recibir everolimus 10mg v/o + octreotide 30 mg i/m cada 28 días vs Placebo + Octreotide 30 mg i/m. Sin beneficio en sobrevida global con el agregado de everolimus en esta población (29.2 meses en grupo con everolimus vs 35.2 meses en brazo que recibió placebo, [HR] 1.17, IC 95%, 0.92–1.49). (Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(7):1569–1575.).

El beneficio en la utilización de everolimus también fue evaluado en el estudio randomizado, fase III, RADIANT-4, en el cual 302 pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados gastro– intestinales o pulmonares, no funcionales, progresivos, fueron aleatorizados para recibir everolimus o placebo. Los dos brazos estaban bien balanceados con respecto al tratamiento previo recibido; 53% de los pacientes en el brazo con everolimus vs el 56% en el brazo con placebo habían recibido tratamiento previo con análogos de somatostatina, 26% versus 24% habían recibido quimioterapia y 22% versus 20% habían sido sometidos previamente a terapias loco– regionales.

La ubicación del tumor primario más frecuente fue el pulmón en el 30% de los pacientes seguido del íleon en el 24%. Everolimus se asoció a un aumento significativo en SLP (11 vs 3,9 meses; HR 0.48, IC 95% 0.35 – 0.67, $P < .00001$). La tasa de respuestas objetivas fue del 2% para el brazo del everolimus y 1% para el brazo del placebo, pero la tasa de control de la enfermedad fue de 82% para los pacientes asignados al grupo de everolimus comparado con 65% para el grupo placebo. Los datos aún son inmaduros como para estimar la mediana de sobrevida global.

Los principales efectos adversos fueron grado 1 y grado 2 e incluyeron estomatitis, diarrea, edemas, fatiga y rash. La estomatitis fue el evento adverso más frecuente grado 3 o 4 en pacientes tratados con everolimus (9%), seguido de diarrea (7%) e infecciones (7%). (Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):968–77).

Los TNE Pancreáticos metastásicos fueron evaluados en el RADIANT-3: es un estudio fase III randomizado, doble ciego, aleatorizó 409 pacientes para everolimus, 10 mg/día, versus placebo. El grupo que recibió everolimus (n=207) presentó reducción de riesgo de progresión del 65% y aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) en más de 6 meses de 4.6 para 11 meses (HR=0.35; IC del 95%: 0.27–0.45; $p<0.0001$) (N.Engl J Med 364:514, 2011).

En una actualización de este trabajo, presentado en ESMO 2014 se mostraron los datos a un seguimiento de 3.5 años del enrolamiento de este mismo. No se observó diferencia estadísticamente significativa, en la sobrevida global mediana, de 6.3 meses (44.02 vs 37.68 meses) con un HR =0.94 IC 95% 0.73–1.20 $P = 0.3$. Los autores adjudican la ausencia de significación estadística al alto cross over que se realizó del brazo placebo al brazo de tratamiento.

Inhibidores de la tirosina quinasa

El sunitinib fue evaluado como monodroga en TNE páncreas metastásicos, dicho estudio, multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparaba sunitinib v.o vs placebo, debió ser interrumpido en virtud del número excesivo de muertes en el brazo que recibió placebo en comparación a sunitinib, 37.5 mg/día continuo, con reducción de la razón de riesgo de muerte en el 59% (HR=0.41; IC del 95%: 0.19–0.89; $p=0.02$) y aumento de la SLP de 5.5 para 11.4 meses (HR=0.42; IC del 95%: 0.26–0.66; $p=0.0001$) (N Engl J Med 364:501, 2011; J ClinOncol 30:abstr 4118, 2012).

El pazopanib también mostró actividad en los tumores neuroendocrinos pancreáticos en un estudio de fase II, con tasa de respuesta del 17% entre 29 casos tratados (J ClinOncol 28:abstr 4001, 2010) y también constituye una opción a considerar para los pacientes que ya fracasaron a antiangiogénico o inhibidor de la mTOR (J ClinOncol 30:abstr 4119, 2012)

Para pacientes en que no se busca una respuesta objetiva rápida; everolimus 10 mg v.o día o sunitinib 37.5 mg v.o día.

Bevacizumab

Todavía no se ha establecido un papel para bevacizumab en el tratamiento de los TNE. En un reciente estudio Fase III, abierto, dirigido por el SWOG se aleatorizó a 427 pacientes con tumores neuroendocrinos progresivos a recibir interferón alfa-2b (5 millones de unidades 3 d/ semana) vs bevacizumab (15 mg/kg cada 21 días). El tratamiento con octreotide se incluyó en ambos brazos de este estudio. No se observaron diferencias significativas en la SLP 16.6 meses en grupo con bevacizumab vs 15.4 meses con interferón (HR 0.93, 95% IC 0.73 a 1.18 p=0,55), ni en SG (HR 1.16, IC 95%, 0.88 a 1.55; p=0,29). (James C. Yao, et al: J Clin Oncol 35:1695–1703).

Análogos de somatostatina radiomarcados

El beneficio con la utilización de análogos radiomarcados de la somatostatina como 177Lu– Dotatate, fue evaluado en el estudio NETTER–1, fase III, donde se randomizaron 230 pacientes con TNE de intestino medio, inoperable que progresaron bajo octreotide LAR a recibir cuatro dosis de 177Lu– Dotatate cada 8 semanas en combinación con octreotide LAR 30 mg cada 28 días u octreotide LAR 60 mg cada 28 días.

En un primer análisis publicado en enero de 2017 la SLP para octreotide LAR fue de 8 meses, mientras que aún no ha sido alcanzada en el brazo de la combinación (HR 0,21; 95% CI; 0.13– 0,33; p<0,001) representando un 79% de reducción del riesgo de progresión comparado al brazo control. El brazo de 177Lu– Dotatate se asoció a una tasa de respuestas objetivas significativamente más elevada (18% versus 3%). Un análisis interino también sugirió una mayor SG con 177 Lu–Dotatate, 14 vs 26 muertes, representando una reducción en el riesgo de muerte de 60% para el brazo de tratamiento (HR 0,40;p=0,004 considerando que para este para este análisis interino se requería una p=0,000085)

Los efectos adversos más comunes para el grupo de 177Lu–Dotatate fueron: náuseas (59 %, con un 4% de grado 3–4), linfopenia (18%, 9% grado 3 y 4), anemia (18%) y leucopenia (5%). Los efectos adversos severos relacionados con el tratamiento fueron más comunes en el brazo de 177Lu– Dotatate (9% versus 1%). La seguridad del tratamiento a largo plazo aún no ha sido reportada. (N Engl J Med 2017;376:125–35)

Un informe posterior evaluó el impacto del tratamiento con 177Lu–Dotatate en la calidad de vida. En el mismo se concluye que el agregado de 177Lu/Dotatate mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes, respecto al Octreotide LAR a altas dosis en pacientes con tumores neuroendocrinos en progresión. (J Clin Oncol. 2018;36(25):2578.)

INTERFERÓN ALFA (INF α):

Actúa mediante la estimulación de células T, aumento de expresión de MHC I, inhibición directa del

ciclo celular y tiene efecto antiangiogénico. Presenta una tasa de respuestas: objetivas 8–18%, sintomáticas 40–70%, bioquímicas del 40–50%. Produce la reducción significativa del tumor en un 10–15% y una estabilización lesional en un 65%. Los efectos adversos más frecuentes son: síntomas de tipo gripal, fatiga 50% y depresión mental.

Dosis: Interferón recombinante IFN α 2a e IFN α 2b 3 a 9 millones de unidades s/c 3 a 7 veces por semana. Interferón pegilado 50 a 100 μ g semanal

Combinación de Octreotide e INF α

Si bien existen estudios que informan un menor riesgo de enfermedad progresiva, inhibición de crecimiento tumoral 67% y una tasa de respuestas bioquímicas del 69%, no hay aún ensayos concluyentes que demuestren claramente su indicación ya que ninguno logra demostrar un impacto en la sobrevida. De todas formas puede ser una opción válida frente a la progresión de la enfermedad cuando no hay otra alternativa de tratamiento. (Páncreas. 2017 Jul;46(6): 707–714).

QUIMIOTERAPIA

Múltiples drogas de quimioterapia han sido evaluadas en monoterapia por distintos autores y grupos de investigación. Las que mostraron más efectividad fueron la Estreptozocina, la Adriamicina, Paclitaxel a altas dosis, Clorozotrocina, Temozolomida y el 5 Fluoracilo entre otros, con diferentes tasas de respuesta que se resumen en la tabla 2.

Estreptozocina, agente alquilante análogo de la nitrosurea. Su efecto biológico consiste en incrementar la generación de radical O₂⁻ por el sistema xantina oxidasa de las células B pancreáticas y estimular la generación de H₂O₂, causando fragmentación del ADN de los islotes pancreáticos. Por ende, esta se concentra selectivamente en las células pancreáticas.

Un importante estudio Fase III conducido por Moertel et al y publicado NEJM en 1992 consistió en la randomización de 105 pacientes en tres brazos. El primero incluía Estreptozocina más Adriamicina. Otro Estreptozocina más 5 Fluoracilo y el tercer brazo, (de control) consistía en Clorozotrocina en monodroga. Como resultado mostró mejores resultados con el régimen de Estreptozocina más Adriamicina, con una diferencia estadísticamente significativa en Sobrevida Global y en Sobrevida libre de progresión, con respecto al brazo control.

En cuanto a la Quimioterapia de Tumores Carcinoides, similares drogas fueron probadas en estos tumores. La mayoría en el contexto de estudios con pocos pacientes y de bajo nivel de evidencia, que resumimos en la Tabla 2.

Los principales factores pronósticos que se han correlacionado con una mejor respuesta a la quimioterapia son un buen PS y la edad menor de 60 años. Ninguno de los regímenes analizados ha demostrado eficacia suficiente para considerar la quimioterapia como 1era línea en el tratamiento sistémico en pacientes con TC avanzados. Por lo que, se han explorado otras formas de tratamiento antitumoral sistémico basado en la presencia de receptores de somatostatina y otras características moleculares como la expresión de factor de crecimiento vascular endotelial. Una de las opciones que se ha explorado es la combinación de agentes biológicos con terapias blanco. También el uso de agentes radiofármacos análogos de la somatostatina como a continuación analizaremos. Por

último el uso de técnicas loco-regionales han mostrado en algunos casos mejores resultados que los tratamientos sistémicos siendo una estrategia a considerar en casos seleccionados

Tabla 2

Autor	Quimioterapia	N	TR (%)	SGM (m)
Moertel et.al (1980)	STZ + 5-FU	42	63	26
	STZ	42	36	16,5
Moertel et.al (1992)	STZ + DOX	36	69	26,4
	STZ + 5-FU	33	45	16,8
	CLZ	33	30	18
Ramanathan et al. (2001)	DTIC	50	34	19
Ansell et al.(2001)	Paclitaxel	10	10	13
Kulke et al. (2004b)	Gemcitabine	7	0	11,5
Bukowski et al.(1992)	CLZ + 5-FU	44	36	25
McCollum et al.(2004)	STZ + DOX	16	6	20,2
Cheng & Saltz (1999)	STZ + DOX	16	6	NR
Kouvaraki et al.(2004)	5-FU + STZ + DOX	84	39	37
Bajetta et al.(2002)	5-FU + DTIC + epirubicin	28	28,5	NA
Kulke et al. (2006a)	Temozolomide + thalidomide	11	45	NA
Kulke et al. (2006b)	Temozolomide + bevacizumab	+18	24	NA
Strosberg et al. (2008)	Temozolamida + capecitabine	17	71	NA
Moertel et.al (1991)	Cisplatino + etoposido	27	7	19

Miltry et. al (1999)	Cisplatino + etoposido	11	10	17
Fjallskog (2001)	Cisplatino + etoposido	27	54	NA
PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN TNE GEP				

Autor	Quimioterapia	N	TR (%)	SGM (m)
Engstrom et al.(1984)	STZ + 5-FU	86	22	16
	DOX	86	21	12
Moertel & Hanley (1979)	5-FU	19	26	
Moertel et.al (1986)	CDDP	15	7	NA

Autor	Quimioterapia	N	TR (%)	SGM (m)
	CLZ	33	30	18
Moertel & Hanley (1979)	5-FU + STZ	42	33	ND
	CICLOP + STZ	47	26	
Oberg et al.(1987)	STZ	7	3,2	7,5
	5-FU + STZ	24	6,4	18
Bukowski et al.(1994)	DTIC	63	16	20
Bukowski et al.(1997)	5-FU + STZ + CICLOP + DOX	56	31	ND
	5-FU + STZ +CICLOP	9	22	
Kulke et al. (2006a)	Temozolomide + thalidomide	15	7	NA
Kulke et al. (2004b)	Gemcitabine	9	0	ND

Kulke et al. (2004a)	Docetaxel	21	0	24
Ansell et al.(2001)	Paclitaxel	14	7	ND
Bajetta et al.(2002)	5-FU + DTIC + epirubicin	6	17	NA
Ollivier et al.(1998)	5-FU + leucovorin + DTIC	9	11	NA
Sun et al (1995)	5-FU + STZ	249	16	24,3
	5-FU + DOX		15,9	15,7
Moertel et.al (1991)	Cisplatino + etoposido	27	7	19
Miltry et. al (1999)	Cisplatino + etoposido	11	10	17
Fjallskog (2001)	Cisplatino + etoposido	27	54	NA
QUIMIOTERAPIA EN LOS TUMORES CARCINOIDES				

Tabla 3

Quimioterapia en Tumores Carcinoides.

PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS POCO DIFERENCIADOS.

El tratamiento dependerá de la estadificación, frente paciente con enfermedad localizada, es la cirugía radical seguida tratamiento adyuvante en base a PQT la primera opción, si la enfermedad se encuentra diseminada, recomendamos tratamiento en base a quimioterapia exclusivo.

Los esquemas de tratamiento con mayor tasa de respuesta en TNE poco diferenciados son la combinación de cisplatino-etopósido, con TR desde 41 a 69%, generalmente corta duración y SV mediana de 19 meses (Cancer 68:227, 1991; Digestion 62 (Suppl 1):73, 2000; Cancer 92:1101, 2001). La combinación paclitaxel, carboplatino y etopósido mostró respuesta global 53% en 78 pacientes (J ClinOncol 24:3548, 2006).

El régimen de irinotecán y cisplatino, se evaluó en estudio retrospectivo en 14 pacientes, administrado por 2 semanas consecutivas, cada 3 semanas, fue bien tolerado, con respuesta completa del 7%, respuesta parcial del 36% y enfermedad estable en el 29% de los casos (Proc ASCO 22:abstr 1508, 2003).

Esquemas de tratamiento Adyuvancia:

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, el D1, paclitaxel, 200 mg/m² IV, en 3 h, 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, los D1 y D8, y irinotecán, 60 mg/m² IV, en 90 minutos, los D1 y D8, cada 21 días.

Enfermedad metastásica:

Tratamiento sistémico exclusivo con cisplatino e irinotecán por 4 a 6 ciclos.

TNE pobremente diferenciado gastroenteropancreáticos o tumores gastroenteropancreáticos anaplásicos. (TNEPD)

El pronóstico de los TNE pobremente diferenciado gastroenteropancreáticos o tumores anaplásicos (también referido como tumores de células pequeñas) es similar al cáncer de pulmón de células pequeñas, con una mediana de SVG, de 7 meses sin tratamiento. Moertel et al inicialmente reportaron TR de 67% (RC 17%, RP 50%, y EL 33%) con la combinación de CDDP y etopósido (VP-16) en 18 pacientes con tumores pobremente diferenciados gastrointestinales y pancreáticos. La TR para los pacientes con tumores bien diferenciados fue de 7% (n=27, RP 7%), subrayando el hecho de que este régimen es menos eficaz para este grupo de tumores (Moertel et al. 1991). Otros grupos de investigación han testeado otras drogas activas en estos tumores como lo son sales de platino de nueva generación y taxanos, pero con resultados siempre menores al régimen de Cisplatino - Etopósido, lo que hace que este régimen sea preferido como primera línea en este tipo histológico y los otros se reserven como segunda línea.

En la tabla 3 se resumen estos estudios y sus resultados

Régimen	N	% RR	SG
CDDP-VP16 (Seitz ¹⁹⁹⁵)	11	54	ND
CDDP-VP16 (Moertel ¹⁹⁹¹)	18	67	19
CDDP-VP16 (Mitry ¹⁹⁹⁹)	41	42	15
CDDP-VP16 (Fjallskog ²⁰⁰¹)	36	55	19
TAX-Carbo-VP16 (Miranda ²⁰⁰⁵)	66	55	14,8
TAX-Carbo-VP16 (Hainsworth ²⁰⁰⁶)	78	53	14,8
FOLFOX-4 (Wiedenmann ²⁰⁰⁶)	8	62.5	ND

Régimen	N	% RR	SG
CDDP-VP16 (Moertel ¹⁹⁹¹)	18 27 (*)	67 7 (*)	19
CDDP-VP16 (Mitry ¹⁹⁹⁹)	41 11 (*)	42 10 (*)	15 17 (*)
CDDP-VP16 (Fjallskog ²⁰⁰¹)	9 27 (*)	55 54 (*)	19

Conclusiones del Tratamiento con Quimioterapia en TNE:

La quimioterapia es una opción con moderada actividad en TNE bien diferenciados y con una alta actividad en los pobremente diferenciados.

La monoquimioterapia (MQT) más activa son STZ, adriamicina, 5fu y DTIC con TR del 15–35% para TPE y 5–15% para TC.

La poliquimioterapia (PQT) obtiene mayor TR y mayor SV en TPE que MQT.

STZ + ADM o 5Fu se considera el tratamiento estándar para los TPE, como opción 5Fu + DTIC + Epirubicina, otros.

No se considera de primera línea QT para TC y la combinación con STZ, 5Fu, DTIC, adriamicina, temozolomida debe considerarse solo tras el fallo de los otros tratamientos.

El plan CDDP–VP16 debe ser de elección para los tumores indiferenciados.

Se debe considerar combinar los tratamientos locorregionales agresivos y los tratamientos sistémicos.

Necesarios fase III para determinar el papel de la quimioterapia en los diferentes sub– grupos de pacientes.

1. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

De acuerdo con los registros de GLOBOCAN 2020, el cáncer de esófago representa el 8vo lugar en incidencia y el 6to lugar en morbilidad a nivel mundial. En Uruguay, es el 15vo tumor en incidencia y el 12vo lugar en mortalidad. Reportes de mayo 2022 publicados por el Registro Nacional del Cáncer de Uruguay, establecen que, de acuerdo con el sexo, el cáncer de esófago representa el 9no en morbilidad en el sexo masculino, mientras que en el sexo femenino no se encuentra dentro de las primeras 10 causas de muerte por cáncer. Se considera que la edad promedio al diagnóstico es aproximadamente a los 65 años.

Dentro de los factores de riesgo se ha descrito el tabaquismo, alcoholismo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, obesidad, antecedente de esofagitis por cáusticos o radioterapia. Factores genéticos asociados incluyen la tilosis, anemia de Fanconi, amplificación de EGFR, muc, CCDN1, entre otros.

2. DIAGNOSTICO

Clínicamente el cáncer de esófago se presenta con síntomas como:

- Disfagia (75%)
- Odinofagia (17%)
- Disnea
- Pérdida de peso mayor a 10 kg en 6 meses (57%)
- Sangrado de tubo digestivo
- Fístula traqueoesofágica

Ante la sospecha clínica, el abordaje debe de incluir:

- Historia clínica y exploración física completa
- Fibrogastroscofia con toma de biopsias que permitan evaluar la evidencia o ausencia de compromiso muscular
- Tomografía de tórax y abdomen contrastada
- PET-CT con FDG Si no existe evidencia de metástasis detectada por otras técnicas.
- Laparoscopia: en adenocarcinoma de esófago que infiltra cardias con enfermedad localmente avanzado cuando no existe evidencia de enfermedad diseminada, para la detección de pequeñas metástasis peritoneales y hepáticas.
- Ultrasonido endoscópico en caso de estar disponible para evaluar el involucro linfático locorregional

En caso de enfermedad avanzada inoperable o metastásica:

- Estatus del Her2 neu en pacientes con Adenocarcinoma (sobre expresado en 15–30% de los casos) de la UEG localmente avanzado inoperable, metastásico o recurrente que podrían ser

candidatos a tratamiento con Trastuzumab.

- Inestabilidad microsatelital en pacientes con enfermedad inoperable, metastásica o recurrente (positivo en el 10–20% de los casos)
- Determinación de PD-L1, presente en aproximadamente 30% de los pacientes con cáncer de esófago es de importancia en pacientes con enfermedad irresecable, metastásica o recurrente.

3. CLASIFICACION

De acuerdo a la localización anatómica esofágica puede clasificarse como:

- Cervical: 15 a 20 cm de la arcada dentaria
- Torácico:
 - Superior: 20 a 25 cm de la arcada dentaria
 - Medio: 25 a 30 cm de la arcada dentaria
 - Inferior: 30 a 40 cm de la arcada dentaria

Para la correcta evaluación diagnóstica y posterior decisión terapéutica de los tumores localizados con un epicentro entre los 5cm proximales y los 5 cm distales a la línea Z (zona de transición escamocolumnar) es importante clasificarlos por medio de estudios endoscópicos de acuerdo a la clasificación de Siewert como:

- Siewert tipo 1: localizado entre 5 cm y 1 cm proximal a la línea Z
- Siewert tipo 2: localizado entre 1 cm proximal y 2 cm distal a la línea Z
- Siewert tipo 3: localizado entre 2 y 5 cm distales a la línea Z

Esta clasificación es de relevancia terapéutica pues aquellos tumores Siewert 1 y 2 son clasificados como primarios de esófago, siendo el Siewert un tumor de UEG verdadera; mientras que los tumores Siewert 3 son tratados como primarios gástricos.

Histológicamente, se debe de reconocer que el cáncer de esófago puede ser adenocarcinoma (42%), escamoso (52%), o en un porcentaje menor adeno-escamoso, neuroendocrino, leiomioma, sarcoma de Kaposi, entre otras histologías poco frecuentes.

Factores pronósticos profundidad de la lesión, presencia de ganglios linfáticos, grado histológico, infiltración linfocelular, regresión o respuesta a posterior a tratamiento neoadyuvante.

4. ESTADIFICACION

De acuerdo a AJCC 8va edición (Jessup JM, Goldberg RM, Aware EA, et al. Esophagus and Esophagogastric Junction. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.185).

5. TRATAMIENTO

5.1. VALORACION NUTRICIONAL

La valoración del estado nutricional es particularmente importante en los pacientes con cáncer esofágico o de la UEG. La pérdida de peso es un elemento común y la desnutrición puede estar

relacionada con la incapacidad de ingerir alimentos secundaria al tumor primario (obstrucción tumoral del esófago). La pérdida de peso está asociada con un peor pronóstico y con un impacto negativo a los tratamientos realizados, por lo que en el abordaje general de estos pacientes debe incluirse la valoración del estado nutricional, en conjunto con el especialista en nutrición. Se requiere una valoración objetiva (por ejemplo: escala MST, PG-SGA) que permita determinar si se trata de un paciente con riesgo de desnutrición y planificar la estrategia nutricional adecuada (preventiva, coadyuvante o paliativa).

5.2. ENFERMEDAD LOCAL / LOCOREGIONAL

El manejo multidisciplinario es altamente recomendado para ofrecer el mejor abordaje de acuerdo con las características de cada paciente. Factores como localización, tipo histológico, estado funcional y comorbilidades son variables para tener en cuenta durante la evaluación y discusión interdepartamental.

5.2.1. Enfermedad local (cT1–T2 / N0)

La resección ya sea endoscópica o quirúrgica se consideran el tratamiento de elección en caso de enfermedad local. El tratamiento potencialmente curativo del ACE debe incluir siempre la cirugía. La linfadenectomía óptima depende de la T, recomendándose la remoción de 10 ganglios para tumores T1, 20 ganglios para tumores T2, 30 ganglios para tumores T3–4 (Risk NP et al. Ann Surg 2010;251:46). Guías como la NCCN recomiendan que al menos 15 ganglios deban ser removidos. Los tumores unión EG han sido incorporados en ensayos clínicos de cáncer de esófago donde se ha evaluado principalmente la QTRT neoadyuvante, así como también en los de cáncer gástrico con mayor énfasis en la evaluación de la QT perioperatoria y QTRT adyuvante. La tendencia es a tratar estos tumores de manera similar al cáncer gástrico avanzado.

El rol de tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia (QT/RT) se limita a aquellos pacientes que no son candidatos o rechazan resección de la lesión primaria.

5.2.2. Enfermedad localmente avanzada (T3–4 / N1–3 / M0)

5.2.2.1. RT Preoperatoria

No demostró beneficio en sobrevida global de pacientes con enfermedad potencialmente resecable de inicio de acuerdo a un metaanálisis que incluye 1147 pacientes de 5 ECR con histología adenocarcinoma o carcinoma epidermoide (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jun 1;41(3):579–83).

5.2.2.2. QT / RT Preoperatoria

La QT/RT preoperatoria ha mostrado beneficio en sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y respuestas patológicas completas (RPC) al ser comparada con abordajes solo consistentes en cirugía o QT en la enfermedad localmente avanzada ya sea de cáncer escamoso de esófago (CEE) o adenocarcinoma de esófago (ACE).

Dentro de las opciones con las que se cuenta encontramos al esquema CROSS (N. Engl. J. Med. 2012;366:2074–84), el cual consiste en aplicar QT (carboplatino y paclitaxel) de manera concurrente con RT en CE o de la UEG. Este estudio aleatorizó 366 pacientes cáncer de esófago y la UEG (T1N1 o T2–3N0–1) potencialmente resecable (273 adenocarcinoma y 86 epidermoide) a QT/RT preoperatoria

(paclitaxel 50 mg / m² + carboplatino AUC 2 semanal más RT concurrente 41,4 Gy en 5 semanas) o la cirugía sola. La QT/RT preoperatoria fue bien tolerada, sin diferencia en la morbilidad en ambos grupos. La tasa de resección completa fue mayor para el grupo de la QT-RT (92 frente a 69 %), sí como la RCP (29%). Con una mediana de seguimiento de 84.1 meses, la mediana de SVG fue de 48.6 meses (95% IC 32 · 1– 65 · 1) para el plan trimodal vs 24.9m (14,2–33.7) para el grupo de cirugía sola. Este beneficio se da para ambas histologías.

Otra opción de tratamiento consiste en la combinación de tratamiento sistémico con cisplatino y 5-FU concurrente con RT según protocolo CALG9781 (J. Clin. Oncol. 2008;26;1086–92) que también demostró beneficio en comparación con cirugía sola en end-points como SG a 5a (39% vs 16%), SLE, R_{Pc} y tasa de resección R₀. Sin embargo, desafortunadamente el cierre prematuro por falta de reclutamiento del estudio (56 pacientes) dificulta el conocimiento de datos maduros en las poblaciones incluidas.

5.2.2.3. QT perioperatoria

Tienen su indicación en tumores localizados en la UEG con posibilidad quirúrgica T2 o mayor o N+ sin evidencia de lesiones metastásica a distancia (M1). Tiene como objetivo reducir la enfermedad locorregional y tratamiento de micro metástasis. El triplete FLOT (5-FU, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) demostró es la mejor opción de tratamiento en pacientes con buen estado general. En este estudio, 716 pacientes fueron randomizados, con una mediana de edad de 62 años, 81% eran tumores cT3/T4; 80% cN+; 56% localizados en la UEG. De los pacientes que recibieron ECF/ECX, 91% y 37% completaron el tratamiento pre y post operatorio respectivamente vs 90% y 50% en el brazo que recibió es esquema FLOT. Con una mediana en seguimiento de 43 meses, el plan FLOT mostró una mayor SG vs el plan ECF/ECX con una mediana en SG de 50 vs 35 meses (HR 0.77 [0.63–0.94]; p=0.012). También se vio un aumento en SLE para el brazo que recibió FLOT con una mediana de 30 vs 18 meses a favor de este (HR0.75 [0.62–0.91]; p= 0.004). Las complicaciones perioperatorias no tuvieron diferencias entre ambos brazos. Si bien la toxicidad fue distinta para ambos regímenes, ambos fueron bien tolerados, observándose mayor número de náuseas y vómitos G3/4 para el plan con ECF/ECX y mayor número de neutropenia G3/4 con el plan FLOT. pues demostró una incremento en la SG en el brazo FLOT al ser comparado con el brazo control (ECF) de 50 vs 35 meses (HR = 0.77; 95% CI, 0.63–0.94). (Lancet. 2019 May 11;393(10184):1948–1957). Otras opciones disponibles y que si incluyen la evidencia de tratamiento en pacientes con CE del tercio inferior son el esquema MAGIC (N. Engl. J. Med. 2006;55;11–20) que consta de la combinación de epirrubicina, cisplatino y 5-FU, o el esquema francés (J. Clin. Oncol. 2011;29;1715–1721) que consta de cisplatino y 5-FU; es importante mencionar que estos esquemas cuentan con variaciones aplicables de acuerdo a características específicas de cada paciente.

5.2.2.4. QT preoperatoria

Esta opción de tratamiento puede ser considerada en caso de contraindicación para RT en CEE o ACE, y tiene como evidencia al estudio MRC OE02 (Lancet (London, England) 2002;359;1727–33) donde se otorgaba tratamiento con cisplatino y 5-FU por dos ciclos previo a pasar a resección. Este estudio demostró un beneficio en SG a 24 meses de 43% en el brazo de QT vs 34% en el brazo de cirugía sin QT. En el seguimiento a largo plazo, corroboro el beneficio con una SG de 23% en el brazo de QT vs.

17.1% en el brazo de cirugía (HR, 0.84; 95% CI, 0.72–0.98; $P = .03$).

5.2.2.5. QT / RT definitiva

El estudio RTOG 85-01 (JAMA 1999;281;1623–7) es un estudio fase III que aleatorizó pacientes con enfermedad T1–3 / N0–1, independientemente de su histología (18% adenocarcinoma y 82% escamoso) a recibir 50Gy de radioterapia concomitante con tratamiento con cisplatino y 5-FU aplicado en las semanas 1,5,8,11. Los resultados apoyaron sustentaron el beneficio principalmente en lesiones epidermoides y no candidatas a cirugía. Una alternativa con menor nivel de evidencia, pero con muy buen perfil de eficacia y toxicidad es el plan de carboplatino a AUC 2 y paclitaxel 50 mg/m² semanal concurrente con RT (esquema CROSS). Esto surge de un estudio retrospectivo (comparó en 102 pacientes el plan estándar de 5-FU / CDDP vs carboplatino / paclitaxel, siendo este último mejor tolerado, con un 82% de pacientes que pudieron finalizar el tratamiento vs 57% para el grupo de 5-FU / CDDP).

5.2.2.6. Terapia post-resección

En los pacientes con CEE o ACE que recibieron terapia preoperatoria con QT/RT y posteriormente cirugía que alcanzaron una resección R0 y tuvieron presencia de enfermedad residual ya sea en resección esofágica o ganglionar, pueden aplicar para tratamiento adyuvante con inmunoterapia de acuerdo con el estudio CheckMate 577. Dicho estudio fase III fue publicado en NEJM con un diseño, randomizado, doble ciego, que evalúa el uso de Nivolumab adyuvante vs placebo en pacientes con tumores de esófago o de la UEG, luego de QT-RT neoadyuvante seguido de cirugía. Se randomizaron 794 pacientes, 2:1, a recibir Nivolumab (240 mg i/v cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas) por un periodo máximo de un año, vs placebo. Todos los pacientes incluidos tenían enfermedad residual $\geq$ ypT1 o $\geq$ ypN1. Aproximadamente el 70% eran adenocarcinomas y el 30% carcinomas escamosos; 60% eran tumores de esófago y 40% de la UEG. En cuanto a la expresión de PDL1, como parte de un análisis post hoc se formuló el CPS para re-categorizar a los pacientes, resultando en un 57% de pacientes con CPS $\geq$ 5 en el grupo de Nivolumab vs 54% en el grupo placebo. El objetivo primario fue la SLE y los objetivos secundarios la SG a 1, 2 y 3 años. Con una mediana de seguimiento de 24.4 meses, la mediana de SLE fue de 22.4 meses para Nivolumab vs 11 meses para placebo, HR 0.69 (IC 96.4% 0.56 – 0.86), $p < 0.001$. El beneficio en SLE fue observado para ambas histologías, pero la magnitud del mismo fue mayor en los tumores escamosos, con una mediana de SLE de 29.7 meses con Nivolumab vs 11 meses para placebo (HR 0.61; IC 95% 0.42 – 0.88). Se observó beneficio independientemente del status PDL1 pero fue estadísticamente significativo para CPS $\geq$ 5. En cuanto al perfil de toxicidad, la incidencia de EA G 3–4 fue de 34% y 32% en el grupo de Nivolumab y placebo respectivamente. Los EA de cualquier grado más frecuentes fueron fatiga, diarrea, prurito y rash en el grupo de Nivolumab. No hubo muertes vinculadas al tratamiento. En base a estos resultados podría considerarse Nivolumab adyuvante en pacientes con enfermedad residual luego de neoadyuvancia y cirugía R0, con PDL1 CPS $\geq$ 5. Aguardamos los resultados de SG. (N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1191–1203)

Otra opción, para pacientes con ACE es obtenida del estudio CLASSIC (Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1389–96) con pacientes con cáncer de estómago, donde se ofrece el uso de la combinación de capecitabine y oxaplatino por 6 meses.

5.2.2.7. QT / RT post operatoria

En pacientes con ACE de la UEG se puede utilizar el esquema descrito en el estudio descrito por MacDonald (INT0116) que consiste en 5-FU, seguido de QT/RT y posteriormente QT complementaria. Los resultados del estudio de MacDonald (N Engl J Med 2001) incluyeron un 20% de tumores de la UEG y tras 10 años de seguimiento (J Clin Oncol. 2012 Jul 1;30(19):2327-33) confirma el mantenimiento en el beneficio en SVG (HR 1,32, $p = 0,004$) y SVLE (HR 1,51, $p < 0,001$), por lo que se recomienda para tumores T3/T4 y/o N+ (que representan la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio) y que no hayan recibido previamente tratamiento neoadyuvante.

5.2.2.8. Papel de la cirugía de salvamento posterior a QT / RT definitiva

En centros con experiencia, para pacientes seleccionados, que fueron sometidos a tratamiento radical con QT-RT que presentan una persistencia lesional o una recurrencia de la enfermedad puede considerarse la esofagectomía de salvataje. La recomendación surge de un estudio multicéntrico retrospectivo (J Clin Oncol. 2015 Nov 20;33(33):3866-73) en el que se analizaron 848 pacientes sometidos a esofagectomía, en donde se comparó la mortalidad y morbilidad relacionada con el tratamiento. Luego de un seguimiento mediano de 54 meses se vio que no hay mayor morbi-mortalidad entre los pacientes sometidos a una cirugía de salvaje vs aquellos que lo hacen como parte de un tratamiento trimodal inicial (neoadyuvancia con QT-RT seguido de cirugía).

5.3. ENFERMEDAD IRRESECABLE, METASTASICA O RECURRENTE

En esta etapa de la enfermedad, se recomienda solicitar estudio de inestabilidad microsatelital, determinación de PD-L1 y estado de Her2 con el objetivo de orientar la terapia a ofrecer.

La recomendación internacional es el uso de dupletes con fluoropirimidinas y platinos como piedra angular en primera línea (FOLFOX o CapOx). Otra opción disponible es FOLFIRI.

5.3.1. Ambas histologías

Keynote 590 (Lancet . 2021 Aug 28;398(10302):759-771.) es un estudio, FIII, placebo-control, randomizado, que evalúa Pembrolizumab más quimioterapia en pacientes con cáncer de esófago o de la UGE metastásicos en primera línea, publicado en Lancet en el año 2021. Se randomizaron a recibir Pembrolizumab 200 mg i/v o placebo más 5 FU y cisplatino (6 ciclos) cada 3 semanas por hasta 35 ciclos. Los objetivos primarios fueron SG (cáncer de esófago escamoso con PDL1 CPS ≥ 10 ; cáncer de esófago escamoso; PDL1 CPS ≥ 10 y en todos los pacientes randomizados) y SVLP (cáncer de esófago escamoso; PDL1 CPS ≥ 10 ; y en todos los pacientes randomizados).

En el primer análisis interino (con una mediana de seguimiento de 22,6 meses), Pembrolizumab + QT fue superior a placebo + QT en SG para los pacientes con cáncer de esófago escamoso y PDL1 CPS ≥ 10 (mSG 13,9 vs 8,8 meses HR 0,57, IC 95% 0,43 – 0,75) $p < 0,0001$; en el subgrupo de esófago escamoso (mSG 12,6 vs 9,8 meses, HR 0,72, IC 95% 0,60 – 0,88) $p < 0,0001$; en el subgrupo de PDL1 CPS ≥ 10 (mSG 13,5 vs 9,4 meses, HR 0,62 IC 95% 0,49– 0,48) $p < 0,0001$ y en todos los pacientes randomizados (mSG 12, 4 vs 9,8 meses; HR 0, 73, IC 95% 0, 62–0,86). En cuanto a la SVLP, Pembrolizumab + QT también fue superior en el subgrupo de pacientes con cáncer de esófago escamoso con mSVLP de 6.3 vs 5.8 meses; HR 0·65, (IC 95% 0,54–0, 78; $p < 0.0001$); en el subgrupo

de PDL1 ≥ 10 (7,5 vs 5, 5 meses, HR 0.51 0.41-0.65; $p < 0.0001$) y en todos los pacientes randomizados (6,3 vs 5,8 meses; HR 0,65 , IC 95% 0,55-0, 76; $p < 0.0001$). En un análisis exploratorio, los pacientes con PDL1 < 10 no obtuvieron beneficio estadísticamente significativo en SG (HR 0.86, IC 95% 0.68 - 1.10). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento G3 o superior ocurrieron en 72% pacientes en el grupo de Pembrolizumab más quimioterapia vs 68 % en el grupo de placebo más quimioterapia. Hubo 9 muertes (2%) relacionadas al tratamiento en el grupo de Pembrolizumab + QT vs 5 (1%) en el grupo QT + placebo. Los pacientes con adenocarcinomas representaban una minoría de la población del estudio (27%) y en este subgrupo no mostró beneficio estadísticamente significativo (mSG 11.6 vs 9.9 meses, HR 0.74, 95% IC 0.54-1.02).

Por lo tanto puede considerarse el tratamiento con Pembrolizumab + QT en primera línea en pacientes con CPS ≥ 10 , tanto en tumores escamosos de esófago o adenocarcinomas de esófago o de la UEG.

5.3.1.1. Inestabilidad microsatelital

Aproximadamente 5 a 20% de los tumores gástricos cuentan con inestabilidad de microsatélites. Un estudio de cohorte post-hoc analizó pacientes con inestabilidad alta de microsatélites incluidos en los estudios fase II Keynote 059 (7 de 174 pacientes) y fase III Keynote 061 (27 de 514 pacientes) y Keynote 062 (50 de 682 pacientes), que por ende contaban con un PD-L1 con CPS $\geq 1\%$, donde se analizó el beneficio de Pembrolizumab solo o en combinación con QT versus QT. Los estudios mencionados incluyeron pacientes en etapa avanza de la unión esofagogástrica o gástricos, en tercera línea o posterior (KN-059 = 7 ptes de 174 pacientes del estudio; 4%), segunda línea (KN-061 = 15 ptes de brazo pembrolizumab / 12 ptes en brazo quimioterapia) o primera línea (KN-062 = 14 ptes en brazo pembrolizumab / 17 ptes en brazo pembrolizumab + quimioterapia / 19 ptes en brazo quimioterapia) con inestabilidad microsatelital alta. En estos tres estudios, en pacientes con alta inestabilidad de microsatélites la mediana de sobrevida global no fue alcanzada en los brazos con MSI-h tratados con pembrolizumab con o sin QT versus la reportada de 8.1 meses en Keynote-01 y 8.5 meses en Keynote -062 en pacientes tratados con QT . La estimación a 12 meses de SG en los brazos de monoterapia con pembrolizumab es de 71%, 73% y 79% en los estudios KN-059, KN-061 y KN-062, respectivamente. Las tasas de respuesta objetiva (TRO) en el brazo de monoterapia con pembrolizumab fue de 57.1%, 46.7% y 57.1% en los estudios KN-059, KN-061 y KN-062, respectivamente. Aún no hay datos relacionados con la duración de la respuesta en los estudios KN-059 y KN-061, mientras que el estudio KN-062 mostro una mediana de duración de respuesta de 21.2m (JAMA Oncol. 2021;7(6):895-902). Con estos resultados se apoya el uso de inmunoterapia en pacientes con MSI-h en primera línea o subsecuente.

5.3.2. Adenocarcinoma

En junio de 2021 se publicó en Lancet el estudio CheckMate 649 (Lancet 398:27-40, 2021) estudio multicéntrico, fase III, randomizado, abierto, internacional que evaluó el uso en primera línea de Nivolumab asociado a quimioterapia vs. quimioterapia sola en los pacientes con adenocarcinoma gástrico, esofágico y de la UEG, Her2 negativos, sin tratamiento previo, irresecables o metastásicos. Se reclutaron 2687 pacientes que fueron randomizados 1:1:1 a recibir Nivolumab + Ipilimumab, Nivolumab + QT (360mg c/3 semanas + XELOX o 240 mg c/2 semanas + FOLFOX) vs. QT sola (XELOX

o FOLFOX). La QT se administró hasta progresión o intolerancia. Nivolumab se administró hasta por un máximo de 2 años. El 70% de los pacientes tenían adenocarcinomas gástricos. Con una mediana de seguimiento de 12.1 meses se publican los resultados preliminares de Nivolumab + QT vs. QT sola, evidenciando un beneficio en SG de 14.4, 14.0 y 13.8 meses para los grupos de pacientes PDL-1 CPS $\geq$ 5, CPS $\geq$ 1 y en toda la población respectivamente vs. 11.1, 11.3 y 11.6 meses para la QT sola en los grupos previamente mencionados con diferencias estadísticamente significativas (HR 0,71, HR 0,77 y HR 0,80 respectivamente). Además, presentó beneficio estadísticamente significativo en SLP de 7,7, 7,5 y 7,7 meses (CPS $\geq$ 5, CPS $\geq$ 1, y en toda la población) para el grupo de la combinación vs. 6,0, 6,9 y 6,9 meses (HR 0,68, HR 0,74 y 0,77 respectivamente). En un análisis no planificado se vio que el beneficio en SG para los tumores con baja expresión de PDL1 (CPS < 5) no es estadísticamente significativo (HR 0.94. IC 95% 0.79 – 1.11). Los EA G3-4 fueron más frecuentes en el grupo de Nivolumab + QT (59% vs 44%). Los EA de cualquier grado más frecuentes fueron náuseas, diarrea y neuropatía periférica. Hubo 16 muertes (2%) relacionadas al tratamiento en el brazo de la combinación.

Planteamos que la combinación Nivolumab + QT basada en fluoropirimidinas es una opción terapéutica en primera línea para pacientes con adenocarcinoma gástrico, de la UEG y esofágicos, irresecables, avanzados o metastásicos, HER 2 negativos, con PDL-1 CPS $\geq$ 5. El beneficio para pacientes con bajo nivel de expresión de PDL1 (CPS < 5) no está establecido.

5.3.2.1. Adenocarcinoma con sobreexpresión de Her2neu

En el caso puntual de sobreexpresión de Her2neu, el uso de trastuzumab en combinación con quimioterapia es el tratamiento de elección dados los resultados del estudio ToGa (Lancet 2010; 376: 687-97) que incluye un 20 % de pacientes con adenocarcinoma UEG, se acepta el uso de Trastuzumab + cisplatino + fluoropirimidinas, en pacientes Her 2 positivo (IHQ +++ o IHQ ++ y FISH +) en los que se observó un beneficio estadísticamente significativo en SVM (16 vs 11,8 meses).

5.3.3. Carcinoma escamoso

En 2022 se presentaron los resultados del Estudio CheckMate 648 (N Engl J Med 2022;386:449-62), estudio internacional, multicéntrico, randomizado, abierto, fase III, que evaluó el beneficio de Nivolumab (Nivolumab+QT o Nivolumab+Ipilimumab) en los tumores escamosos de esófago avanzados. Con este objetivo se randomizaron 970 pacientes, 1:1:1 a recibir Nivolumab+QT (240mg c/2 semanas asociado a Fluorouracilo 800mg/m² IC D1-5 + Cisplatino 80mg/m² iv D1 por 4 ciclos); Nivolumab (3mg/Kg c/2semanas) asociado a Ipilimumab (1mg/Kg cada 6 semanas) por hasta dos años o QT sola. Basados en un test jerárquico los end points primarios fueron SG y SLP inicialmente en los pacientes con expresión de PDL $\geq$ 1% y luego en toda la población.

Con una mediana de seguimiento de 13 meses, la mSG para los pacientes con expresión de PDL-1 $\geq$ 1% fue de 15,4 vs. 9,1 meses (Nivolumab+QT vs. QT sola) HR 0,54; p<0,001 y en el análisis de subgrupo para aquellos con expresión de PDL-1<1 no se demostró el beneficio (329 pacientes; HR 0.98 ; IC 95% 0.76-1.28). En cuanto a la SLP se evidenció mSLP de 6,9 vs. 4,4 meses (HR 0,65 p = 0,002) en pacientes PDL-1 $\geq$ 1% a favor de la combinación Nivolumab+QT

En cuanto a la combinación de Nivolumab+Ipilimumab vs. QT sola, la mSG fue de 13,7 vs. 9,1 meses a favor de la combinación (HR 0,64 p < 0.001) y en el análisis de subgrupo para aquellos con

expresión de PDL-1 <1 no se demostró el beneficio (330 pacientes; HR 0.96; IC 95% 0.74–1.25). En cuanto a mSLP fue de 4,0 vs. 4,4 meses y de 2.9 vs. 5,6 en favor de la QT sola sin significación estadística. Los EA más frecuentes fueron: diarrea, anorexia, estomatitis, anemia, fatiga y neutropenia.

Tanto Nivolumab + QT como Nivolumab + Ipilimumab demostraron beneficio en SG vs QT sola y si bien el estudio no estaba diseñado para comparar ambos brazos entre sí, la combinación de Nivolumab con QT (5Fu + cisplatino) mostró mejor SLP y TRO, pero ambas opciones son válidas en primera línea para los pacientes con carcinoma escamoso de esófago y PDL1 ≥ 1%, irresecables o metastásicos.

Estudios clínicos fase II en los que se demostró beneficio en primera línea en cáncer de esófago con inmunoterapia (escamosos y adenocarcinoma)

Fármaco	Ensayo clínico	N	Escenario	Histología y expresión de PDL1	Mediana seguimiento.	Beneficio
Pembrolizumab	KeyNote 590	749	Primera línea en cáncer de esófago o Siewert 1 UEG, irresecable o metastásico	Escamoso (73%) Adenocarcinoma (27%) PDL-1 CPS ≥ 10	22.6	mSG Pembrolizumab + QT(5Fu CDDP) vs QT 13,9 vs 8,8 meses HR 0,57 [95% CI 0·43–0·75]
Nivolumab	CheckMate 648	970	Primera línea en cáncer esófago escamoso, irresecables o metastásicos	Escamosos PDL1 ≥ 1	13	mSG Nivolumab+QT(5Fu CDDP) vs QT 15.4 vs. 9.1m p<0,001 mSG Nivolumab/Ipilimumab vs. QT (5Fu CDDP) 13.7 vs. 9.1m p < 0.001 –
	CheckMate 649	1581 (70% gástri)	Primera línea en adenocarcinoma	Adenocarcinoma	12m	mSG: Nivolumab + QT (xelox o folfox) vs. QT

		cos)	a gástrico o de la UEG Her2 negativo	CPS $\geq$ 5.		14,4 vs 11.1m, HR 0.71 p < 0.0001

5.3.4. Segunda línea

La elección de la segunda línea de tratamiento se basará en la elección de tratamiento ofrecida en la primera línea y deberá ser seleccionada de acuerdo con el perfil clínico y mutacional de cada paciente en particular.

Dentro de las opciones de tratamiento disponibles encontramos:

- Escamoso
 - Nivolumab debido al beneficio significativo en SG reportado en el estudio Attraction-3 (Lancet Oncol. 2019;20(11):1506–1517) en pacientes que progresaron o presentaron toxicidad inaceptable a una línea previa de QT basada en flouropirimidinas y platinos
 - Pembrolizumab con PD-L1 positivo con CPS $\geq$ 10% dado el benéfico significativo en SVG en el estudio KeyNote 181(J Clin Oncol. 2020;38(35):4138–4148).

Estudios clínicos fase III en los que se demostró beneficio en segunda línea en cáncer de esófago escamoso con inmunoterapia

Fármaco	Ensayo clínico	N	Escenario	Histología y expresión PDL1	Media na seguir .	Beneficio
Pembrolizumab	KeyNote 181	628	Segunda línea de cancer de esófago avanzado o metastásico	Escamoso CPS $\geq$ 10	16 m	mSG Pembrolizumab vs QT 9,3 vs. 6,7 meses HR 0,69 [95% CI 0·52–0·93]
Nivolumab	Attraction-3	419	Carcinoma escamoso metastásico que progresa o intolerante a una línea de QT	Escamoso Con cualquier nivel de expresión	10.5 m	mSG Nivolumab vs QT 10,9 vs. 8,4 HR 2,77 [95% CI 0·62–

			basado en fluoropirimidinas y platinos y expectativa de al menos 3 meses	de PDL1		0·96]

- Adenocarcinoma

- Ramucirumab en caso de adenocarcinoma de la UEG en monodroga o combinación con paclitaxel debido al beneficio estadísticamente significativo en SVG (J Clin Oncol. 2014;32S: ASCO #LBA7; Lancet Oncol. 2014;15(11):1224–35).
- En caso de adenocarcinoma Her2 sobre expresado se puede utilizar trastuzumab deruxtecan basado en resultados de un fase II randomizado (11% de los pacientes incluidos correspondían a tumores de la unión GE) (N Engl J Med. 2020 ;382(25):2419–2430).
- No hubo beneficio en SVG con Pembrolizumab en el estudio Keynote 181 para pacientes con esta histología , aún en el subgrupo con CPS ≥ 10 (J Clin Oncol. 2020;38(35):4138–4148).

Opciones con terapia citotóxica que puede ser utilizada independientemente de la histología, encontramos docetaxel, paclitaxel, irinotecan (monodroga o en esquema FOLFIRI).

DIAGNÓSTICO

- Anamnesis y examen físico.
- Fibrogastroscofia con biopsia /biopsias múltiples: El mayor número de biopsias eleva el porcentaje de certeza en el diagnóstico. Cuatro a siete biopsias es recomendable
- TAC de Tórax y Abdomen: Es el procedimiento de elección para detectar metástasis. Menor precisión que la ecografía endoscópica para detectar el grado de penetración del tumor en el espesor de la pared gástrica y el compromiso de los ganglios linfáticos. Cerca del 50% de los pacientes tienen enfermedad más extendida, en el momento de la laparotomía, que lo detectado por la TAC.
- Ecografía endoscópica. Permite establecer con mayor precisión la profundidad de la invasión tumoral (T) y es más precisa para detectar la presencia de metástasis ganglionares (83% de correcta estadificación y 66% de detección de los ganglios metastásicos).
- Laparotomía. Es el principal método para establecer el estadio y el grado de resecabilidad. Su realización no aumenta la tasa de mortalidad.
- Laparoscopia con citología del líquido de lavado peritoneal: se recomienda para evaluar la diseminación peritoneal en pacientes candidatos a cirugía con tumores locorregionalmente avanzados (T3/T4 y/o N+) por ecografía endoscópica.
- PET-TC: no se recomienda en forma rutinaria (poco sensible en varios tipos, sobre todo en tipo en anillo de sello). Papel limitado tanto en el diagnóstico inicial como en la detección de recurrencia. Valor potencial en la predicción y evaluación precoz de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.
- Estatus del Her2 neu: en pacientes con Adenocarcinoma localmente avanzado inoperable, metastásico o recidivante que podrían ser candidatos a tratamiento con Trastuzumab (sobre expresado en 15– 30%) (Schoppmann SF et al. Am J Surg Pathol 2010;34:1868. Moelans CB et al Patholog Res. 2010; 2011:674182.)
- CEA. El 40%–50% de los pacientes con cáncer gástrico tiene una elevación de este marcador en la etapa de diseminación metastásica. Es más importante para el seguimiento que para el diagnóstico.

ESTADIFICACIÓN

TNM Estadios AJCC/UICC 8va edición 2017

La clasificación se aplica solamente a los carcinomas. Debe existir confirmación histológica de la enfermedad.

En la octava edición del TNM hay cambio en la definición: los tumores que involucran al UGE con el epicentro tumoral de no más de 2 cm en el estómago proximal se estadifican como cánceres de esófago. Por el contrario, los tumores UGE con su epicentro ubicado a más de 2 cm en el estómago

proximal se estadifican como cánceres de estómago, como lo son todos los cánceres de cardias que no involucran al UGE.

Subsitios anatómicos:

- Cardias
- Fundus
- Cuerpo
- Antro y píloro

Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios perigástricos a lo largo de la curvatura menor y mayor, los ganglios a lo largo de los vasos gástricos izquierdos, vasos hepáticos comunes, vasos esplénicos, y arteria celíaca, así como los ganglios hepatoduodenales.

La invasión de los ganglios: pancreático-duodenales, retro pancreáticos, peri-pancreáticos, mesentéricos superiores, cólico-medios, para-aórticos y retroperitoneales se clasifica como metástasis a distancia.

TRATAMIENTO

– Tratamiento Adyuvante/perioperatorio (E IB– EIV MO)

Quimio–radioterapia concurrentes

Está demostrado su beneficio en términos de SV (36 vs 27 meses, $p = 0.005$) y SVLP (HR 1.52, $p < 0.001$) para el brazo que recibió QT/RT (McDonald et al. N Engl J Med 2001).

Plan:

- Primera serie pre RT: 5 Fu 425 mg en bolo D1–D5 y Leucovorin 20 mg en bolo D1–D5 RT: dosis de 4500 cGY a partir del D28
- 1a serie de QT concurrente con inicio de RT: 5Fu 400mg/m² en bolo y leucovorin 20 mg/m² en bolo por 4 días.
- 2a serie de QT concurrente con final de RT: 5Fu 400mg/m² en bolo y leucovorin 20 mg/m² en bolo por 3 días en la 5a semana de RT.
- 1 mes después de finalizada la QT–RT concurrentes se continúa con 2 series más de QT con el mismo esquema de la primera serie.

En el congreso de ASCO 2009 se presentaron los resultados, luego de más de 10 años de seguimiento, del estudio Mc Donald (J Clin Oncol 27:15,2009 (suppl; abstr 4515). En el mismo se confirma el mantenimiento en el beneficio en SVG (HR 1,32, $p = 0,004$) y SVLE (HR 1,51, $p < 0,001$) con RT/QT postoperatoria. Este beneficio se evidencia en todos los grupos de pacientes excepto en aquellos con cáncer gástrico variante histológica difuso (HR 0,97 (0,62–1,40). No se evidenció un aumento en la toxicidad tardía.

El estudio CALGB 80101, un estudio randomizado, fase 3, presentado en el congreso de ASCO 2011, compara el uso de ECF pre y post 5Fu/RT vs 5Fu/LV pre y post 5Fu/ RT, tras cirugía con criterio curativo en 546 pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la UEG. No se evidencia beneficio estadísticamente significativo en SVG y SVLP. Ambos brazos fueron bien tolerados, presentando el brazo con ECF menor porcentaje de efectos adversos $\geq$ grado 3 (diarrea, mucositis, deshidratación) y neutropenia grado 4 (J Clin Oncol 29: 2011; suppl; abstr 4003).

Quimioterapia exclusiva

No existe consenso sobre su beneficio.

El estudio clínico CLASSIC (J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA4002), presentado en el congreso de ASCO 2011, es un estudio japonés, fase 3, en el cual se estudió el uso de XELOX adyuvante en el adenocarcinoma gástrico, en 1035 pacientes, E II-III, tras la cirugía + disección ganglionar D2 vs. cirugía exclusiva. El XELOX adyuvante demostró aumentar significativamente la SVLE a 3 años (74%) comparado con la cirugía exclusiva (60%) ($p < 0,000$).

En la actualización publicada en el año 2014 (Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1389-1396) con un seguimiento mediano de 62.4 meses, la SVLE estimada a 5 años fue de 68% (95% CI 63-73) en el brazo adyuvante vs. 53% (IC 95% 47-58) en el brazo de cirugía exclusiva (27% vs 39% de los eventos en los brazos de XELOX adyuvante vs. cirugía exclusiva HR 0.58, 95% CI 0.47-0.72; $p < 0.0001$) y la SVG estimada fue de 78% (95% CI 74-82) en el grupo de XELOX adyuvante vs. 69% (IC 95% 64-73) en el grupo de cirugía exclusiva (20% vs 27% de los eventos en los brazos de XELOX adyuvante vs cirugía exclusiva; HR 0.66, 95% CI 0.51-0.85; $p = 0.0015$).

Es de destacar que el brazo con PQT no fue comparado con el brazo considerado estándar en la adyuvancia del cáncer Gástrico (plan Mc Donald) y que no se conoce el beneficio en pacientes con resecciones D0 ni D1. Por otra parte, consideramos importante remarcar que se trata de un estudio realizado únicamente con población asiática.

QT Perioperatoria

El estudio MAGIC (Cunningham et al. N Engl J Med 2006) que utiliza ECF como QT perioperatoria (neoadyuvante y adyuvante) ha demostrado beneficios en sobrevida con respecto a la cirugía exclusiva en estadios localizados, resecables. La QT mejora la SVLE (HR 0,66; $p < 0,001$) y SVG a 5 años (23% vs 36 %; $p = 0,009$) en este subgrupo de pacientes. Otros índices también mejoran con este plan, como el tamaño tumoral, y la extensión del compromiso nodal. Este plan ofrece dificultades para su implementación en el medio ya que requiere de infusión continua por 21 días e incluye Epirrubicina. Sin embargo, podría ser una opción válida en casos de tumores gástricos resecables, cuando el paciente sea enviado a consulta oncológica en el preoperatorio.

En el 2011 se publican los resultados de un estudio francés (Ychou M et al, J Clin Oncol 2011;29:1715) randomizado, fase 3, que incluye 224 pacientes con adenocarcinoma de esófago(75%) y gástrico (25%), con enfermedad resecable, que compara QT perioperatoria con cisplatino/5Fu IC vs cirugía exclusiva, con un seguimiento mediano de 5,7 años. Se evidencia un beneficio en SVLE (34 vs 19 %, 193

p 0,003), en SVG a 5 años (38 vs 24 %, p 0,02) y mayor porcentaje de cirugías R0 (84 vs 73 %, p 0,04) para el brazo con QT. Si bien 38 % de los pacientes en el brazo con QT presentaron toxicidad grado 3–4, no se registraron diferencias en la mortalidad postoperatoria.

El estudio fase III, multicéntrico, randomizado FLOT4 (Al-Batran SE, Homann N, Pauligk CLancet 2019; 393: 1948–57) compara el uso de QT perioperatoria en base a plan FLOT (docetaxel 50 mg/m² + oxaliplatino 85mg/m² + 5Fu en bolo 200mg/m² + 5FU en i/c 2600 mg/m² en 24hs cada dos semanas por 4 ciclos pre y post cirugía) vs. ECF/ECX en pacientes con adenocarcinoma de UEG/estómago resecable.

En el mismo fueron randomizados 716 pacientes con una mediana de edad de 62 años, ECOG PS 0–1, 81% de los pacientes presentaban tumores cT3/T4; 80% cN+ y 56% eran localizados en la UEG, De los pacientes que recibieron ECF/ECX, 91% y 37% completaron el tratamiento pre y post operatorio respectivamente vs 90% y 50% en el brazo que recibió es esquema FLOT. Con una mediana en seguimiento de 43 meses, el plan FLOT mostró una mayor SG vs. el plan ECF/ECX con una mediana en SVG de 50 vs. 35 meses (HR 0.77 IC 95% 0.63–0.94; p=0.012). También se vio un aumento en SLE para el brazo que recibió FLOT con una mediana de 30 vs 18 meses a favor de éste (HR 0.75 IC 95%B0.62–0.91; p= 0.004). Las complicaciones perioperatorias no tuvieron diferencias entre ambos brazos.

Si bien la toxicidad fue distinta para ambos regímenes, ambos fueron bien tolerados, observándose mayor número de casos con náuseas y vómitos G3/4 para el plan con ECF/ECX y mayor número de casos con neutropenia G3/4 con el plan FLOT (51% vs 39%)

Con estos resultados consideramos que el plan de quimioterapia perioperatoria en base a FLOT puede considerarse como primera opción en pacientes candidatos a tratamiento con 3 drogas siempre que no exista una contraindicación para su uso.

– Tratamiento del cáncer gástrico avanzado

Cáncer gástrico localmente avanzado irresecable

Nos referimos al cáncer gástrico **localmente avanzado** que se define como irresecable inicialmente. La sobrevida promedio para los pacientes no tratados es de 11 meses. El objetivo primario es la resecabilidad.

– Estadios III: T3–T4, N+, M0:

La quimioterapia neoadyuvante podría ser una opción para el tratamiento del cáncer gástrico en esta etapa.

Existen numerosos estudios fase 2 con distintos planes de QT que demuestran la posibilidad de aumentar la resecabilidad de los tumores localmente avanzados. No existe un régimen óptimo.

Sin embargo, este aumento de la resecabilidad hasta ahora no ha demostrado beneficio en términos de sobrevida en comparación con la quimioterapia exclusiva.

Cáncer gástrico diseminado

En el cáncer gástrico estadio IV la sobrevida promedio estimada sin tratamiento es de 3 meses y los objetivos del tratamiento son: paliación de síntomas, mejorar la calidad de vida y sobrevida.

La quimioterapia es el tratamiento de elección en el cáncer gástrico diseminado. Varios son los ensayos randomizados y un metaanálisis que brindan evidencia del beneficio en sobrevida con la quimioterapia paliativa para pacientes con cáncer gástrico avanzado.

En un metaanálisis Cochrane se analiza el beneficio de la QT frente al mejor tratamiento de soporte en pacientes con cáncer gástrico o de la UGE diseminado, se vio un beneficio significativo en la sobrevida global a favor de la quimioterapia ([HR] 0,37, IC del 95% 0,24–0,55). (Wagner AD. Cochrane Database Syst Rev. 2010)

Asimismo, se analizó el beneficio de la monoterapia vs la PQT. La evaluación de monoterapia vs. PQT mostró que existen ventajas estadísticamente significativas en sobrevida global con PQT sobre monoterapia (HR 0,82; IC del 95%: 0,74 a 0,90). Mediana de sobrevida 8,3 frente a 6,7 meses en los brazos de un solo agente. A la vez hay una ventaja en tasa de respuesta (35% PQT frente al 18% MQT) y en la SLP (SLP 5,6 m PQT vs 3,6 m MQT.)

La QT mejoró la calidad de vida de los pacientes diseminados en los estudios diseñados exclusivamente para evaluar esta variable.

Múltiples regímenes de PQT basadas en Fluoracilo y platinos han sido evaluados en estudios aleatorizados para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado o metastásico y de la UGE (Tabla 1 y 2). Son varias las drogas que han mostrado su beneficio en este escenario (cisplatino, 5 Fluoracilo, capecitabine, oxaliplatino, antraciclinas, docetaxel, irinotecan) a pesar de ello aún no existe un régimen estándar y deberá adecuar la elección del plan de acuerdo a las características del paciente (estado general, edad, tolerancia de vía oral, comorbilidades) y del tumor (sobreexpresión de Her2).

(Wagner AD. Cochrane Database Syst Rev. 2010). Se describen a continuación posibles opciones de tratamiento.

El estudio REAL 2 (N Engl J Med 2008; 358:36–46) un estudio fase 3 que incluyó 1002 pacientes, con adenocarcinoma avanzado de esófago y UEG (2/3 de los pacientes) y gástrico (1/3 pacientes), que compara el plan ECF (epirrubicina, cisplatino y 5 Fluoracilo) con planes modificados sustituyendo el 5-Fu por capecitabine y el cisplatino por el oxaliplatino (EOX, ECX, EOF). Se constata similar eficacia de los 4 planes en SVLP y en SVG; si bien el plan EOX muestra mayor SVM comparado con el ECF (SVM 11,2 vs 9,9 meses, p 0,020).

La combinación de docetaxel, cisplatino y Fluoracilo (DCF) también se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer gástrico y de la UGE avanzado.

En un estudio clínico fase III multicéntrico, se estudiaron 457 pacientes con cáncer gástrico y de la UGE avanzados a recibir plan DCF (Cisplatino 75 mg/m² el D1, Docetaxel 75mg/m² D1 + Fu 750 mg/m² D1–D5 c/3 semanas) vs CF (Cisplatino 100mg/m² D1 + 5Fu 1000mg/m² D1–5 c/4 sem). Con una mediana de seguimiento de 13,6 meses, el tiempo hasta la progresión fue significativamente más largo con DCF en comparación con CF (5,6 meses frente a 3,7 meses, p <0,001). La mediana de SG fue significativamente más larga para DCF en comparación con CF (9,2 meses frente a 8,6 meses, P = 0,02), con una mediana de seguimiento de 23,4 meses. La Tasa de respuesta también fue mayor con DCF que con CF (37% y 25%, respectivamente, p=0,01). La toxicidad fue mayor para el grupo con

docetaxel, presentando mayor toxicidad grado 3 y 4 (principalmente hematológica: neutropenia febril 29% vs 12%). Por lo tanto, para el uso de este plan se aconseja el uso de factores estimulantes de colonias con criterio profiláctico (J Clin Oncol. 2006;24(31):4991).

Buscando mejorar la tolerancia dado el contexto paliativo, un ensayo fase II aleatorizado evaluó la eficacia y seguridad del plan DCF a dosis modificadas (docetaxel 40 mg/m², cisplatino 40 mg/m² y Fluoracilo 400mg/m² D1 y Fluoracilo 1000 mg/m² D1-D2 i/c) vs DCF estándar más el uso de factores estimulantes de colonias. Se observó que el DCF modificado mantiene la eficacia del tratamiento con una reducción significativa de los efectos secundarios grado 3 y 4 por lo que puede considerarse su uso. (Clin Oncol. 2015 Nov;33(33):3874-9.)

La capecitabine es una droga útil de en cáncer gástrico avanzado, la eficacia comparable de los regímenes que sustituyen a la capecitabine por FU infusional se estudió directamente en el REAL2 y un metaanálisis (Annals of Oncology 2009; 20:1529-1534) que los incluye, avalan la sustitución del 5Fu IC por el capecitabine, con similar eficacia en SVLP y SVM, pero con > tasa de respuestas a favor de quienes reciben capecitabine (45,6 % vs. 38,4 %, p = 0,006).

Las combinaciones con oxaliplatino también son activas en estos pacientes. Tal como se describió previamente en el estudio REAL 2 se vio que el uso de oxaliplatino tiene una eficacia comparable con el cisplatino, pudiendo ser una alternativa a éste con mejor perfil de toxicidad. Un resultado similar se obtuvo en un otro estudio fase III que compara plan FLO (leucovorina 200 mg/m² + oxaliplatino 85 mg/m² + de FU 2600 mg/ m² en 24 horas, c/14días) vs FLP (Cisplatino + leucovorina + FU) en 220 pacientes con adenocarcinoma de la UEG y gástrico metastásico. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos en términos de SLP (5,7 frente a 3,9 meses), TR (35% frente a 25%) o SV (10,7 meses vs 8,8 meses). El plan FLO se asoció con menor toxicidad vs FLP (J Clin Oncol 2008; 26:1435-1442).

El S1 (fluopirimidina oral) es una opción a utilizar en cáncer gástrico tipo difuso avanzado en lugar del 5Fu (BIC) en caso de estar disponible. (*FLAGS trial*).

Terapias Dirigidas:

Sobre expresión Her 2.

En cáncer gástrico avanzado deberá realizarse la determinación del Her 2 neu por IHQ/FISH considerándose positiva el Her 2 neu 3+ con marcación de > 10% de las células tumorales (en pieza de resección) o con más de 5 células (clústeres) positivas en material de biopsia gástrica.

En dicho caso el agregado del trastuzumab a la QT (cisplatino-5Fu o cisplatino/ capecitabine) aumenta la SLE y la SV en forma estadísticamente significativa así como la tasa de respuestas y los parámetros de calidad de vida (TOGA trial). TOGA cumplió su objetivo inicial, trastuzumab reduce el riesgo de muerte en un 26% cuando se combina con QT standard (HR 0.74) y prolonga la SV mediana en casi 3 meses (11.1 a 13.8 meses; p=0.0046) en pacientes con cáncer gástrico HER2-positivo. Todos los objetivos secundarios del trabajo también se cumplieron (PFS, TTP, ORR, CBR,). El agregado del trastuzumab a la QT fue bien tolerado: no hubo diferencias en el perfil global de seguridad, incluyendo los efectos cardiovasculares entre ambos brazos.

Se recomienda su utilización en primera línea de cáncer gástrico metastásico Her 2 neu 3+ o 2+ /FISH positivo, siempre que se asocie a la QT correspondiente.

Tabla 1: Estudios que evalúan la monoquimioterapia en cánceres esofágicos y gástricos localmente avanzados y metastásicos				
Plan	Tipo de cáncer	N	RR (%)	Autor
Fluoracilo	Esófago	23	17	Ezdinli E; 1980
	Gástrico	457	20	Earl H; 1984
Cisplatino	Esófago	37	19	Bleiberg H; 1997
	Gástrico	20	22	Beer M; 1983
Doxorrubicina	Esófago	16	0	Ezdinli E; 1980
	Gástrico	180	17	Earl H; 1984
Paclitaxel 24 infusión 24 hs	Esófago	50	32	Ajani J; 1994
	Gástrico	18	23	Ajani J; 1998
Paclitaxel Semanal	Esófago	102	15	Ilson D; 2007
	Gástrico	26	14	Kii T; 2006
Docetaxel	Esófago (1ra y 2da línea)	50	20	Muro K; 2004
	Gástrico	30	20	Mavroudis D; 2000
Irinotecan	Esofagogástrico	43	14	Enzinger P; 2005
	Gástrico	20	20	Kohne C; 2003
Vinorelbine	Esófago (1ra y 2da línea)	46	15	Conroy T; 1996
	Esofagogástrico	29	7	Kulke M; 2006

Tabla 2: Estudios que evalúan la poliquimioterapia en cánceres esofágicos y gástricos localmente avanzados y metastásicos					
Plan	N	RR (%)	TTP/SLP (meses)	Mediana SVG en meses	Autor
CF	88	35	—	8,2	Bleiberg H, 1997
XELOX*	51	39	--	8	van Meerten E; 2007
FOLFOX*	44	52	6,5	10	Liu ZF, 2008
FOLFIRI*	136	40	6,9	11.3	BouchéO; 2004
ECF	263	41	6,2	9,9	Cunningham D; 2008
EOX	244	48	7	11,2	Cunningham D; 2008
DCF	445	37	5,6	9,2	Van Cutsem E; 2006
DCFm*	85	49	9.7	18.8	Shah MA; 2015
FLO	220	41	5,8	10,7	Al-Batran SE;2008
TOGA (her 2 +++)	594	47	6,7	13.8	Bang YJ; 2010
* Estudios fase II					

En base a lo analizado las opciones de tratamiento paliativo del cáncer gástrico y de la UGE avanzado (diseminado o irresecable) es:

–Pacientes con buen ECOG PS, candidatos a 3 drogas:

ECF (epirrubicina, cisplatino, 5 fluouracilo). Difícil implementación por requerir i/c durante 21 días. EOX, ECX, EOF: Dada la no inferioridad al ECF. De preferencia EOX por su fácil implementación y perfil de toxicidad.

DCF (Docetaxel+5 Fu+CDDP) tiene resultados superiores en tiempo a la progresión, en respuestas globales y una modesta ventaja en sobrevida con respecto a los planes clásicos, pero con elevada toxicidad. Por ello debería reservarse para individuos jóvenes con buen performance status. Se aconseja el uso estimulante de colonias profiláctico.

DCF: modificado: resultados comparables al DCF estándar con mejor perfil de toxicidad. (Evidencia que surge de un estudio fase II)

Plan ToGa: (Capecitabine o 5 Fu + Cisplatino + Trastuzumab): Solo se debe considerar en pacientes con sobreexpresión de Her2.

– Pacientes candidatos a planes de dos drogas:

CDDP+5 Fu (cisplatino + 5 fluoracilo) continúa siendo un plan estándar.

FLO (Oxaliplatino + Leucovorín + 5Fluoracilo): Es una alternativa válida al CF con un mejor perfil de seguridad. Otros planes que incluyen Oxaliplatino como XELOX o FOLFOX también pueden ser considerados.

XELOX/FOLFOX: Hay evidencia que apoya el uso de capecitabine u oxaliplatino como alternativa al 5 Fluoracilo en infusión y al cisplatino.

FOLFIRI (con infusión continua de 5 Fu) es una alternativa válida para los pacientes con contraindicaciones para recibir cisplatino.

La asociación de **5 Fu+antraciclinas** y el **5 Fu** o capecitabine monodroga son alternativas válidas para los pacientes que no pueden recibir los planes de elección.

PLANES DE QUIMIOTERAPIA

ECF

(c/ 3 semanas) o sus modificaciones: EOX, ECX, EOF

- Epirrubicina: 50 mg/m² D1
- Cisplatino: 60 mg/m² D1
- 5-Fu: 200 mg/m² D1 al 21

ECF MODIFICADOS:

- Epirrubicina 50 mg/m² D1
- Cisplatino 60 mg/m² D1
- Capecitabine 625 mg/m² 2 veces al día D1–21

- Epirrubicina 50 mg/m² D1
- Oxaliplatino 130 mg/m² D1
- Capecitabine 625 mg/m² 2 veces al día, D1–21

- Epirrubicina 50 mg/m² D1
- Oxaliplatino 130 mg/m² D1
- 5Fu 200 mg/m² IC en 24 hs D1–21

DCF:

(cada 21 días) + Factores estimulantes de colonias 7 días (D10–17)

- Docetaxel: 75 mg/m² D1
- 5 Fu: 750 mg/m² en Infusión continua D1–D5 o Capecitabine
- CDDP: 75 mg/m² D1

cada 21 días, x 3 ciclos preoperatorios x 3 ciclos postoperatorios cada 21 días
x 3 ciclos preoperatorios x 3 ciclos postoperatorios

DCF modificado

- Docetaxel: 40 mg/m² D1
- Leucovorina 400mg/m² D1
- 5Fu:400mg/m² bolo D1
- 5 Fu: 1000 mg/m² en Infusión continua D1–D2
- CDDP: 40 mg/m² D2 o D3

cada 21 días x 3 ciclos preoperatorios x 3 ciclos postoperatorios

CDDP+5 Fu

(cada 28 días) o Capecitabine

Cisplatino: 100 mg/m² D1

5 fluoracilo: 1000 mg/m² en Infusión continua D1–D5

FLO c/14 días.

- Oxaliplatino 85 mg/m² D1
- Leucovorin 200 mg/m² D1
- 5 Fluoracilo 2600 mg/m² i/c de 22 hs

5 Fu+ Lv + Irinotecan

(semanal por 6 sem)

- Irinotecan 80 mg/m² D1
- Leucovorin 500mg/m² en 2 horas
- 5 Fluoracilo 2000 mg/m² I/c de 22 hs

5 Fu

(cada 28 días)

5 Fluoracilo 1000 mg/m² I/c D1 – D5 cada 28 días.

Plan con Trastuzumab según estudio TOGA

- Capecitabine 1000 mg/m² v/o 2v/d, d1–14 c/3s x 6 ciclos o 5–Fluorouracilo 800 mg/m²/d en BIC (d1–5) c/3s x 6 ciclos
- Cisplatino 80 mg/m² c/3s x 6 ciclos
- Trastuzumab 8 mg/kg dosis carga seguida de 6 mg/kg c/3s hasta progresión.

Quimioterapia de segunda línea en cáncer gástrico locorregionalmente avanzado y/o metastásico

No existe un enfoque de tratamiento estándar en lo que refiere al uso de quimioterapia de segunda línea en este subgrupo de pacientes. Para aquellos pacientes que mantienen un performance status adecuado, es razonable la utilización de otros agentes activos no empleados previamente en el tratamiento de primera línea.

- Quimioterapia:

Un beneficio en sobrevida se ha observado en distintos ensayos fase III con la utilización de quimioterapia en segunda línea.

En un estudio coreano, 202 pacientes con cáncer gástrico avanzado con progresión previa a regímenes basados en fluoropirimidinas y/o platinos, y ECOG PS 0-1, fueron randomizados a recibir mejor tratamiento de soporte con o sin quimioterapia (docetaxel 60 mg/m² i/v D1 cada 21 días o irinotecan 150 mg/m² cada 14 días). La quimioterapia de segunda línea se asoció a una mejoría significativa en la sobrevida global (5,3 meses vs 3,8 meses; HR: 0.66; IC 0,49 a 0,89; P= 0,007), y sin diferencias en termino de sobrevida entre ambos regímenes de quimioterapia (docetaxel 5,2 meses vs irinotecan 6,5 meses; P = 0,116) (Kang JH et al. J ClinOncol 2012 May; 30(13): 1513-8).

Asimismo, un modesto beneficio se observó con el empleo de docetaxel monodroga en el estudio fase 3 COUGAR-02 (Ford HE et al. Lancet Oncol 2014 Jan; 15(1): 78-86), en el cual 168 pacientes fueron asignados a control sintomático con o sin docetaxel (75 mg/m² i/v D1 cada 21 días). La adición del docetaxel al tratamiento de soporte, derivó en un modesto beneficio en sobrevida global (docetaxel 5,2 meses vs MTS 3,6 meses; HR 0,67; IC 0,49 - 0,92; p=0,01) observándose enfermedad estable como mejor respuesta al tratamiento (46%).

Apoyan estos datos un metaanálisis publicado en 2016 donde se demuestra que la QT de segunda línea con docetaxel o irinotecan mejora la SG en el cáncer gástrico, UGE, esófago comparado con MTS (HR=0,63, IC del 95%: 0,51-0,77, P<0,0001). El beneficio es tanto con docetaxel (HR =0,71, IC 95%:0,56-0,89, P= 0,003) o irinotecan (HR =0,49, IC del 95%: 0,36-0,67, P<0.0001). (British Journal of Cancer 2016: 114, 381-387).

- Terapias biológicas

En lo que respecta al papel de las terapias biológicas, se han evaluado el papel de dos agentes: ramucirumab y pembrolizumab.

El empleo de ramucirumab, fármaco antiangiogénico que actúa inhibiendo al dominio extracelular del receptor VEGFR-2, ha demostrado un modesto beneficio en términos de sobrevida.

Dos ensayos clínicos han demostrado beneficio en sobrevida del ramucirumab, tanto en monoterapia y en combinación con paclitaxel, en pacientes previamente tratados, portadores de cáncer gástrico locorregionalmente avanzado y/o metastásico.

En el estudio fase 3 REGARD, 355 pacientes fueron randomizados a recibir mejor tratamiento de soporte más ramucirumab (8 mg/kg i/v cada 14 días) o Placebo (Fuchs CS et al. Lancet 2014 Jan; 383(9911): 31-9). Aunque el beneficio fue modesto, los pacientes tratados con ramucirumab obtuvieron una ventaja estadísticamente significativa en términos de sobrevida libre de progresión (2,1 vs 1,3 meses; HR=0.48; CI 0.38 a 0.62; p <0.0001) y sobrevida global (5,2 meses vs 3,8 meses; HR= 0.78; CI 0.60 a 0.99; p< 0.047).

La tasa global de control de enfermedad también demostró superioridad para el uso de ramucirumab (49 vs 23%). El evento adverso más frecuente en el brazo experimental fue la hipertensión, sin observarse una mayor incidencia, en lo que respecta a los reportes de eventos tromboembólicos, perforación, fístula o proteinuria.

El beneficio en sobrevida con el uso de ramucirumab también se observó en el ensayo fase 3 RAINBOW, el cual comparó paclitaxel semanal (80 mg/m² D1–8–15 cada 28 días) más ramucirumab o placebo en 665 pacientes (Wilke H et al. Lancet 2014 Sep; 15: 1224–35).

La sobrevida global fue significativamente superior con el empleo de ramucirumab (9,6 vs 7,4 meses; HR 0.80; IC 0.68 a 0.96; $p < 0.0169$) y también en sobrevida libre de progresión (4,4 vs 2,9 meses; $p < 0.0001$).

La eficacia del pembrolizumab en segunda línea, luego de la progresión bajo platinos y fluoropirimidinas, fue evaluada en el estudio KEYNOTE 061, fase 3, abierto, randomizado, controlado, multicéntrico que incluyó 395 pacientes con expresión PD-L1 (CPS) ≥ 1 . El objetivo primario fue evaluar la SVG y SLP en pacientes PD-L1 (CPS) ≥ 1 . Con una mediana de seguimiento 8,5 m los resultados fueron negativos, no logrando alcanzar el objetivo primario, siendo la SVM de 9,1 m para el pembrolizumab vs. 8,3 m para el paclitaxel (HR 0,82; IC del 95% 0,66–1,03) $p = 0,0421$ (valor p especificado $p = 0,0135$).

Tampoco se evidenció un beneficio en SVLP, siendo de 1,5 m con pembrolizumab vs. 4,1 m con paclitaxel (HR 1,27, 95% CI 1,03–1,57).

Las TR fueron similares en ambos grupos: 16% para pembrolizumab vs 14% para paclitaxel, sin embargo, las respuestas fueron más duraderas con pembrolizumab (18 vs 5,2 m).

En el análisis de subgrupo pre planificado pembrolizumab demostró tener mayor eficacia en los pacientes con expresión PD-L1 (CPS) ≥ 1 y un PS 0 y en los pacientes con expresión PD-L1 (CPS) ≥ 1 y tumores de la UGE.

Los análisis de subgrupos no pre planificados, sugieren que el beneficio es mayor en los pacientes con niveles de expresión de PD-L1 (CPS) ≥ 10 y MSI-H. La SVM para los pacientes con expresión PD-L1 (CPS) ≥ 10 fue de 10,4 m con pembrolizumab vs. 8 m con paclitaxel (HR 0,64 95% CI 0,41–1,02). En los pacientes con MSI-H, independientemente del nivel de expresión PDL1 la SVM no fue alcanzada en el brazo de pembrolizumab vs 8,1 m en el brazo de paclitaxel y las TRO fueron mayores con pembrolizumab (47% vs 7%).

Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela ya que provienen de un análisis no pre planificado, de un estudio que fue negativo, con un bajo número de pacientes en cada subgrupo (MSI 27 pacientes y 108 pacientes con expresión PD-L1 (CPS) ≥ 10) por lo que estos resultados deben ser considerados generadores de hipótesis y se deben confirmar en estudios prospectivos y controlados.

Por otra parte, en los pacientes PD-L1 (CPS) < 1 la SV fue mayor en los pacientes que recibieron paclitaxel (4.8 m para pembrolizumab y 8.2 m para paclitaxel).

Por lo anteriormente mencionado y dado que no fue comparado con el tratamiento estándar en 2 línea (paclitaxel y ramucirumab), el pembrolizumab no debe considerarse una opción estándar en segunda línea de tratamiento para la población general.

Se esperan resultados de estudios prospectivos con mayor número de pacientes para conocer el valor del pembrolizumab en pacientes MSI H o con expresión PD-L1 (CPS) ≥ 10 .

Tratamiento de 3 línea o más en cáncer gástrico LRA y/o metastásico:

En un estudio aleatorizado fase III que incluyó pacientes con cáncer gástrico avanzado tratados al menos con dos líneas de quimioterapia previa, la trifluridina/tipiracilo (TAS 102) demostró beneficio de 2,1 meses, con una SVM 5.7 para el brazo que recibió trifluridina/ tipiracilo vs. 3.6 meses para el placebo (HR 0.69 IC 95% 0.56–0.85, $p= 0.00058$). En cuanto al perfil de toxicidad, la neutropenia y la anemia fueron los efectos adversos grado 3–4 más frecuentes (34 y 19% respectivamente). Shitara K,

Doi T, Dvorkin M, et al. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437–1448.

Por lo tanto, el tratamiento con trifluridina / tipiracilo es una opción a considerar para pacientes con PS 0–1 que hayan recibido al menos 2 líneas de tratamiento.

En el estudio ATTRACTION–2, aleatorizado, fase III que incluyó únicamente pacientes asiáticos con cáncer gástrico avanzado tratados al menos con dos líneas de quimioterapia previa, si bien el nivolumab demostró beneficio de 1,1 meses, SVM 5.2 m para el brazo que recibió nivolumab vs. 4,1 m para el placebo (HR 0,63, 95% CI 0,51–0,78; $p<0.0001$), la proporción de pacientes que alcanzó SVG a 12 y a los 18 meses fue mayor con Nivolumab que con placebo: 26.2 vs. 10.9% a los 12 m y 16.2 vs. 10.9% a los 18m, observándose en algunos pacientes respuestas tempranas y duraderas con Nivolumab.

El beneficio fue independiente del nivel de expresión de PDL1, sin embargo, la expresión de PD-L1 se evaluó en forma retrospectiva, en células tumorales y solo estuvo disponible en el 39% de pacientes. En cuanto al perfil de toxicidad, los efectos adversos grado 3–4 con nivolumab se vieron en un 10,3%, siendo los más frecuentes: prurito, diarrea, rash y astenia, sin embargo, la QoL no fue evaluada por lo que se desconoce el impacto de la toxicidad de nivolumab en la misma (Kang YK et al. *Lancet.* 2017;390(10111):2461–2471).

Debido a las diferencias en el perfil de expresión génica de los tumores gástricos, estos resultados pueden no ser extrapolables a poblaciones no asiáticas y teniendo en cuenta que es un único estudio, pensamos que son necesarios estudios aleatorizados en pacientes no asiáticos que evalúen la eficacia de nivolumab en esta población y estudien los factores predictivos de respuesta al tratamiento con el fin de identificar los pacientes que mas se beneficiarían.

EPIDEMIOLOGIA

Según reportes publicados por GLOBOCAN, a nivel mundial se estima que el cáncer colorrectal (CCR) cuenta con el tercer lugar en incidencia y segundo en mortalidad a nivel mundial. Mientras que, en Uruguay, representa el tercer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad. De acuerdo a reportes del Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, el CCR si se analiza por sexo, representa el segundo tumor más frecuente tanto en población femenina como masculina.

DIAGNOSTICO

Síntomas relacionados al diagnostico

- **Izquierdo**
 - Obstrucción intestinal
 - Disminución del calibre de las heces
 - Hematoquecia.
- **Derecho**
 - Crecen hasta grandes dimensiones sin ocasionar obstrucción intestinal
 - Heces líquidas
 - Dolor abdominal vago y distensión
 - Fatiga y pérdida de peso
 - Síndrome anémico.
- **Metástasis** (Al momento del diagnóstico: 40 a 70%)
 - Hígado
 - Cavidad peritoneal
 - Pulmón
 - Otras: suprarrenales, ovarios y huesos.

Estudios iniciales

- Historia clínica completa y examen físico exhaustivo
- Exámenes de laboratorio: Biometría, preoperatorios, evaluación del estado nutricional y pruebas de función hepática y renal
- Antígeno carcinoembrionario (CEA)
 - Sensibilidad 80%
 - Elevación predice recurrencia principalmente hepática. Niveles normales no descarta el diagnostico.
- Ca 19.9: pudiera elevarse en tumores mucosecretantes y es de utilidad ante CEA normal
- Estado de Inestabilidad de microsatélites (o déficit en el sistema de mismatch repair):
 - En etapa clínica II ya que aquellos con MSI-h o MMR-deficiente parecen tener un mejor pronostico

- En estadio IV irresecable donde es un factor predictivo de respuesta a tratamientos PD-1.
- Colonoscopia es el estudio diagnóstico de elección → toma de biopsias del tumor
 - En caso de primario rectal, el examen rectal digital y la posteriormente la rectosigmoidoscopia con biopsia son los métodos diagnósticos de elección.
- Ultrasonido endoscópico:
 - En cáncer de recto determina el T y el N, ya que permite la toma de biopsia por aspiración con aguja fina de adenopatías sospechosas. No evalúa ganglios de mesenterio o retroperitoneo.
- TAC de tórax
- TAC de abdomen y pelvis: Detección de ganglios es mayor en ca de recto vs ca de colon.
 - Invasión transmural (S: 50 – 77%)
 - Ganglios linfáticos (S: 45 – 73%)
 - Metástasis a Distancia (S: 75–87%)
 - Presencia de ascitis y tumores sincrónicos
 - Se emplea en seguimiento / valorar respuesta
- RM.
 - De elección para evaluar metástasis hepáticas en pacientes que no han recibido terapia (colon)
 - Cuando TAC no es concluyente o no se puede utilizar medio de contraste
 - Más exactitud del T con invasión de la fascia mesorectal y margen circunferencial de resección en casos de cáncer de recto, principalmente en tumores mayores a T3
 - Para ganglios mayores a 3mm (S: 85% E: 80%)
- PET/CT:
 - Cuando los hallazgos por TAC son equívocos, cuando hay enfermedad metastásica potencialmente resecable y en elevación de ACE sin determinar sitio de recurrencia con colonoscopia y tomografía. No es rutinaria.
- De acuerdo a clínica del paciente se podrían considerar estudios adicionales pertinentes como cistoscopia, centellograma óseo

De acuerdo a la localización del cáncer del recto en relación al margen anal, se pueden clasificar como:

- Bajos: localizados hasta a 5 cm del margen anal
- Medios: localizados de más de 5 y hasta 10 cm por arriba del margen anal
- Altos: localizados por arriba de los 15 cm en relación a margen anal.

Otras valoraciones pertinentes

En todos los casos valorar historia familiar de neo de colon y otros tumores a fin de descartar una predisposición hereditaria. En casos de sospecha de su existencia, proponer al paciente el asesoramiento genético correspondiente

ESTADIFICACION

De acuerdo a AJCC 8va edición (*Jessup JM, Goldberg RM, Aware EA, et al. Colon and Rectum. In: AJCC*

TRATAMIENTO

ENFERMEDAD TEMPRANA – COLON

La piedra angular de tratamiento para pacientes con cáncer de colon diagnosticado de manera temprana es el manejo quirúrgico.

ENFERMEDAD LOCALIZADA – RECTO

Al igual que en los tumores originados en colon, la resección de las lesiones rectales en etapas tempranas son el manejo de elección.

Con respecto al manejo quirúrgico de inicio, hay factores de riesgo que siempre deben ser evaluados por el clínico para la toma de decisión, entre los que se encuentra la condición del mesorrecto en la pieza de resección (si está indemne o incompleto) y margen circunferencial.

- La escisión total del mesorrecto (ETM) es un factor pronóstico fundamental en la cirugía de recto. Cuando está indemne, disminuye la recurrencia y aumenta la SVLE.
- La evaluación del margen circunferencial es otro factor pronóstico, siendo ideal cuando es mayor a 2 mm.

En pacientes con EC I donde no fuese posible o existiera una contraindicación para manejo radical quirúrgico, puede realizarse tratamiento local + adyuvancia con RT +/- QT. De igual manera, los pacientes que cuenten con cirugía de inicio, pero cuenten con factores de riesgo para recaída local y/o sistémica; se considerará la adyuvancia con RT+QT que podrá estar seguida de QT exclusiva cuando el estado ganglionar sea positivo.

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA – COLON

El uso de adyuvancia en enfermedad localmente avanzada cuenta con evidencia proporcionada por la revisión sistemática ACCENT donde se comparó observación vs adición de fluoropirimidinas como adyuvancia en EC II y III. Los resultados establecieron que en pacientes con EC II se alcanzó un incremento de beneficio absoluto en SVG a 8 años tras adición de 5FU de 5.4% (72.2% vs 66.8%, $p=0.026$), mientras que en EC III fue de 10.3% (53% vs 42.7%, $p<0.001$) (J Clin Oncol. 2009 Feb 20;27(6):872-7).

El beneficio de la adyuvancia con duplete consistente en fluoropirimidinas y oxaliplatino en pacientes con EC II se analizó en el estudio MOSAIC que comparó la adyuvancia en pacientes en EC II y III administrando 5FU vs FOLFOX4. Los resultados a 10 años de seguimiento establecieron que en pacientes con enfermedad en EC II sin factores de riesgo no hay beneficio de adicionar oxaliplatino a la adyuvancia con 5FU; sin embargo, en pacientes en EC II con factores de riesgo alto para recurrencia, la adición de oxaliplatino ofreció beneficio absoluto de 5.7% (72.7% vs 67%) en la supervivencia libre de recurrencia a 10 años, mientras que en SVG se alcanzó un beneficio absoluto de 3.7% a 10 años en el grupo de alto riesgo (75.4% vs 71.7%) en favor al duplete. Al analizar los pacientes en EC III, la poliquimioterapia FOLFOX4 fue superior a monodroga, con una diferencia de SVG a 10 años de 67.1% vs 59% en favor al duplete y con un beneficio absoluto de 8.1%. (Andre et al. J. Clin. Oncol. 2015, 33, 4176-4187).

En suma:

Los pacientes con estadio II sin factores de riesgo no se benefician de poliquimioterapia adyuvante siendo la vigilancia o un esquema de monodroga por 6 meses la mejor opción de tratamiento en caso de que la discusión con el paciente así lo establezca.

Aquellos con factores de riesgo alto para recurrencia existe beneficio de la QT adyuvante de combinación por 6 meses. En los pacientes portadores de estadio III que no presenten contraindicaciones médicas deben recibir QT adyuvante en base a la combinación de una fluoropirimidina +/- oxaliplatino por 6 meses (J.Clin.Oncol. 2009;27:3109).

En los pacientes portadores de estadio III que no presenten contraindicaciones medicas deben recibir QT adyuvante en base a la combinación e una fluoropirimidina y oxaliplatino (Folfox 4, Folfox 6, Xelox) por 6 meses. A tener en cuenta que los planes que combinen fluoropirimidinas y oxaliplatino podrían ser planteados en aquellos pacientes con alto riesgo e inestabilidad de microsatélites (de estar esta técnica disponible).

Existe evidencia proveniente de estudios retrospectivos del rol de la inestabilidad de microsatélites/deficiencia del sistema de miss match repair como factor pronóstico positivo y predictivo negativo de la respuesta a las fluoropirimidinas en el estadio II (Ribic CM, et al. N Engl J Med. 2003;349:247-257.; Roth AD, et al. J Clin Oncol. 2010;28:466-474; Sargent DJ, et al. J Clin Oncol. 2010;28:3219-3226; Gray R, et al. J Clin Oncol. 2011;29:4611-4619)

La determinación del status de la inestabilidad de microsatélites/deficiencia del sistema de miss match repair podrá ser tomada en cuenta en la toma de decisiones para la adyuvancia en el estadio II siempre que esta técnica esté disponible

- **Duración de la terapia adyuvante. Tres meses vs Seis Meses de adyuvancia**

- **ESTADIO II**

El estudio ACHIEVE-2 analizo pacientes en EC II con al menos un factor de riesgo (T4, oclusión o perforación intestinal, recolección de menos de 12 ganglios linfáticos, adenocarcinoma pobremente diferenciado, adenocarcinoma de células en anillo de sello, adenocarcinoma mucinoso o presencia de infiltración linfática o vascular) de localización en colon y que alcanzaron una resección R0. El objetivo primario era SVLE.

Se analizaron 514 pacientes, de los cuales 259 fueron tratados con 6 meses y 255 recibieron 3 meses de adyuvancia. El esquema de tratamiento era mFOLFOX6 o CapeOx y fue elegido a discreción del médico tratante. Los resultados mostraron una SVLE a 3 años de 88.2% en el brazo de 3 meses y 87.9% en el brazo de 6 meses (HR 1.12, 95% CI 0.67-1.87; p=1.00). El análisis por factores de riesgo observo que pacientes con enfermedad T4 tienen una peor SVLE a cuando solo reciben 3 meses vs 6 meses de adyuvancia (76.2% vs 79.7%, respectivamente [HR 1.28, 95% CI 0.68-2.43; p=1.00]). El análisis pre-planificado entre SVLE y características de los pacientes no mostro una diferencia estadística significativa, sin embargo, la resección de ganglios menor de 12 tiene una tendencia no favorable en una terapia de 3 meses. La incidencia de síndrome mano-pie grado 2 o más fue más importante en el grupo de 6 meses de tratamiento con capecitabine (3% vs 15%), mientras que la neuropatía periférica grado 3 o más fue mayor en el brazo de 6 meses de tratamiento (1% vs 7%).

De acuerdo al estudio ACHIEVE-2, pacientes con ca de colon EC II con factores de riesgo (excluyendo T4, perforación, y resección ganglionar insuficiente con <12) podrían ser considerados para terapia

acortada a 3 meses de adyuvancia con CapeOx sin detrimento en eficacia en SVLE a 3 años y con mejora en perfil de toxicidad (Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):77–84).

○ ESTADIO III

En el estudio “IDEA” con diseño prospectivo, multicéntrico, internacional, aleatorizado, en el que se analizaron datos de 6 estudios fase 3 donde se incluyeron más de 12,800 pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma de colon estadio III resecado (en un estudio se incluyeron un subgrupo de pacientes con tumores de recto y en otro se incluyeron estadios II de alto riesgo) se evaluó si la realización de 3 meses de quimioterapia basada en duplete con oxaliplatino adyuvante (CapOx o Folfox) era igual de efectiva a la realización de 6 meses de adyuvancia.

Con una mediana de seguimiento de 39 meses, si bien la no inferioridad no fue probada con significancia estadística en el global de pacientes, una adyuvancia de 3 meses de duración vs la QT adyuvante estándar por 6 meses se asocia a una diferencia de 1% aproximadamente de chance de recaída (74,6% vs 75,5% respectivamente).

En los pacientes de menor riesgo de recaída (T3N1) la diferencia es aún menor (83,1% vs 83,3% respectivamente) habiendo alcanzado la significancia estadística para este subgrupo de pacientes.

La diferencia en neuropatía periférica fue remarcablemente menor para quienes realizaron 3 meses de QT adyuvante basada en Oxaliplatino.

Basado en este estudio, se podrán proponer 3 meses de adyuvancia basada en Oxaliplatino a los pacientes con Adenocarcinoma de colon E III con menor riesgo de recaída (pT3pN1) de preferencia con esquema CAPOX en quienes se plantea limitar la eventual toxicidad del Oxaliplatino.

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA – RECTO

- *Esquema de neoadyuvancia convencional*

En el caso de las EC II y III, la neoadyuvancia es el tratamiento de elección, dentro de sus objetivos y beneficios encontramos:

- Permite la conservación esfinteriana hasta en un 39 %, con reducción de la recaída local, menor toxicidad y sobrevida global similar al tratamiento adyuvante (J Cochrane Database Syst Rev 2009:CD006041, J Clin Oncol 24:4620–4625 2006, J Clin Oncol 27:5124–5130 2009).
- Evaluar la posibilidad de resección quirúrgica entre 4 y 6 semanas de finalizado dicho tratamiento.

Una vez terminada la fase neoadyuvante con QT / RT se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento basado en 5 pilares que son:

1. Clínico: interrogatorio y examen físico que incluya TR
2. Humoral: CEA, CA 19.9
3. RSC + biopsia:(sabiendo que la presencia de telangiectasias, la perdida sectorial de los pliegues de la mucosa, un leve eritema o una cicatriz blanca son hallazgos que son frecuentes frente a una respuesta completa y que ante la presencia de cualquier lesión ulcerada o nodular se debe sospechar persistencia).
4. Imagenológico: RNM de pelvis. Si bien no existe un estudio de imagen ideal para valorar

la respuesta al tratamiento neoadyuvante, la RNM de pelvis sería el estudio que mejor se relaciona con las respuestas patológicas, siendo los pacientes que presentan RCp los que presentan mayor SVLE y mayor SVG (Habr–Gamma A et al, Dis Colon Rectum 2010; 53: 1692–1698; Park In Ja et al, J Clin Oncol. 2012 20; 30: 1770– 1776; Patel U.B et al, J Clin Oncol 2011, 29:3753–3760).

5. PET TC: Si bien en el mismo se puede evidenciar una disminución en la captación, las implicancias clínicas y terapéuticas de la misma aún no están definidas y no deberían modificar la conducta terapéutica (van Stiphout RG et al, Radiother Oncol 2011; 98:126–133).

Una vez evaluada la respuesta, si es posible la cirugía se procederá a la misma y una vez recuperado el paciente de la intervención, se continuará con tratamiento quimioterápico adyuvante (iguales esquemas que en los pacientes con cáncer de colon) hasta completar 6 meses de QT perioperatoria. En caso de no ser posible la cirugía se completará la RT hasta llegar a dosis radicales, en combinación con 5FU o capecitabine.

En pacientes con indicación de amputación abdominoperineal que alcanzan una respuesta clínica completa posterior a la neoadyuvancia, algunos grupos están evaluando la observación en lugar de la cirugía, con resultados alentadores. El grupo de la Dra. Habr–Gamma, observó una tasa de recurrencia del 13%, pero con SVG y SLE similares a las del grupo sometido a cirugía (Habr–Gama A et al, Ann Surg 240:711, 2004; Habr–Gama A et al, J Gastrointest Surg 10:1319, 2006).

Otras experiencias con estudios de cohorte prospectivo de 21 pacientes con respuesta clínica completa luego de la neoadyuvancia, donde si bien el seguimiento es corto, solo se evidencio una recurrencia local (Maas Met al, J Clin Oncol 29:4633, 2011).

Esta estrategia del observar y esperar frente a una respuesta imagenológica y clínica completa, es una opción posible, pero cuenta con menor nivel de evidencia que el manejo quirúrgico. En las series comunicadas, el seguimiento durante el primer año es trimestral con TR, endoscopia con biopsia (ver consideraciones previas sobre la indicación de biopsia), RNM de pelvis, CEA y semestral con TC. Durante el segundo y tercer año se continuo el mismo con CEA trimestral, TR, endoscopia con biopsia y RNM de pelvis en forma semestral y la TC de TA anual (Maas M et al, J Clin Oncol 2011,29:4633–4640; Varela D et al, Revista de Oncología Médica vol 4 :13).

En caso de resección quirúrgica, la fase adyuvante del tratamiento se realiza utilizando los esquemas de colon incluyendo el oxaliplatino.

- Terapia Neoadyuvante Total (TNT)

La terapia neoadyuvante total (TNT) consiste en aplicar la mayor parte del tratamiento local y sistémico previo a la escisión tumoral con el objetivo de mejorar respuesta y evitar retrasos o incumplimiento de fase adyuvante del tratamiento convencional.

El estudio PRODIGE–23 incluyo pacientes con cáncer de recto localmente avanzado resecable, con cT3 o cT4 y localizados a menos de 15cm del margen anal. El objetivo primario fue evaluar eficacia en SVLE. En el brazo experimental se aplicó mFOLFIRINOX por 12 semanas, posteriormente QT/RT por 5 ½ semanas, seguido de resección quirúrgica y completaban tratamiento con 8 semanas de tratamiento adyuvante con FOLFOX/Xelox; mientras que en el brazo control o estándar se otorgaba tratamiento con QT/RT por 5 ½ semanas, seguido de resección quirúrgica y posteriormente 24

semanas de Xelox/FOLFOX.

Se incluyeron 461 pacientes (231 en brazo de TNT y 230 en brazo control) con un seguimiento de 46 meses la SVLE a 3 años fue de 76% en brazo de TNT vs 69% en brazo control (HR 0,69 IC95% 0,49–0,97 $p=0,034$) y SVLM de 79% vs 72% (HR 0,64 IC95% 0,44–0,93 $p=0,017$) a favor del grupo de TNT. La tasa de respuesta patológica completa fue de 28% en brazo de TNT vs 12% para el brazo estándar. En cuanto a efectos adversos G3 o más, los más frecuentes fueron neutropenia y diarrea en el grupo de TNT. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto tiempo de estadía hospitalaria ni a morbilidad peri-operatoria luego de ETM para ambos grupos. En cuanto a la fase adyuvante, se evidencia mayor tolerancia en el brazo de TNT con una diferencia del 44.4% vs 74.1%, los efectos adversos serios más frecuentes fueron neutropenia, linfopenia y neuropatía periférica (Lancet Oncol. 2021 May;22(5):702–715).

Un segundo estudio que evaluó la TNT fue el estudio RAPIDO que incluyó pacientes con al menos uno de los siguientes factores de alto riesgo: cT4a o cT4b, invasión vascular extramural, cN2, compromiso de la fascia mesorrectal (presencia de tumor o ganglios a menos de 1 mm de la fascia mesorrectal), o ganglios linfáticos laterales sospechosos de enfermedad metastásica. El objetivo primario fue la enfermedad relacionada con el fracaso de tratamiento (DrTF) que fue definido como: presencia de metástasis a distancia, fracaso LR, nuevo CCR, muerte relacionada con tratamiento; los objetivos secundarios fueron cumplimiento de terapia neoadyuvante, toxicidad, tasa de R0 (margen superior a 1 mm), respuesta patológica completa, SVG y recurrencia local.

Los pacientes se aleatorizaron a brazo control con tratamiento estándar o al brazo experimental que consistía en un curso corto de radioterapia (5x5 Gy) administrado en un máximo de 8 días, seguido de 6 ciclos de CapeOx o 9 ciclos de FOLFOX4, seguido de resección quirúrgica.

Se analizaron 912 pacientes (462 en brazo de TNT y 450 en brazo control) y tras un seguimiento de 4.6 años. Los resultados mostraron una DrTF de 23.7% vs 30.4% (HR 0.75, 95% CI 0.60–0.95; $p=0.019$) en brazo de TNT y brazo control, respectivamente. No hubo diferencia en la tasa de R0 pues ambos brazos alcanzaron una tasa de 90% ($p=0.87$), sin embargo, la respuesta patológica completa fue de 28% en el brazo experimental y de 14% en el brazo control ($p<0.0001$). Las metástasis a distancia se presentaron en 20% del grupo experimental y 26.8% del grupo control. La recurrencia local se vio presente en el 8.3% del brazo de TNT y en 6% del brazo control. El evento adverso más común en ambos grupos fue diarrea, mientras que la incidencia de eventos adversos serios fue de 38% en el grupo de TNT y de 34% en el grupo control (Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):29–42).

Un tercer estudio es el estudio STELLAR, que incluyó 599 pacientes con cáncer de recto cT3–4 o con N+ fueron asignados al azar a RT de corta duración (25 Gy en 5 fracciones durante una semana) seguida de 4 ciclos de capecitabine más oxaliplatino o QT/RT con fraccionamiento convencional (50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas) concurrente con capecitabine, seguida de cirugía y quimioterapia adicional (2 ciclos de CAPOX para el grupo de corta duración y 6 ciclos en el grupo de QT/RT convencional). Los pacientes tratados con TNT tuvieron una tasa dos veces mayor de toxicidades agudas grado 3 o 4 durante el tratamiento preoperatorio (26.5 frente a 12.6 %). Con una mediana de seguimiento de 35 meses, la SLE de 3 años no fue superior con TNT (64.5 versus 62.3%, HR 0.883) y no hubo diferencias en la SLM o LRR, si bien el grupo de TNT tuvo una SG a los tres años (86.5 frente a 75.12% $p = 0.033$) la diferencia no fue estadísticamente significativa en el análisis de

subgrupos (J Clin Oncol. 2022 May 20;40(15):1681–1692).

De acuerdo a los estudios PRODIGE23, RAPIDO y STELLAR, la terapia neoadyuvante total (TNT) se considera una opción aceptada en pacientes de alto riesgo como lo son tumores cT3 o cT4, cN2, compromiso o sospecha de compromiso de ganglios laterales, presencia de invasión extramural o de la fascia mesorrectal.

Es de destacar que si bien es cierto la terapia de TNT no ofrece una diferencia en SVG, sí demostró un beneficio sustancial en sus objetivos primarios que fueron SVLE y DrTF, respectivamente.

La elección de los esquemas de TNT o terapia estándar deberá de ser basada en la presencia/ausencia de los factores de alto riesgo antes mencionados y características propias de cada paciente discutidas en un contexto multidisciplinario; mientras que la elección del esquema de TNT (PRODIGE23 vs RAPIDO vs STELLAR) deberá basarse en acceso o disponibilidad a las terapias que proponen cada protocolo y a una valoración clínica del paciente que permita asumir de manera responsable los perfiles de toxicidad que cada esquema ofrece.

	Criterios de inclusión	TRO	Secuencia de tratamiento	Esquema de RT	QT preoperatoria	QT postoperatoria	SVLE	SVG	EA	Pacientes que completaron tratamiento
Rapido	T4a-b, N2, invasión extramural o de la fascia mesorrectal, nódulos laterales aumentados de tamaño.	TR patológica del 28% vs 14%.	RT → QT → cirugía	5 Gy x 5f	CAPOX x 8 ciclos/ FOLFOX x 12 ciclos	—	NA	89.1% (HR 0.92 IC 95% 0.67-1.25)	G3-4 38% Diarrea en un 66% de G1-4.	84.6% vs 90%
Prodige 23	Cáncer de recto a menos de 15 cm del margen anal, cT3-T4, extensión extramural.	28%	QT → QT/RT → cirugía → QT	50 Gy/2 5f	FOLFIRINOX x 6 ciclos	mFOLFIRINOX 6 x 6 ciclos/ capecitabine x 4 ciclos	76% a los 3 años (HR 0.69 IC 95% 0.49-0.97)	91% a los 3 años (p 0.07)	44% G3-4. Neutropenia 16% y diarrea 11%.	89.6% vs 98.7%
Stellar	Cáncer de recto bajo o medio cT 3-4 y/o N + M0.	8.4% (HR 0.80 IC 95% 0.45-1.4)	RT → QT → cirugía → QT	5 Gy x 5f	CAPOX x 4 ciclos	CAPOX x 2 ciclos	64.5% a los 3 años (HR 0.88 IC 95% 0.63-1.24)	86.5% a los 3 años, (HR 0.67 IC 95% 0.46-0.97) p 0.033	G3-4 26%. Toxicidad hematológica a G1-G2 del 81% y 57% gastrointestinal.	82.6% vs 95.2%

Tabla 1: principales estudios clínicos de TNT. TRO: tasa de respuesta objetiva. SVLE: sobrevida libre de enfermedad. SVG: sobrevida global. EA: efectos adversos. NA: no aplica.

SEGUIMIENTO

De acuerdo a guías internacionales, el seguimiento de los pacientes que han recibido un tratamiento por cáncer de colon se determina de acuerdo al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico. El esquema de seguimiento es:

Estadio I

- Colonoscopia al año posterior del diagnóstico, posteriormente al tercer año y posteriormente cada 5 años en caso de normalidad
- En caso de síndromes genéticos, el paciente debe de ser seguido por el equipo de gastroenterología

Estadio II y III

Estudio	Primer año	Segundo año	Tercer año	Cuarto año	Quinto año
Evaluación clínica	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Cada 3 – 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Marcadores tumorales	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Cada 3 – 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
TAC tórax, abdomen y pelvis	A los 12 meses	A los 24 meses	A los 36 meses	Opcional	Opcional
Colonoscopia	A los 12 meses	–	–	Cada 3 a 5 años basado en hallazgos *	Cada 3 a 5 años basado en hallazgos *

* En caso de síndromes genéticos, el paciente debe de ser seguido por el equipo de gastroenterología.

Cada caso deberá de ser individualizado por lo que el protocolo de seguimiento podrá ser modificado de acuerdo a las necesidades propias de pacientes que así lo requieran.

ENFERMEDAD METASTÁSICA DE ORIGEN COLORECTAL

- Estudios adicionales a realizarse en caso de enfermedad metastásica
 - Estatus de RAS:
 - Solicitar al diagnóstico de enfermedad E IV ya que, en ausencia de mutaciones,

valida el uso de terapias contra el EGFR (ej.: Cetuximab, Panitumumab).

- Cerca del 40% de los pacientes presenta tumores con mutaciones de KRAS (exón 2), lo que lleva a la resistencia a tratamientos contra EGFR, solo los KRAS salvajes deben ser tratados con estas drogas (J Clin Oncol 26:374, 2008; J Clin Oncol 26:1626, 2008). Un 20% adicional (de los tumores salvajes para el exón 2) tienen otras mutaciones (Exones 3 y 4 de KRAS y 2, 3 y 4 de NRAS), estas mutaciones también se comportan como marcadores predictores negativos de respuesta al bloque de EGFR (Annals of Oncology 1–9, 2014). Recomendamos para la utilización de Cetuximab o Panitumumab la determinación del status RAS completo de estar disponible la evaluación de todos los exones, o al menos el exón 2 de KRAS.
- BRAF es un marcador pronóstico peyorativo, sin haber demostrado un claro rol predictivo en la utilización del bloqueo EGFR. La identificación de mutaciones BRAF V600E permite identificar pacientes potencialmente sensibles a la inhibición de esta vía.
- Determinación de estado de inestabilidad microsatelital (MSI/MMR).
 - La inestabilidad microsatelital alta (MSI-high) se encuentra hasta en 15% de los pacientes con cáncer colorrectal y actualmente su presencia sustenta el uso de pembrolizumab en primera línea con beneficio en SLP1 y SLP2 y tendencia a beneficio en SVG como se discute en la sección posterior (N Engl J Med 2020; 383:2207–2218).

● Abordaje inicial

La estrategia terapéutica dependerá de la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico radical (alcanzando un R0), de la lesión primaria y sus metástasis con intención pretendidamente curativa, o si se realizara tratamiento sistémico paliativo exclusivo. La resecabilidad no depende del número de lesiones, sino de la posibilidad de alcanzar una resección completa de todas las lesiones evidentes con márgenes negativos y preservando una adecuada reserva del o los órganos comprometidos (Ann Surg Oncol. 2006 13:1261–1268).

Es importante tener en cuenta que el manejo de la enfermedad metastásica de recto cuenta con las mismas consideraciones que para el cáncer de colon. Sin embargo, dado que la sintomatología loco-regional puede llegar a comprometer la calidad de vida, se considerará el tratamiento local multimodal (RT o QT / RT) según el caso, a pesar de tratarse de un estadio diseminado de ser necesario.

La resecabilidad deberá determinarse en el contexto de un equipo interdisciplinario integrado por oncólogo médico, radioterapeuta, imagenólogo, patólogo y, de acuerdo a la topografía de las metástasis, cirujano con experiencia en cirugías hepáticas y/o cirujano de tórax. Para la valoración del paciente potencialmente resecable, el PET-CT está indicado para descartar lesiones no detectadas por la TC y se discutirá en cada caso en conjunto con el cirujano la indicación de RMN, la cual tiene mayor sensibilidad para determinar número y relaciones de las lesiones hepáticas.

De manera general se reconocen 3 escenarios que son: 1) Enfermedad resecable de inicio, 2) Enfermedad irresecable por compromiso de estructuras vitales pero que puede “convertirse” en

resecable luego de un tratamiento de inducción: y, por último, 3) Enfermedad irresecable. Estos escenarios serán discutidos a continuación:

- **Tratamiento en enfermedad metastásica resecable de inicio**

Cirugía del tumor primario y las metástasis (en uno o más actos quirúrgicos) seguido de adyuvancia como en el estadio III.

- Pseudoadyuvancia o adyuvancia posterior a resección completa en M1

Para la enfermedad resecable de inicio se recomienda la cirugía del tumor primario y las metástasis como primer acto terapéutico seguido de adyuvancia sistémica (Int. J. Col. Dis 2011, 26; 191). En cuanto a la adyuvancia luego de una metastasectomía R0, su utilización se basa en extrapolaciones del estadio III, sin embargo, la administración de agentes sistémicos a los pacientes con metástasis hepáticas resecables en la práctica clínica no cuenta con evidencia concluyente. En ASCO 2020 se presentó un estudio japonés fase II/III JCOG0603 (Abstract 4005) que compara la hepatectomía seguida de FOLFOX6 modificado VS Hepatectomía sola como tratamiento de las metástasis hepáticas del carcinoma colorectal. Debemos destacar que el estudio aún no se encuentra publicado. Considerando los datos presentados con un seguimiento mediano de 59.2 meses; el FOLFOX 6 modificado adyuvante post hepatectomía resultó en; un cambio del patrón de diseminación posterior al tratamiento y una mejoría estadísticamente significativa de la sobrevida libre de enfermedad con un HR 0.67 (95% IC; 0.50–0.92) $p=0.006$. Sin embargo; este beneficio no se tradujo en un beneficio en sobrevida global, sino que el brazo de quimioterapia adyuvante tuvo una sobrevida inferior (SVG a 5 años fue del 83,1% con cirugía sola vs 71,2% con FOLFOX 6 modificado adyuvante luego de la cirugía; HR 1,25 (95% IC 0.78–2.00).

Tampoco hay evidencia del beneficio de la utilización del bevacizumab luego del R0 (J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 362, J Clin Oncol 2011;29 :11–16) ni el Cetuximab en este contexto (J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3508).

- QT perioperatoria

La QT perioperatoria con FOLFOX es una alternativa válida (Lancet 2008, 27; 371). Es necesario realizar la evaluación imagenológica de la respuesta cada 2 o 3 ciclos, a fin de definir la mejor oportunidad quirúrgica, recordando que la respuesta imagenológica completa, dificulta la metastasectomía (J Clin Oncol 24:3939–3945).

- **Enfermedad irresecable de inicio, pero potencialmente resecable luego de tratamiento de inducción / conversión**

Quimioterapia de inducción con planes para enfermedad diseminada realizando evaluación precoz de la respuesta. De convertirse en resecable, cirugía del tumor primario y las metástasis, de no ser resecable se continuará con tratamiento paliativo sistémico. En cuanto a la enfermedad irresecable pero potencialmente convertible se recomienda la realización de tratamiento sistémico de conversión en base planes utilizados en la enfermedad diseminada irresecable con buena tasa de respuesta (FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI, asociados a Bevacizumab, o FOLFIRI asociado a cetuximab en los casos con KRAS salvaje) (Lancet Oncol 2010, 11; 38, Ann Surg 2004;240: 644; Ann Oncol, 2004, 15;

933). La valoración imagenológica debe realizarse cada 2 o 3 ciclos para definir la mejor oportunidad quirúrgica una vez se logre la conversión (J Clin Oncol 24:3939–3945).

- *Enfermedad RAS mutado con metástasis hepáticas exclusivas*

El estudio BECOME estudio el beneficio de adicionar Bevacizumab a mFOLFOX6 en pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico a hígado (irreseccable) con RAS mutado como primera línea en pacientes sin tratamiento sistémico previo (vírgenes a tratamiento). Se analizaron 241 pacientes (121 en brazo experimental y 120 en brazo control). El objetivo primario fue la tasa de conversión de resecabilidad de las lesiones hepáticas.

El brazo experimental consistía en mFOLFOX6 + bevacizumab cada 2 semanas con evaluación de respuesta cada 4 ciclos hasta alcanzar posibilidad de márgenes negativos sin compromiso funcional y con límite de preservación hepático de hasta 30%. La cirugía se llevaba a cabo en cualquier momento en que el equipo multidisciplinario consideraba pertinente con un máximo de 12 ciclos de tratamiento. En caso de enfermedad estable se rechazaba la opción quirúrgica y se procedía a mantenimiento con 5FU/Bevacizumab en el brazo experimental o 5FU en el brazo control. En aquellos pacientes que eran resecados antes de los cumplir con los 12 ciclos de tratamiento sistémico, una vez recuperado del procedimiento de resección se procedía a continuar con tratamiento sistémico precisamente iniciado hasta completar los 12 ciclos.

Los resultados mostraron tasa de resección R0 de hasta 22.3% en el brazo con bevacizumab y 5.8% en el brazo control ($p < 0.001$). Las tasas de respuesta mostraron una respuesta completa de 0.8 vs 0.8%, respuesta parcial de 53.7% vs 35.8%, enfermedad estable en 31.4% vs 28.3%, con una respuesta objetiva de 54.5% vs 36.7% en brazo experimental con bevacizumab vs brazo control respectivamente ($p < 0.001$). La sobrevida global tuvo impacto alcanzando una media de 25.7m en brazo experimental y 20.5m en brazo control (HR 0.71, 95% CI 0.52–0.97; $p < 0.031$). Mientras que la SLP media fue de 9.5m vs 5.6m, brazo experimental vs control respectivamente (HR 0.49, 95% CI 0.38–0.65; $p < 0.001$). Los eventos adversos más comunes en el brazo experimental fueron hemorragia, hipertensión y proteinuria. La incidencia de EA grado 3 o mayores fue de 39.7% en brazo experimental vs 26.7% en brazo control (J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3175–3184).

El estudio BECOME ofrece evidencia solida de que en pacientes con enfermedad metastásica irreseccable hepática exclusiva y perfil RAS mutado el uso de mFOLFOX6 + Bevacizumab es una opción viable que en manos de un equipo multidisciplinario puede alcanzar a resección R0 de la enfermedad hepática con impacto en beneficio en sobrevida global y libre de progresión.

- **Enfermedad diseminada sin posibilidad de resección**

- *Enfermedad RAS mutado*

En el cáncer colorectal metastásico la combinación de Bevacizumab con PQT en base a Irinotecan ha demostrado beneficio en la SG, SLP y TR con una toxicidad aceptable (N Eng J Med 2004; 350:2335; J Clin Oncol 2007; 26 ;30). La combinación de Bevacizumab con PQT en base a Oxaliplatino ha demostrado un beneficio más modesto (J Clin Oncol 2008 26; 2013).

El uso de la terapia de mantenimiento con Bevacizumab monodroga luego de haberse logrado el control de la enfermedad no debe considerarse una conducta estándar ya que no se logró demostrar

la no inferioridad con respecto al mantenimiento combinado con PQT (J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3501); The Oncologist 2012;17,15). El Bevacizumab monodroga demostró ser inferior a las variables previamente analizadas tanto frente a la combinación con PQT como a la PQT sola (J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3501).

- *Enfermedad RAS no mutado o “wild type”*

En los pacientes con tumores Ras salvaje está claramente demostrado el beneficio del Irinotecan combinado con Cetuximab (N Anglo J Med 360:1408, 2009; J Clin Oncol 2011 29: 2019) tanto en la SG (3 meses), como en la SLP (1 mes) y en la tasa de respuestas (TR). Si bien con la combinación de Oxaliplatino con Cetuximab hubo estudios fase II con resultados prometedores, estudios fase III no demostraron beneficio ni en la SG ni en la SLP o TR en los pacientes Ras WT (Lancet 2011,18; 377). Por lo tanto, se desaconseja el uso de esta combinación. El beneficio observado utilizando cetuximab con quimioterapia basada en irinotecan no se comprobó cuando se combinó el irinotecan con Capecitabine, por lo cual se desaconseja la combinación Xeliri/cetuximab (Lancet 2011,18; 377). Los pacientes que presentaron rash cutáneo bajo tratamiento con Cetuximab, mostraron una mejor sobrevida global, siendo mayor el beneficio en los que presentaron un rash grado 2 con respecto al grado 1.

En pacientes con Ras salvaje, no se han demostrado diferencias concluyentes entre el tratamiento de primera línea con FOLFIRI asociado a Bevacizumab o a Cetuximab. En efecto, en el estudio comunicado por Stintzing S y col. (Stintzing S et al, Annals of Oncology 2012, 23: 1693) no se observaron diferencias significativas ni en la TR ni en la SLP o SVG.

Por otra parte, el estudio FIRE 3 observó un beneficio en sobrevida en el grupo tratado con Folfiri y Cetuximab vs Folfiri y Bevacizumab (28.8 vs 25.0 meses, HR 0.77, $p=0.0164$, 95% CI: 0.620–0.953), sin beneficio en TRO ni SLP, en pacientes con cáncer colorectal metastásico KRAS salvaje. El diseño ha sido criticado ya que en como segunda línea de tratamiento un 48,2% de los pacientes en el brazo con cetuximab recibió un plan en base a oxaliplatino y bevacizumab y un 42,9% de los pacientes en el brazo de bevacizumab recibió un plan en base a oxaliplatino y cetuximab. (Heinemann V et al, J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA3506).

Un análisis post hoc recientemente publicado del FIRE 3, en la población con status RAS salvaje (KRAS/NRAS, exones 2–4), evaluó nuevos parámetros de la dinámica tumoral para explicar el beneficio en SG en ausencia de un aumento en TRO y SLP. En el mismo se evidenció un beneficio más pronunciado en SG a favor de Cetuximab (33.1m vs 25.0m, HR = 0.70, $P = .0059$), identificando a esta población como la que más se beneficiaría de terapia Anti EGFR. En cuanto a la dinámica tumoral, se observó una mayor reducción tumoral temprana (68.2% vs 49.1%, $P = 0.0005$) y mayor profundidad de la respuesta (–48.9% vs –32.3%, $P < .0001$) en este mismo subgrupo. Estos resultados sugerirían que estas medidas alternativas de la respuesta tumoral podrían estar vinculadas al aumento SG observado con Cetuximab, en el grupo RAS salvaje. (Lancet Oncol. 2016 Oct;17(10):1426–1434)

Como se comentó previamente, la combinación de cetuximab con oxaliplatino, no ha demostrado beneficio ni en la SG ni en la SLP o TR. Por lo tanto, la selección de una u otra asociación dependerá de las comorbilidades del paciente, y la secuencia de tratamiento propuesta y la disponibilidad de medicación.

Estos resultados apoyan considerar Cetuximab asociado a quimioterapia basada en irinotecan para

el tratamiento de los pacientes con cáncer de colon avanzado sin mutaciones Ras en primera línea. Con la combinación de Cetuximab y Bevacizumab no se demostró beneficio en la SLP o la TR y se observó una disminución en la SG, por lo que se desaconseja su uso (N Engl J Med 2009;360 :563). En el caso de panitumumab como opción de primera línea, el estudio PRIME demostró que existe beneficio en la combinación de panitumumab + FOLFOX4 en pacientes con KRAS wild-type. El beneficio en sobrevida global en población con KRAS WT alcanzó 28.3m vs 20.9m al compararse contra QT sola. Por lo tanto, es una opción disponible para este grupo de pacientes (J Clin Oncol. 2010;28(31):4697-4705).

- *Terapia en enfermedad avanzada RAS wild type de acuerdo a lateralidad tumoral*

La sensibilidad a tratamiento sistémico en cáncer colorrectal RAS WT tiene diversos orígenes, que son tan variados como: origen embriológico, colonización bacteriana, expresión génica y mutacional. Desde el punto de vista terapéutico, el estudio CALGB/SWOG 80405 mostro una diferencia significativa en SG mediana de 34.2 meses para el colon izquierdo vs 19.4 meses para tumores de colon derecho. Específicamente, la población con primario de colon izquierdo sin mutación de RAS, el cetuximab aumento la SG mediana (37.5 versus 16.4 meses) al ser comparado con tumores de colon derecho RAS wild type. (J Clin Oncol 2016; 34, no. 15_suppl: 3504-3504). Es por ello, que actualmente se considera que el mayor beneficio demostrado de las terapias anti EGFR se da en escenario de cáncer de colon izquierdo con RAS wild type (J Clin Oncol 2017; 35:3503-3).

- *Terapia de mantenimiento en enfermedad metastásica RAS wild type*

El estudio clínico PANAMA publicado en septiembre de 2021 es un estudio randomizado, fase II que evaluó SVLP, SVG y TRO con el agregado de panitumumab de mantenimiento en pacientes RAS WT (J Clin Oncol. 2022 Jan 1;40(1):72-82) En este estudio, 265 pacientes recibieron FOLFOX + Panitumumab por 6 ciclos y aquellos pacientes que presentaron estabilidad lesional o respuesta objetiva se randomizaron 1:1 a recibir 5 Fu/LV + panitumumab vs 5Fu/Lv de mantenimiento. En caso de que progresaran bajo la terapia de mantenimiento se reintroducía FOLFOX + panitumumab.

Se observó un beneficio estadísticamente significativo en SVLP de 8.8 meses vs 5.7m. (HR 0.72 80% IC 0.60- 0.85 p=0.014) y un beneficio en SVG que no fue significativo estadísticamente. La tasa de RO con el agregado del anti-EGFR a la QT fue de 40.8% vs 26% (HR 1.96 95% CI 1.14- 3.36 p= 0.02). Por otro lado, la tasa de respuesta frente a la reintroducción de FOLFOX + Panitumumab en aquellos que progresaron fue de 8.9% vs 34.7% (HR 0.18 95% CI 0.06- 0.57 p=0.002).

En cuanto a las toxicidades de los tratamientos se observaron efectos adversos de cualquier grado en un 84 y 75% con el agregado del anti-EGFR vs PQT sola, así como EA G3 o más 19 y 18% respectivamente.

Se plantea que este estudio no alcanzó beneficio en SVG debido a que se admitieron pacientes con mutaciones BRAF, hubo un 60% crossover, tumores con MSI-H o tumores de colon derecho.

El uso de panitumumab es una opción terapéutica. Se requieren de más estudios en este escenario así como una selección adecuada de los pacientes que tendrían un beneficio con estas terapias

- *Inestabilidad microsatelital o MMR deficiente*

Existe evidencia de la existencia de un fenotipo hipermutador en el CCR dado por la deficiencia en el

sistema de miss-match repair (dMMR) y consecuente manifestación de Inestabilidad de Microsatélites (MSI-high). Este fenotipo representa un escenario molecular e inmune único. La presencia MSI H es un factor predictivo de respuesta a terapias Anti PD1 en enfermedad metastásica o locorregionalmente avanzada/progresiva y se encuentra en aproximadamente el 4-5% de los pacientes con cáncer de colon metastásico.

El estudio Keynote 177 es un estudio fase III que evalúa el uso de Pembrolizumab monodroga 200 mg cada 21 días en primera línea, versus quimioterapia estándar asociada o no a biológicos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con MSI-high. Los pacientes incluidos en el estudio tenían una edad mediana de 63 años, 68% tenían tumores de colon derecho, 41% metástasis hepáticas, y 24% tenían tumores con mutación de KRAS o NRAS.

Con un seguimiento mediano de 44.5 meses, siendo el análisis final del estudio, se reportó una mediana de SVG que no fue alcanzada para pembrolizumab vs 36.7 meses para PQT, sin diferencia estadísticamente significativa (HR 0.74 95%CI 0.53-1.03 p= 0.036). Es de destacar que en este estudio tuvo lugar un crossover de 59% desde el brazo de QT a inmunoterapia

La SVLP mediana fue de 16.5m vs 8.2m a favor de pembrolizumab, con diferencia de 8.3 meses estadísticamente significativa (HR 0.59, 95% CI 0.45-0.79); mientras que la SLP2 (definida como progresión a la línea de tratamiento subsecuente a pembrolizumab) fue de 54m vs 24.2m (HR 0.61 95% IC 0.44-0.83 P= 0.0002)

Las tasas de respuesta objetiva fueron superiores para pembrolizumab 43,8% vs 33,1% para el brazo de quimioterapia (HR 10,7 IC 95% - 0,2-21,3, p 0,0275. En la evaluación de la mejor respuesta se evidenció progresión de la enfermedad en un 30% de los pacientes con pembrolizumab vs 12 % con quimioterapia, lo que haría razonable proponer un tratamiento de quimioterapia para reducir este riesgo de progresión en pacientes que se presentan con una alta carga tumoral o enfermedad rápidamente progresiva.

En cuanto a la incidencia de efectos adversos G3 o mayores, se reportó 66% en el brazo de quimioterapia y lo más frecuentes fueron la neutropenia, diarrea y estomatitis. Mientras que en el brazo de Pembrolizumab, los efectos adversos G3 o mayores tuvieron una incidencia de 22% y los más frecuentes fueron colitis, hepatitis, insuficiencia suprarrenal, pancreatitis y reacciones cutáneas (efectos inmunomediados).

Los pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron mejoras clínicamente significativas en su calidad de vida en comparación con los que recibieron quimioterapia en cuanto a tolerancia al tratamiento y menor índice de fatiga. (Lancet Oncol. 2021 May;22(5):665-677, Lancet Oncol 2022; 23: 659-70)

- Planes de 3 drogas en primera línea:

El ensayo TRIBE (Loupakis; Cremolini et al), Randomizó 508 pacientes portadores de Adenocarcinoma de colon metastásico a recibir 12 ciclos de FOLFIRI BEV (brazo control) vs 12 ciclos FOLFOXIRI BEV (brazo experimental); ambos brazos seguidos por un periodo de mantenimiento de 5FU-BEV hasta progresión y/o intolerancia.

En una actualización presentada en ASCO GI 2015, con un seguimiento mediano de 48.1 meses; el triplete asociado al antiangiogénico demostró un beneficio en SVG 29.8 vs 25.8 ms (HR: 0.8; P = .03). También se observó un beneficio en SVLP de 12.3 vs 9.7 meses (HR: 0.77; P = .006)

A consecuencia de los resultados del ensayo anterior, en ASCO 2019 se presentaron los resultados preliminares de la fase III TRIBE 2 (Cremolini, Marmorini et al). Este ensayo fase III multicéntrico, abierto y randomizado, aleatorizó 679 pacientes en 2 brazos, el primer brazo recibió una fase de “inducción” en base a 8 ciclos de FOLFOX+BEV seguida de una fase de mantenimiento (5FU+BEV) y a la progresión FOLFIRI + bev seguida de una fase de mantenimiento (5FU+BEV) VS FOLFOXIRI + bev seguida de una fase de mantenimiento (5FU+BEV), reintroduciendo FOLFOXIRI + bev a la progresión seguida de una fase de mantenimiento (5FU+BEV) en el brazo experimental. El endpoint primario fue el PFS 2 (Tiempo desde la randomización hasta segunda progresión) que fue superior en la secuencia FOLFOXIRI + bev → FOLFOXIRI + bev VS FOLFOX + bev → FOLFIRI + bev 19.1 vs 17.5 m; HR: 0.74 (95% CI: 0.62–0.88; P < .001).

En cuanto al análisis preliminar de SVG, con un seguimiento de 30.6 meses; el brazo de FOLFOXIRI BEV tuvo una SVGm de 27.6 vs 22.6 meses en el brazo control de FOLFOX BEV–FOLFIRI BEV.

Cabe destacar que en ambos estudios la incidencia de efectos adversos grado ≥ 3 fue mayor en el brazo del triplete (neutropenia 50%; diarrea 17%, Neutropenia febril 7% y neurotoxicidad 2%).

Ambos estudios demostraron beneficio en SVG y SLP a expensas de una mayor toxicidad. En base a los resultados de estos 2 ensayos fase III del grupo GONO (TRIBE/TRIBE2) se puede considerar el triplete FOLFOXIRI + BEV como una opción válida de tratamiento de primera línea en pacientes seleccionados (18–70 años PS ECOG 0–1; 71–75 años PS ECOG 0). Se esperará la publicación del estudio para poder determinar recomendaciones sobre cuáles son los pacientes que más se benefician de este esquema.

Tratamiento sistémico de segunda y tercera línea.

Para los pacientes que progresan bajo la primera línea debe considerarse la utilización de un esquema de tratamiento basado en drogas que aún no hayan recibido (Oxaliplatino o irinotecan). La combinación del Cetuximab+Irinotecán en pacientes KRAS WT que no recibieron previamente ninguna de estas drogas demostró beneficio en la SLP y en la TR, también se demostró que la combinación es superior en mantener la calidad de vida del paciente (J Clin Oncol 2008, 26:2311). Hay evidencia alentadora de estudios fase II randomizados que sugieren una actividad resensibilizadora inducida por Cetuximab en tumores resistentes al Irinotecan (J Clin Oncol 2007, 25:4557; N Engl J Med 2004 351; 4).

Como tercera línea el uso de Cetuximab monodroga demostró un aumento en la SG y SLP comparado con el mejor tratamiento de soporte (N Eng J Med 2007; 357: 2040).

Está en curso un estudio clínico fase III randomizado que estudia la rotación de bevacizumab a Cetuximab ante la progresión lesional estando sus resultados pendientes y sin evidencia al respecto al día de hoy.

En aquellos pacientes, en quienes no se utilizó en primera línea, el uso de la combinación FOLFOX–Bevacizumab en segunda línea, demostró ser superior a FOLFOX tanto en SG como en SLP Y TR (J Clin Oncol 2007, 25:1539).

En 2012 se presentó en ASCO un estudio fase III randomizado, que evidencia un discreto beneficio en SVG y SVLP en aquellos pacientes que mantienen el Bevacizumab y rotan el plan de quimioterapia ante una primera progresión (J Clin Oncol 30, 2012. (suppl; abstr. CRA 3503).

En los pacientes con tumores que presentan RAS WT, vírgenes de Irinotecan y terapias anti EGFR, el uso de Panitumumab combinado con FOLFIRI en segunda línea versus FOLFIRI demostró beneficio significativo en SLP de 5.9 m vs 3.9 m (HR 0.73; 95% CI, 0.59–0.90; P = .004) y mejor tasa de respuesta de 35% vs 10% a expensas de una toxicidad aceptable (J Clin Oncol. 2010;28 (31):4706–4713). En sobrevida global, no se alcanzó una diferencia significativa (14.5m vs 12.5m, p=0.12).

Es importante reconocer que el uso de panitumumab como parte de esquema de poliquimioterapia puede ser usado en primera o segunda línea de tratamiento, sin embargo, para aquellos pacientes en quienes no se haya utilizado esta medicación y cuentan con estado KRAS WT, el uso de panitumumab como monoterapia ha sido comparado contra medidas de soporte médico y se demostró que ofrece un beneficio en SLP mediana de 12.3m vs 7.3m (Clin Oncol. 2008;26(10):1626–1634).

El Afibercept, una proteína de fusión quimérica, administrado en combinación con FOLFIRI luego de progresión bajo un régimen con oxaliplatino ± bevacizumab, demostró un beneficio modesto en SVG (13.5 vs 12.06 meses) y SVLP comparado con FOLFIRI y placebo (Van Cutsem E et al, J Clin Oncol 2012, 28: 3499).

El Regorafenib, un inhibidor multikinasa activo por vía oral, fue comparado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario a los tratamientos estándar, en dos estudios fase III (estudio CORRECT: Grothey A, et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303–12 y estudio CONCUR: Li J, et al. Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):619–29). A diferencia del estudio CONCUR incluyó solo pacientes asiáticos, el estudio CORRECT incluyó pacientes asiáticos y occidentales (78% de los pacientes).

El estudio CORRECT, es un ensayo fase III randomizado, multicéntrico, que incluyó 760 pacientes que ya habían progresado a dos o tres líneas de tratamiento habiendo utilizado las drogas con actividad demostrada en esas líneas previas (Fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, Bevacizumab, y en los casos de tumores sin mutaciones en Ras un bloque de EGFR). Este estudio demostró que la utilización de Regorafenib, cuando se analiza la población total del estudio, se asocia a un muy discreto aumento estadísticamente significativo en sobrevida libre de progresión (1,9 vs 1,7 meses) y un pequeño beneficio en sobrevida global (SG), también estadísticamente significativo de 1,4 meses comparado con la utilización de tratamiento de soporte exclusivo (HR 0,77; SV mediana 6,4 vs 5 meses, SV a 6 meses 38,2% vs 30,8%, sin diferencia en la sobrevida al año de 24% para ambos brazos). Cuando se analiza el estudio por subgrupos, se evidencia que el beneficio en sobrevida se mantiene en el subgrupo sin mutaciones en KRAS (HR 0,65; IC 0,48–0,90), pero este beneficio no se ve en los pacientes con mutaciones de KRAS (HR 0,87; IC 0,67–1,12). (Lancet 2013; 381: 303–312).

El estudio RECURSE, un fase III que comparó TAS-102 (agente de administración oral que combina Trifluridina y Clorhidrato de Tipiracilo) vs Placebo asociados al mejor tratamiento de soporte en pacientes refractarios/intolerantes a terapias estándar (fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab, terapia anti EGFR en KRAS wt) con al menos 2 líneas de tratamiento previo, demostró

un beneficio a favor de TAS-102 en SG (7.1m vs 5.3; HR 0.68, 95% IC 0.58 – 0.81; $p < 0.001$), SLP (2m vs 1.7m; HR 0.48, 95% IC 0.41 – 0.57; $p < 0.001$) y control de enfermedad (44% vs 16%, $p < 0.001$), así como un retraso en el tiempo de empeoramiento de PS (5.7m vs 4.0m, $p < 0.001$). En cuanto al perfil de toxicidad, la neutropenia fue el efecto adverso grado 3–4 más frecuente (38%). (N Eng J Med, 2015;372:1909–19).

- *Segunda / Tercera línea en BRAF mutados*

Las mutaciones en BRAF V 600 E están presentes en aproximadamente un 10% de los tumores colorectales (su incidencia oscila desde 5% a 21 % en algunas series) La presencia del gen BRAF V 600 E mutado caracteriza un subtipo molecular distinto con un pobre pronóstico a la progresión luego de una primera línea. En este escenario se describe la enfermedad rápidamente progresiva y sobrevida global extremadamente corta con tasas de respuesta escasas frente a las terapias convencionales. El estudio BEACON (Kopetz, Grothey et al) evalúa el rol de terapias dirigidas ANTI BRAF y ANTI MEK (encorafenib y binimetinib respectivamente) asociadas a Cetuximab VS quimioterapia estándar + Cetuximab en pacientes portadores de CCRm BRAF V600 E mutado en progresión luego de 1 o 2 líneas de tratamiento con un PS ECOG 0–1.

Con un seguimiento mediano de 12.8 meses el doblete (Encorafenib + Cetuximab) demostró una SVG superior a FOLFIRI CETUXIMAB; 8,4 m vs 5,4 m respectivamente HR 0,60 (IC 95%, 0,45 – 0,79) $P < 0,001$. Mientras que el triplete (Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab) VS FOLFIRI + Cetuximab fue de 9,0 m vs 5,4 m respectivamente HR 0,52 (IC 95%, 0,39 – 0,70) $P < 0,001$. La SLP fue de 4.5m, 4,3m y 1.5m para Triplete, doblete, grupo control respectivamente mientras que las TRO fueron de 27%, 20% y 2% respectivamente.

Es importante destacar que el estudio BEACON cuenta con críticas metodológicas importantes, por lo que se deberá discutir con el paciente el balance riesgo beneficio de su caso en particular. (N Engl J Med 2019; 381:1632–1643)

PREVENCIÓN EN CÁNCER DE COLON EN POBLACIÓN DE RIESGO PROMEDIO

IMPORTANCIA DEL TEMA

El cáncer colorrectal (CCR) es una patología con alta incidencia y mortalidad tanto a nivel mundial como en nuestro país. En Uruguay, se encuentra en tercer lugar en el hombre y segundo en mujeres. Para ambos sexos reunidos, tanto en incidencia como en mortalidad se encuentra en segundo lugar (Registro Nacional de Cáncer, quinquenio 2004–2008, www.urucan.org.uy/uilayer/ve/pve_datos_Mor_04_08.htm). En cuanto a la mortalidad en el periodo 1990–2012 se ha visto un descenso estadísticamente significativo en la mujer y una tendencia al ascenso en el hombre. Dicha diferencia en la mortalidad para ambos sexos, si bien es desconocida se cree que podría deberse a que las mujeres tendrían una mayor adherencia a los planes de screening (Registro Nacional de Cáncer de Uruguay, Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer).

La mayoría de los cánceres se originan de pólipos adenomatosos que progresan desde pequeñas a grandes lesiones (> 1.0 cm) y luego desde displasia a cáncer. Esta transformación se estima tendría una latencia aproximada de 10 años (Gastroenterology 1997; 112(2):594; Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(12):1272).

El CCR es poco frecuente antes de los 40 años y su incidencia aumenta progresivamente a partir de esta edad, detectándose el 90% de los casos en individuos mayores de 50 años (SEER Stat Fact Sheet; colon and rectum. National Cancer Institute. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> – acceso 29 octubre 2014).

La prevención primaria y secundaria es de especial importancia en esta patología dada la alta prevalencia de la misma donde la resección de lesiones pre malignas (pólipos/adenomas) podría contribuir al descenso en la incidencia de la enfermedad así como también la resección de cáncer en etapas localizadas podría prevenir muertes por CCR.

FACTORES DE RIESGO/PROTECTORES

Sabemos que existen factores de riesgo modificables y no modificables, así como factores protectores. Enumeraremos los mismos dado que su desarrollo en profundidad excede el objetivo actual de nuestro pautado.

Modificables:

Sedentarismo

Consumo carnes rojas (modo de cocción, grasa)

Obesidad
Tabaquismo
Alcoholismo

No modificables:

Edad, sexo, raza
Síndromes familiares (PAF, Lynch) Enfermedades inflamatorias intestinales

Factores protectores:

Consumo de vegetales/fruta/fibra Ac fólico
AAS y otros AINES
Uso de hormonas en post menopáusicas Suplementos de Calcio/Selenio

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

La prevención primaria está dirigida a la promoción y prevención en salud en individuos sanos, con el objetivo de disminuir la incidencia de una enfermedad al actuar sobre los factores de riesgo modificables/protectores. En esta oportunidad no analizaremos la quimioprevención.

La prevención secundaria tiene como objetivo disminuir la prevalencia actuando en individuos enfermos, asintomáticos, realizando diagnóstico y tratamiento de enfermedad en estadios precoces.

Test de screening:

Existen distintos tipos de test: en heces mediante la detección de sangre oculta, endoscópicos e imagenológicos.

Test en heces:

Si bien antiguamente se utilizaba el test con guayaco (gFOBT), éste ha entrado en desuso dado que no es un buen método para detección de pólipos, los cuales generalmente no sangran, la sensibilidad para adenomas avanzados es sustancialmente menor que para cáncer, no es específico para Hb humana, por lo cual se requieren restricciones dietéticas/medicamentosas y presenta un alto porcentaje de falsos positivos, con la consiguiente realización de estudios endoscópicos innecesarios (Cochrane Database Syst Rev. 2013;9:CD009259; Lancet 1996;348(9040):1472; Gastroenterology 2004;126(7):1674).

Hoy en día, contamos con un método más específico como el test inmunoquímico para detección de sangre oculta en materias fecales (FIT = Fecal immunochemical Test), ya que responde únicamente a sangre humana, no detecta sangrados del tracto digestivo superior o alimentos con actividad peroxidasa, requiere menor cantidad de muestras de materias (1 o 2 contra 3) y no son necesarias

las restricciones en la alimentación ni medicación. Es más sensible que gFOBT en detección de adenomas y CCR. Si bien es más caro que gFOBT, tiene beneficio en costo-efectividad al requerir menor cantidad de endoscopías (CA Cancer J Clin. 2008; 58(3):130; J Natl Cancer Inst. 2007; 99(19):1462; Gastroenterology. 2005; 129(2):422)

Existen varios estudios observacionales y randomizados que demuestran que el FIT es una buena herramienta de screening para el CCR, disminuyendo la incidencia y mortalidad por dicha patología. En un metaanálisis, que incluye 19 estudios, se evaluó la exactitud diagnóstica del FIT para el CCR. Se vio que este test tiene una sensibilidad del 79% (CI del 95%, 0.69 – 0.86) y especificidad del 94% (CI del 95%, 0.92 – 0.95); con una exactitud global en el diagnóstico de 95 % (CI 93 – 97 %). La realización de más de 1 muestra no afectaría la sensibilidad ni la especificidad, y tampoco hubo diferencias en cuanto a las marcas comerciales de los test (Ann Intern Med. 2014; 160(3):171.doi:10.7326/M13-1484). Se recomienda realizar el FIT de forma bienal (cada 2 años), ya que su realización anual no ha demostrado mayor beneficio, y sí un aumento en los costos y una menor adherencia a los planes de screening (AMF 2010; 6(6): 338–345; Gut. 2013; 62(3):409–15).

El test de ADN en la materia fecal aún se encuentra en etapa investigacional. Detecta la presencia de mutaciones de ADN en materia fecal adquiridas durante la carcinogénesis, pero presenta como desventaja que no todas las anomalías genéticas asociadas con el CCR se pueden incluir en esta prueba, lo que llevaría a un alto porcentaje de falsos negativos. A su vez, se trata de una técnica de alto costo.

Por lo tanto, el FIT mantiene su lugar como un buen método de screening para el CCR.

Endoscopia

Los estudios endoscópicos también han demostrado eficacia en el descenso de la incidencia y mortalidad por CCR cuando se utilizan como métodos de screening. Hace varios años atrás se utilizaba la sigmoidoscopia flexible, pero debido a la falta de exploración del colon derecho, la videocolonoscopia (VCC) la ha sustituido (BMJ 2009; 338:b1846; Lancet 2010; 375:1624; J Natl Cancer Inst 2011; 103:1310; N Engl J Med 2012; 366:2345; PLoS Med 2012; 9:e1001352; BMJ 2014; 348:g2467).

La VCC no sólo favorece la detección del CCR en etapas precoces, sino que también permite reducir su incidencia, a través de la identificación y la resección de pólipos. Presenta como desventajas, que se trata de un estudio invasivo, con la necesidad de realizar una preparación colónica previa, con limpieza del colon, muchas veces mal tolerada; en ocasiones es necesaria la sedación; y existe riesgo de complicaciones como la perforación y el sangrado.

El intervalo apropiado para realizar una nueva VCC después de una VCC negativa es incierto. Un estudio de cohortes retrospectivo que incluye personas ≥ 50 años asintomáticas a las que se les realizó una colonoscopia de cribado y no se identificaron pólipos muestra que el riesgo de CCR y de adenomas avanzados a los 5 años es extremadamente bajo (N Engl J Med 2008; 359:1218–24). El riesgo a los 10 años se ha evaluado en un estudio de cohortes retrospectivo con 32.203 personas, que estima que una colonoscopia negativa se asocia con una incidencia ajustada de CCR que decrece en el tiempo, de 0,66 (IC del 95%, 0,56–0,78) al año, de 0,55 (IC del 95%, 0,41–0,73) a los 5 años, y de 0,28 (IC del 95%, 0,09–0,65) a los 10 años (JAMA 2006;295:2366–73). A partir de un estudio de

casos y controles se estima que la colonoscopia confiere un efecto protector durante 20 años o más (OR = 0,26; IC del 95%, 0,16–0,40) (Gut 2006; 55:1145–50). De acuerdo con estos resultados y con la historia natural del CCR, las guías de práctica clínica recomiendan un intervalo de 10 años entre VCC negativas (Gastroenterology 2008; 134:1570–95;).

Por el momento no contamos con resultados de estudios que comparen el screening utilizando la detección de sangre oculta en materias fecales versus VCC. Existe un estudio en curso, fase III, randomizado, de no inferioridad, que compara la realización de una VCC vs. FIT bienal. Tiene como objetivo primario valorar la tasa de muerte por CCR a los 10 años (N Engl J Med 2012; 366:697–706). Se estima que los resultados finales se obtendrán en el año 2021.

La aparición de la cápsula endoscópica colónica ha supuesto un gran avance en el estudio de las enfermedades intestinales, pero su papel aún es incierto como método de screening (Ann J Gastroenterol. 2009; 104 (4): 848). Podría tener indicación en pacientes que han tenido una VCC incompleta. Requieren de similar preparación intestinal que la VCC, no permitiendo la biopsia de lesiones sospechosas ni la polipectomía, por lo que los pacientes con lesiones detectadas durante dicho estudio requieren posterior colonoscopia para una evaluación y/o tratamiento (Endoscopy. 2012 May; 44 (5): 527–36).

Estudios imagenológicos

El colon por enema con doble contraste ha quedado en desuso tras la existencia y mayor uso de los estudios endoscópicos. Por otro lado, la tomografía colonográfica, se encuentra en fase investigacional. Destacamos como desventajas de este estudio, su alto costo, la necesidad de una similar preparación colónica a la requerida para la VCC y a su vez, de ser la misma patológica, el paciente deberá realizarse un estudio endoscópico.

PÓLIPOS COLORRECTALES

Existen diferentes tipos de pólipos, pudiendo clasificarlos en 2 grandes grupos: pólipos no neoplásicos (hiperplásicos, mucosos, hamartomatosos, pseudopólipos inflamatorios) y pólipos neoplásicos (adenomatosos y serrados). Los pólipos neoplásicos son aquellos que presentan riesgo de transformación maligna y por lo tanto requieren mayor seguimiento.

Los pólipos adenomatosos, son por definición displásicos y corresponden a 2/3 de los pólipos colónicos. La mayoría de los CCR surgen de los mismos, pero sólo una minoría de los adenomas progresan a cáncer (5%) (Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:1272). Macroscópicamente, no es posible diferenciar entre un pólipo adenomatoso y un adenocarcinoma, pero hay ciertas características endoscópicas que les confieren mayor riesgo de transformación maligna, como el tamaño mayor a 1 cm y las lesiones sésiles o ulceradas.

Los pólipos serrados son un grupo heterogéneo, con un potencial de malignidad variable. Son precursores de 1/3 de los CCR y generalmente a nivel del colon proximal. Según la clasificación de la OMS se dividen en: hiperplásicos, adenoma serrado tradicional, adenoma serrado sésil (Am J Gastroenterol 2012; 107(9):1315–1330).

Ante todo pólipo resecado debemos saber si se trata de un pólipo hiperplásico, adenomatoso o serrado; en los pólipos neoplásicos interesa el grado de displasia (leve, moderada, severa), si son tubulares, túbulo–vellosos o vellosos, su tamaño, su profundidad de compromiso y los márgenes de resección.

Se entiende por adenomas de alto grado a aquellos adenomas mayores de 1 cm, con displasia de alto grado o con componente vellosos. El riesgo de transformación maligna es mayor en este tipo de adenomas (Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(12):1272).

Según los hallazgos endoscópicos y las características AP, existen las siguientes recomendaciones de seguimiento:

Hallazgo en VCC de base	Intervalo de seguimiento recomendado (años)
Sin pólipos	10
Pólipo hiperplásico (<1 cm)	10
1–2 adenomas tubulares < 1 cm	5–10
3–10 adenomas tubulares	3
> 10 adenomas tubulares	< 3
Adenoma tubular > 1 cm	3
Adenoma vellosos	3
Adenoma con displasia de alto grado	3
Adenoma serrado sésil < 1cm, sin displasia	5
Adenoma serrado sésil ≥ 1 cm	3
Adenoma serrado sésil con displasia	3
Adenoma serrado tradicional	3

Gastroenterology 2012; 143: 844 – 857

RECOMENDACIONES

A la hora de implementar un programa de screening para el CCR en la población con riesgo promedio se deben de tener en cuenta varios factores, como los resultados de los estudios clínicos randomizados, costo/eficacia de cada test, la disponibilidad de cada método y los recursos humanos necesarios para llevarlo adelante, así como las preferencias de cada individuo debidamente informado.

Según lo analizado previamente, se recomienda en la población con riesgo promedio, iniciar el screening a partir de los 50 años hasta los 70–75 años y, en individuos mayores valorar cada caso en particular, pudiendo ofrecer los test de screening a aquellos con una expectativa de vida mayor a 10 años.

Se aconseja realizar alguno de los siguientes test:

FIT bienal (cada 2 años) y de ser positivo realizar VCC.

VCC completa y sin lesiones → repetir a los 10 años adenoma de bajo grado → repetir a los 5 años adenoma alto grado → repetir a los 3 años

INTRODUCCION Y EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de ano, es una patología poco frecuente, representando el 2.7% de los tumores del tracto digestivo. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años, siendo más frecuente en mujeres que en hombres y con aumento de la incidencia en el sexo masculino. La edad media al diagnóstico es 60 años. En Uruguay en el quinquenio 2007–2011, se registraron 243 casos nuevos (Barrios, E, CHLCC. 2014).

La región anal está comprendida por el canal anal y el margen anal, dividiendo el cáncer anal en dos regiones. El canal anal es la porción más proximal de la región anal, comienza en el anillo anorrectal y se extiende al borde anal. Está revestido por epitelio escamoso (en contraste a la mucosa del recto que está revestido de epitelio glandular). Por otro lado, el margen anal comienza en el borde anal e incluye la piel perianal y los 5–6 cm de radio de la unión mucocutánea. Está revestido por epidermis no mucosa. Los tumores pueden involucrar ambas regiones, el canal anal y el margen anal.

El carcinoma de margen anal es más frecuente en hombres, es más diferenciado y por lo general es de mejor pronóstico que el del canal anal, que es más frecuente en mujeres y localmente más agresivo.

Estudios epidemiológicos sugieren que está fuertemente asociado a la infección por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (subtipos 16 y 18). El HPV de alto riesgo subtipo 16 ha sido detectado en alrededor del 90% de los carcinomas anales de células escamosas. Aproximadamente el 80% de carcinomas anales presentan más de un genotipo de HPV (De Vita Vt Jr, Hellman s, Rosemberg. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia; 2015.842). Esta también relacionado a la infección por HIV, inmunosupresión, edad, tabaquismo y sexo anal. El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide. Otras histologías, menos frecuentes, incluyen el adenocarcinoma (1–2%), carcinoma de pequeñas células (anaplásicos), cánceres indiferenciados y melanomas.

Cuando la histología es mixta, el comportamiento es similar al escamoso. Los adenocarcinomas de canal anal, se deben tratar como tumores de recto bajo.

DIAGNOSTICO

Los síntomas pueden ser diversos e incluyen sangrado, prurito, secreción anal, pujos, tenesmo y tumoración en región anal. La forma clínica más frecuente de presentación es el sangrado. Lesiones más extensas se pueden presentar con complicaciones como incontinencia o fístula vagino–anal, e incluso cambio en el ritmo defecatorio. El 20% de los pacientes son asintomáticos (De Vitta Vt Jr, Hellman, Rosemberg. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia; 2015.845). Hasta un 30 % de los casos se presenta con adenopatías regionales y cuando la histología es epidermoide, frecuentemente muestran necrosis.

Aproximadamente el 25% de los cánceres anales se presentan en estadio I, 69% se presentan en estadios II Y III y el 6% estadio IV.

La evaluación consiste en:

- Anamnesis y examen físico, incluyendo tacto rectal y examen genital. Debe examinarse

regiones inguinales para búsqueda de adenopatías. Considerar PAAF o eventual biopsia, si ganglios sospechosos. El examen genital en mujeres es importante para descartar compromiso genital y para excluir primario cervical asociado.

- Estudio endoscópico (anoscopía) con biopsia.
- RNM pelvis para evaluar dimensiones del tumor, invasión del esfínter externo y de estructuras locales, y compromiso ganglionar regional. Comparada con la TAC de pelvis, ofrece mayor detalle anatómico para la evaluación de estructuras locales y del compromiso ganglionar a nivel mesorectal (Shridhar R et al. *Ca Cancer J Clin* 2015;65: 139–16; Roach SC et al, *Clin Radiol* 2005; 60: 1111–1119).
- En caso de no contar con RNM de pelvis: ecografía endo-anal, especialmente útil en la valoración del esfínter, ganglios regionales y órganos vecinos. Si bien es un buen método para evaluar compromiso local, es un estudio doloroso y tiene limitaciones para evaluar ganglios que se encuentran más allá de la pared intestinal, por ejemplo, los mesorrectales (Parikh J et al. *Eur Radiol* 2011; 21(4):776–85; Otto SD et al. *J Gastrointest Surg* 2009;7:1292–1298).
- TAC de tórax y abdomen para descartar metástasis a distancia.
- Funcional y enzimas hepáticas.
- Hemograma.
- HIV y VDRL
- PET/CT. El bajo número de pacientes incluidos en los estudios es la principal limitación, en relación de la evidencia disponible, para evaluar el valor del PET.

El cáncer de región anal tiene avidez por el FDG, mostrando los estudios una sensibilidad superior del PET-CT para la detección del primario (89–100%) que la TC (58–75%) y RNM (88.9%) (Saboo SS et al. *Abdom Imaging* 2013;38:728–735; Cotter et al. *Int J Radiat Onco Biol Phys* 2006;6:720–72; Nguyen BT et al. *Radiother Oncol* 2008; Vercellino L et al. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26:201–210).

El PET-CT ha demostrado ser más sensible para la detección de ganglios linfáticos regionales que la imagenología convencional (TC o RNM), cambiando la estadificación en un 20% de los pacientes y en la estrategia de tratamiento de curativo a paliativo en aproximadamente 3–5%, según estudios disponibles, por lo que puede solicitarse en pacientes con cáncer de margen anal y canal anal T2–T4N0 o N+. Algunos estudios han demostrado también que el PET-CT puede cambiar la planificación de los campos y dosis de RT (por ejemplo, en regiones inguinales). El compromiso ganglionar inguinal identificado por PET-CT se recomienda sea confirmado por PAAF o eventual biopsia, teniendo en cuenta además que los pacientes HIV tienen mayor posibilidad de falsos positivos en el PET-CT.

ESTADIFICACION

De acuerdo a AJCC 8va edición (*Jessup JM, Goldberg RM, Aware EA, et al. Anus. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.275.*)

TRATAMIENTO

La Radio-Quimioterapia concurrente es el pilar de tratamiento en los estadios localizados y loco regionalmente avanzado de esta enfermedad.

La cirugía sólo juega un rol en estadios precoces y en aquellos casos que la RT/QT no ha logrado la

respuesta completa.

- **ENFERMEDAD TEMPRANA – T1 N0**

El tratamiento de primera línea para tumores bien diferenciados del margen anal es la escisión local con márgenes adecuados, definiéndose como márgenes adecuados $\geq 1\text{cm}$ (Steele SR. Practice parameters for anal squamous neoplasms. DIS Colon Rectum 2012; 55:735–749). De no obtener una cirugía con márgenes adecuados, la re-escisión está indicada y es la opción de preferencia. La RT con o sin infusión continua de QT basada en 5FU o Capecitabine puede ser una opción terapéutica alternativa cuando los márgenes no son adecuados.

El resto de los estadios debe tratarse como cáncer del canal anal.

- **ENFERMEDAD LOCORREGIONALMENTE AVANZADA – (T1–T4 N0, o cualquier T con N+)**

La QT/RT concurrente es el tratamiento estándar para pacientes con tumores locales o loco regionalmente avanzados (T1–T4 N0, o cualquier T con N+).

El tratamiento combinado de QT/RT utilizando el plan de Nigro (régimen con RT/5FU D1–5 y Mitomicina C) logra mejor control local y menor tasa de colostomías vs RT radical, a expensas de una mayor toxicidad hematológica (plaquetopenia y neutropenia G3–4) basados en los estudios UKCCCR–ACT 1 y EORTC 22861.

No hay diferencias en SVG entre las dos estrategias si bien se detectó beneficio en sobrevida cáncer específica en uno de los estudios con 12 años de seguimiento (ACT1).

No se recomienda excluir la Mitomicina C del plan de Nigro dado que afecta el control local y la SVLE (estudio RTOG 8704) (J Clin Oncol 1996;14: 2527–2539).

Con respecto a la dosis de Mitomicina C del esquema de Nigro, los estudios randomizados prospectivos disponibles utilizan tanto Mitomicina D1 (10–12 mg/m², máximo 20 mg), como D1 y 29 (10 mg/m², máximo 20 mg). Además, un estudio retrospectivo muestra que la Mitomicina C administrada D1 o D1 y D29 tiene similar eficacia, con menor toxicidad hematológica y no hematológica, para el esquema con Mitomicina C D1, por lo que podría omitirse la dosis del D29 (J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr e15001).

No se recomienda sustituir la Mitomicina C por Cisplatino ya que no hay demostración de equivalencia en ausencia de ciclos adicionales de QT adyuvante (2 ciclos de 5FU– Cisplatino) según el estudio ACT–II (Lancet Oncol 2013; 14:516–524). Hasta la fecha, no hay un sustento adecuado para recomendar QT de mantenimiento.

En lo que corresponde a QT de inducción, no se encuentra recomendada ya que puede comprometer la eficacia del tratamiento con QT/RT. En el estudio RTOG 9811 el régimen que incluyó 5FU–CDDP concurrente con RT, fue precedido de 2 ciclos de QT de inducción con igual esquema, siendo inferior en términos de SVLE y SVG vs el plan estándar. De la misma forma el estudio ACCORD 3 no demostró beneficio el agregado de QT de inducción en la SVL de colostomía (JAMA 2008; 299:1914–1921. J Clin Oncol 2012;30:4344– 4351. J Clin Oncol 2012;30:1941–1948).

El tratamiento con RT/Capecitabine + Mitomicina C, tienen menor nivel de evidencia que el plan de QT estándar disponiendo solamente de estudios retrospectivos con bajo número de pacientes. Son necesarios estudios randomizados prospectivos para considerarlo una opción estándar (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90:S32– S33. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(1):119. Br J Cancer.

2014;111(9):1726. Radiation Oncology 2014, 9:124).

- Plan de 5-FU con CDDP

No sustituye a la Mitomicina C pero podría considerarse una alternativa en algunas situaciones:

- Intolerancia o contraindicaciones para la Mit C.
- En pacientes en que se prevea severa toxicidad hematológica del plan estándar.

- Plan con Capecitabine con Mitomicina C

Cuando no se dispone del tratamiento de 5FU por BIC o el paciente lo rechaza podría considerarse el tratamiento con RT/Capecitabine (825 mg/m² de lunes a viernes durante toda la RT) y Mitomicina C en pacientes con carcinoma de la región anal EI-III.

- Esquema de RT

La RT exclusiva podrá considerarse en estadios avanzados cuando se estime excesivamente tóxico el plan estándar o los alternativos.

- **EVALUACION POSTERIOR A TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD LOCAL O LOCALMENTE AVANZADA**

A las 8 semanas de finalizado el tratamiento se evaluará respuesta, pudiendo darse por terminado el tratamiento en caso de respuesta completa. Dicha evaluación consistirá en:

- Clínica
 - Tacto rectal: fundamental para valorar respuesta clínica (completa: ausencia de tumor y/o ulceración). En condiciones de persistencia de dolor se podrá solicitar valoración bajo anestesia.
 - Inspección de regiones inguinales.
- Paraclínico
 - RNM pelvis.
 - EUS es controversial (el edema y el tejido cicatrizal puede ser difícil de distinguir de tumores persistentes).
 - PET en caso de valoración inicial con dicho estudio. A la fecha, pocos estudios con PET/CT-FDG han evaluado la respuesta al tratamiento, y el tiempo de la valoración de respuesta es controversial. El beneficio del PET es sobre todo para detectar compromiso pélvico residual subclínico o compromiso nodal extra pélvico o para-aortico.
 - No se recomienda la toma de biopsia de lesiones clínicamente sospechosas a las 8-12 semanas de completar QT-RT. Esto, debido a que los efectos relacionados al tratamiento pueden confundir la interpretación patológica de las biopsias.

El estudio ACT II indica que la evaluación a las 26 semanas es el límite más exigente con mayor impacto en los resultados y es por lo tanto el tiempo óptimo para la evaluación definitiva en vistas a la cirugía de salvataje. En aquellos casos que no se alcanza la respuesta completa y no es posible la preservación de órgano la cirugía de rescate es la amputación abomino

- **ENFERMEDAD AVANZADA O METASTASICA**

- **Primera línea**

Aproximadamente un 5% de los pacientes se presentan con metástasis al diagnóstico y 10–15% de los pacientes tratados por enfermedad localmente avanzada recidivarán según muestran los estudios clínicos (Bartelink H et al., Roelofsen F. et al. J Clin Oncol 1997;15:2040–2044; Lancet 1996;348:1049–1054) siendo el tiempo mediano para la aparición de la metástasis habitualmente menor a 2 años.

El lugar más frecuente de metástasis es el hígado, pero otros sitios afectados incluyen pulmón, ganglios linfáticos, peritoneo, huesos. Se han reportado sobrevidas medianas de hasta 22 meses con el tratamiento sistémico (Eng C et al. Oncotarget 2014; 5(22): 11133).

La quimioterapia es el tratamiento de elección en el cáncer de ano metastásico. Dada la baja incidencia de la enfermedad y lo poco frecuente del desarrollo de metástasis el número de estudios clínicos prospectivos que evalúen el beneficio de los tratamientos para estos pacientes por lo general son escasos. Por lo tanto, la información disponible surge de estudios no randomizados.

Algunos esquemas de quimioterapia que se consideran para el tratamiento de estos pacientes surgen de la extrapolación del uso en otros tumores escamosos como el cáncer de cabeza y cuello, de pulmón y cuello de útero.

El esquema con 5FU y Cisplatino es el tratamiento más utilizado (Tanum G. Acta Oncol 1993;32:33–35; Faivre C et al. Bull Cancer 1999;86:861–865; Jaiyesimi IA et al. J Clin Oncol 1993;16:536–540; Khater R et al. Treat Rep 1986;70:1345–1346, Ajani JA et al. Am J Med 1989;87:221–224).

InterAACT es un estudio FII, internacional, multicéntrico, randomizado, que compara 5FU + CDDP vs Carboplatino + Paclitaxel en pacientes con Cáncer de canal anal metastásico en primera línea (J Clin Oncol. 2020 Aug 1;38(22):2510–2518).

Se randomizaron 1:1 a recibir Cisplatino (60 mg/m² D1) + 5FU (1000 mg/m², D1–D4) cada 21 días vs Carboplatino (5 AUC D1) + Paclitaxel (80mg/m², D1, D8 y D15) cada 28 días, por 24 semanas o hasta progresión o intolerancia.

El objetivo primario del estudio fue tasa de respuesta objetiva (RO) (Respuesta parcial o completa) y los objetivos secundarios fueron SVLE, SG. Con una mediana de seguimiento de 28,6 meses, la RO fue de 57% (IC 95%, 39.4% – 73.7%) para cisplatino y 5FU versus 59% (IC 95%, 42.1% – 74.4%) para Carboplatino – Paclitaxel.

La mSVLP fue de 5,7 meses (IC 95%, 3,3 – 90 meses) para CDDP – 5FU vs 8,1 meses (IC 95%, 6,6 – 8,8 meses) para Carboplatino – Paclitaxel. La mSG fue 12,3 meses (IC 95%, 9.2–17.7 meses) vs 20 meses (95%, IC 12.7 – NA meses) para Carboplatino–Paclitaxel (HR 2.0; IC 95%:1.15– 0.47; P = .014).. Este es el primer estudio prospectivo en cáncer de canal anal metastásico. Si bien no hubo diferencias en la TRO, Carboplatino–Paclitaxel demostró mejor perfil de toxicidad con menor tasa de EA (62% vs 36%) y una tendencia a mayor SG. Los datos de SG deben tomarse con cautela por tratarse de un objetivo secundario.

Estos datos lo establecen como una opción de tratamiento en cáncer de canal anal avanzado sin tratamiento previo.

- **Segunda línea de tratamiento y posteriores**

Diversas opciones de tratamiento en segunda línea y posteriores han sido descritas; dentro de las opciones a considerar en quienes no han recibido una primera línea con 5FU y Cisplatino podría proponerse el esquema DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU) y FOLFCIS (5-FU, leucovorina y cisplatino) como combinaciones activas en caso de que el paciente tenga buen estado funcional y tolerancia a la terapia propuesta (Lancet Oncol. 2018;19:1094–1106 / Clin Colorectal Cancer. 2019;18:e39–e52). En 2017 se publica en Lancet el estudio NCI9673, primer estudio que utilizó inmunoterapia en pacientes con carcinoma escamoso de canal anal metastásico, previamente tratados (Lancet Oncol. 2017 Apr;18(4):446–453). Se trata de un estudio fase II, de brazo único, que incluyó 37 pacientes a quienes se administró Nivolumab a dosis 3 mg/kg i/v cada 2 semanas. El objetivo primario era la RO que fue de 24% (9 pacientes), de los cuales 7 tuvieron respuesta parcial y 2 respuesta completa. Un 47% tuvo estabilidad lesional. La mSVG fue de 11,5 meses y mSLP 4,1 meses.

Si bien son necesarios más estudios, Nivolumab constituye una opción válida de tratamiento en pacientes metastásicos previamente tratados, demostrando actividad clínica en este escenario con un perfil de toxicidad aceptable.

- **Rol de la cirugía de salvataje y otras terapias para control de oligometastasis**

En estudios retrospectivos la cirugía de metástasis no ha mostrado tener impacto en la sobrevida de los pacientes con enfermedad metastásica (Pawlik TM et al. Annals of Surgical Oncology 2007; 14 (10):2807–2816), pero para pacientes con pequeño volumen de enfermedad o metástasis únicas se recomienda sea discutido en equipos multidisciplinario para evaluar otras opciones terapéuticas de las cuales podrían beneficiarse con tratamientos como cirugía, radioquimioterapia, etc (Eng C et al. Oncotarget 2014;5(22):11133).

Debe evaluarse la indicación de RT paliativa sobre todo para el control local en pacientes con tumor primario voluminoso y sintomáticos.

SEGUIMIENTO

Fundamentalmente clínico, para descartar una recidiva loco-regional.

Se recomienda evaluación cada 6–8 semanas durante los primeros 3 a 6 meses de tratamiento con examen físico y anoscopía. Luego cada 3 meses por 2 años, cada 6 meses por 3 años y anual después de los 5 años.

No tiene indicación el CEA, a menos que se trate de un adenocarcinoma.

Pacientes en remisión completa a las 8 semanas deben ser evaluados cada 3 – 6 meses por un periodo de 2 años, y cada 6–12 meses hasta cumplir 5 años, el seguimiento se basa en el examen clínico, que incluye tacto rectal y la palpación de nódulos inguinales. La anoscopia o proctoscopia es una opción adicional, pero es mal tolerada en algunas ocasiones y muy dolorosa después del tratamiento a base de RT– QT. Algunos autores recomiendan la indicación de RMN cada 6 meses por los primeros 3 años. Lesiones sospechosas deben ser biopsiadas. Datos del ACT II sugieren que hay pocas recaídas, menos del 1 %, después de los 3 años por lo cual extender la vigilancia imagenológica más allá de este periodo no es recomendada.

Las recaídas suelen ser loco regionales y poco frecuentes a distancia, por lo tanto, la indicación de estudios tomográficos regulares con el objetivo de vigilar la enfermedad metastásica fuera de estudios es cuestionado, como también la evidencia sobre el beneficio de resección de metástasis

como la llevado a cabo en cáncer colorectal, sin embargo, la cirugía de salvataje se logra en algunos casos. (Glynne Jones R, Nilsson PJ. Anal Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, Treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 Supplement 3. 2014.iii17.)

INTRODUCCION

Los cánceres de la vía biliar provienen del epitelio celular de los ductos biliares. Son tumores raros, pero altamente letales y de ahí su importancia. Su alta mortalidad se relaciona con su presentación en etapas avanzadas.

Podemos diferenciar estos tumores en

- Colangiocarcinomas
- Intrahepáticos
- Extrahepático:
 - a– Hiliares o Tumores de Klatskin
 - b– Distales
- Tumores de vesícula biliar
- Tumores de ampolla de Váter.

DIAGNOSTICO

Si bien la obtención de un diagnóstico histológico suele ser difícil, esta se debe intentar obtener fundamentalmente en los casos en que se planteará un tratamiento no quirúrgico.

La evaluación diagnóstica incluye:

Colangio–resonancia: Método de elección en valoración preoperatoria. S100% Sub estadifica la enfermedad en 20%. (W J Surj. 2003. March 27; (3): 278–283).

Colangiografía endoscópica o percutánea.

Punción–aspiración con aguja fina guiada por ecografía endoscópica (de elección de estar disponible la técnica)

Marcadores tumorales: CEA y CA 19–9.

La biopsia percutánea guiada por Eco o TC debe ser evitada por riesgo de siembra tumoral (Am J Gastroenterol. 2004 Jan; 99(1):45–51).

ESTADIFICACION

Sistema TNM de estadificación

El Sistema de Estadificación está basado en el sistema TNM, (octava edición).

El sistema de estadificación de 2017 difiere de la versión anterior de 2010 en varios aspectos:

Carcinoma de Vesícula Biliar:

La enfermedad T2 ahora se subdivide en dos grupos según la ubicación: los tumores T2 en el lado peritoneal de la vesícula biliar son T2a, mientras que los del lado hepático son T2b. La razón de esta estratificación es que los tumores del lado hepático tienen un peor pronóstico, con tasas más altas de invasión vascular, invasión neural y metástasis ganglionares, que los que surgen del lado peritoneal

La clasificación N ha cambiado de una evaluación basada en la ubicación a una basada en números. N1 es uno a tres ganglios positivos, mientras que la enfermedad N2 es cuatro o más ganglios positivos. También se recomienda que se recolecten y evalúen seis o más ganglios. Los ganglios regionales incluyen los que se encuentran a lo largo del colédoco, la arteria hepática, la vena porta y el conducto cístico. Los ganglios que se encuentran más allá del ligamento hepatoduodenal (incluidos los ganglios linfáticos periaórticos, pericava, de la arteria mesentérica superior y de la arteria celíaca) son extra regionales y se clasifican como metástasis a distancia (enfermedad M1).

Colangiocarcinomas:

Para los tumores del conducto biliar distal, la estadificación de los ganglios regionales (N) se ha ampliado de acuerdo con el número de ganglios afectados, en lugar de solo su presencia o ausencia, y la estadificación T ahora depende de la profundidad, en milímetros, de la invasión del tumor en el conducto biliar.

Para los tumores perihiliares, la categoría N se reclasificó según el número de ganglios linfáticos afectados, en lugar de la ubicación de los ganglios afectados, y los tumores de tipo IV de Bismuth-Corlette se eliminaron de la categoría T4; Además, se han cambiado los grupos de estadios pronósticos.

Para los tumores intrahepáticos, no hay cambios en las categorías N (compromiso ganglionar [N1] versus ningún compromiso ganglionar [N0]), pero la categoría T1 se ha dividido para reflejar la importancia pronóstica del tamaño del tumor y la categoría T2 se modifica para reflejan el valor pronóstico equivalente de la invasión vascular y la multifocalidad tumoral.

Valoración clínica y paraclínica con fines estadificadores

- TAC de tórax y abdomen
- PET-CT Aún no está definido su papel en la valoración inicial, puede ser una herramienta útil en caso de lesiones dudosas por otras técnicas. (J Gastrointest Surg. 2004; 8(1):90.)

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD NO METASTÁSICA RESECABLE

Carcinoma de vesícula biliar

La cirugía es el único tratamiento curativo de la enfermedad. Esta consiste en la colecistectomía radical (vesícula, 2cm del lecho vesical hepático, linfadenectomía y resección hepática de ser necesario)

En los casos en que se realiza un hallazgo en la pieza de colecistectomía simple, la conducta quirúrgica posterior dependerá del T del tumor y los márgenes obtenidos en la cirugía.

Márgenes negativos y tumor es T1 a la SV a 10 años llega al 90% por lo que no se recomienda tratamiento complementario ni re exploración

En los T1b (hasta muscular) y T2 se encontró tumor residual en un 25%. Se justifica la re exploración.

La baja frecuencia de esta patología hace que no haya estudios prospectivos de adyuvancia con RTQT, ~~prospectivos~~, siendo en su mayoría recomendaciones basadas en estudios retrospectivos con bajo número de pacientes que combinan RT vs. RTQT con 5Fu. El mal pronóstico y las pocas herramientas han hecho que se recomiende la RTQT a los tumores de T2 en adelante. (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jul 15; 62(4): 1030-4)

– 5FU 200-225 mg/m² i/c durante la RT.

– 5FU 350 mg /m² D1-5 i/v en la 1o y 5o sem. de la RT.

– 5FU 500 mg/m² i/v en bolo D1-3 en la 1a y 5a sem de la RT. Capecitabine 1600 mg/m²/d de L a V durante la RT.

Un metaanálisis publicado en 2015, evaluó el beneficio de la terapia adyuvante (QT, RT o RT/QT) vs cirugía sola. Se incluyeron 10 estudios retrospectivos (esquemas heterogéneos en cuanto a la QT y RT), con un total de 3191 ptes, la mayoría eran de origen Asiático. No hubo diferencia significativa en SVG con el tto adyuvante (HR 0,76 IC 95 % 0,56 -1,03).

En cuanto al tipo de adyuvancia se encontró una mejoría significativa en SVG con QT vs cirugía sola (HR 0,42 IC 95 % 0,22 - 0,80); no siendo estadísticamente significativo para RT/QT ni para RT. El mayor beneficio se vio para la enfermedad R1 y ganglios positivos. (Ma et al.BMC Cancer (2015) 15:615).

Dado que se basa en estudios observacionales y ensayos no controlados aleatorios, es necesario caracterizar mejor el beneficio de la RTQT (estudios randomizados prospectivos).

Con los datos que disponemos a la fecha, los pacientes con tumores de T2 en adelante, se les podría ofrecer QT/RT, QT u observación. Pacientes con ganglios positivos y/o márgenes positivos son los que tendrían mayor beneficio con la terapia adyuvante. El rol de la QT adyuvante se discute por separado más adelante.

Colangiocarcinoma

El tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma dependerá de su ubicación.

Para los colangiocarcinomas intrahepáticos se recomienda la hepatectomía parcial con 2 cm de margen.

Para los hiliares (tumor de Klatskin), la resección radical con la remoción del ducto biliar extra hepático, resección hepática ampliada según sea necesario y disección ganglionar.

En los tumores distales, se debe realizar la duodenopancreatectomía para lograr márgenes negativos. La cirugía permanece como única terapia curativa, sin embargo, incluso en pacientes completamente resecados la recaída es frecuente.

En relación al tratamiento adyuvante, caben similares consideraciones que para el Ca. de Vesícula con pobre evidencia derivada mayormente de series retrospectivas con datos conflictivos.

Las metástasis en ganglios linfáticos regionales es un factor de mal pronóstico. El tratamiento con RT+ 5Fu mejora la SVG equiparándola a la de los pacientes en los que no presentan compromiso ganglionar según datos retrospectivos. (Ann Surg Oncol.2008 Nov;15(11):3147-56; Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Oct 1;54(2):414-9)

Un metaanálisis (J. Clinic Oncol 2012; 30:16:1934-40) que comparó diferentes tratamientos adyuvantes (RT, QT o RT/QT) versus observación, incluyó 20 estudios, con un total de 6712 pacientes (4915 con cirugía sola vs 1797 con tto adyuvante), portadores de ca. de vesícula, colangiocarcinomas intra y extra hepático, no incluyendo los tumores de ampolla de váter. No se vio un aumento en SVG con significancia estadística para aquellos que reciben tratamiento adyuvante vs observación (HR 0,74 con IC del 95% 0,55-1,01, p=0.06).

Aquellos que recibieron QT o RT/QT se beneficiaron sobre la RT sola (p 0,02). El mayor beneficio fue para pacientes que tenían ganglios positivos (HR 0,49 IC 95% 0,30-0.89, p=0,004) y márgenes R1 (HR 0,36 IC 95% 0,19-0,34, p =0,002). La calidad de los estudios y heterogeneidad podrían distorsionar la relación entre terapia adyuvante y SVG.

Adyuvancia con Quimioterapia en Carcinoma de Vesícula Biliar y Colangiocarcinoma.

Existe escasa evidencia de calidad para el tratamiento adyuvante de los tumores de la vía biliar resecados. Hasta hace poco tiempo contábamos con recomendaciones basadas en estudios retrospectivos con bajo número de pacientes en el que se combinaban diferentes estrategias de tratamiento. Recientemente se han publicado dos estudios prospectivos fase III randomizados y multicéntricos que compararon QT adyuvante vs seguimiento para esta población.

El estudio BILCAP (Primrose, JN et al. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):663-673) randomizó 447 pacientes a recibir Capecitabine por 6 meses (1250 mg/m² dos veces al día en D1-D14 cada 21 días) vs observación. De las características de la población se destaca que el 60% de la población a estudio correspondía a EII con un 50% aproximadamente de ganglios negativos. Cuando se analiza la población por intención de tratar, se observa una mejora en la SG con capecitabine pero sin significativa estadística (mediana 51 vs 36 meses [HR] 0,81, IC del 95%: 0,63-1,04), alcanzándose la significancia estadística cuando se analiza la población por protocolo con mediana de SG de 53 meses para el brazo de capecitabine vs 36 meses en el grupo de seguimiento (HR 0.75, IC 95% p=0.028). El perfil de seguridad del tratamiento fue aceptable y no se observaron diferencias significativas en calidad de vida.

Por otro lado, el estudio PRODIGE 12 (Edeline J et al. J Clin Oncol. 2019 Mar 10;37(8):658–667), randomizó 196 pacientes en dos brazos: Gemox adyuvante vs observación. Con seguimiento mediano de 46,5 meses no se pudo demostrar la superioridad en SLR o SG de la adyuvancia con QT vs la observación. Es de destacar cuando se considera la población incluida en el estudio se trató de estadios precoces (mayoritariamente T1–T2, con un 36% aproximadamente de N1 y 52% de N0) elementos que pueden haber influido en el resultado obtenido.

Si bien los estudios mencionados no muestran un beneficio contundente de la terapia adyuvante con quimioterapia, en aquellos pacientes que se presentan con elementos de riesgo de recaída como son, el tamaño tumoral, el grado de diferenciación, el compromiso ganglionar, invasión perineural y linfovascular así como la calidad de los márgenes (R1), puede considerarse la realización de adyuvancia con quimioterapia. Ésta puede estimarse en pacientes con un adecuado estado funcional dado que los tratamientos mostraron un adecuado perfil de seguridad y se trata de una enfermedad agresiva y de mal pronóstico aunque se logre una resección completa. Basado en lo previamente analizado, y en concordancia con otras guías oncológicas como la ASCO 2019, creemos que el plan con Capecitabine es la opción más adecuada para pacientes con carcinoma de la vía biliar resecado que presentan elementos de riesgo de recaída.

Ampolla de Vater.

La cirugía de Whipple es el tratamiento de elección. Este grupo de tumores son excluidos de la mayoría de los estudios clínicos que estudian los tumores de VB y colangiocarcinomas.

Puede ser considerada la adyuvancia como en cáncer de páncreas. En este tumor, contamos con un estudio randomizado reportado en 2011 que sugiere un beneficio en SVG con la utilización de QT adyuvante en aquellos pacientes en quienes se logró un R0. Dicho beneficio no se observa en los R1, siendo para estos, lógica la utilización de RT–QT complementaria.

Planes R0:

- Gemcitabine 1000 mg/m² D1, 8 y 15 c/28 días por 6 ciclos
- 5FU 425 mg/m² + Lv 20 mg/m² D1–5 c/28 días por 6 ciclos

Planes R1:

- Tratamiento complementario con RT–QT según planes de vesícula biliar.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA O IRRESECABLE

Debido a la rareza de estos tumores los protocolos de manejo de esta patología en estadios irresecables o metastásicos son extrapolados de resultados obtenidos para neoplasias del páncreas. Frente a esta situación clínica no hay un papel para la citorreducción tumoral.

La RT (concurrente o no con QT) puede jugar un rol importante en el control de los síntomas (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jul 15; 53(4):969–74; J Clin Oncol.2005 Dec 1; 23(34):8739–47)

La quimioterapia proporciona un beneficio modesto en el tratamiento de los tumores de vía biliar en etapa avanzada. La mayoría de las series publicadas son pequeñas y consisten en una población heterogénea. El régimen óptimo no se ha definido en ensayos aleatorizados y, en la actualidad, no se puede recomendar un único agente de quimioterapia o régimen de combinación para todos los pacientes como estándar de atención.

Existe beneficio en el uso de QT vs el mejor tratamiento de soporte. (Annals of Oncology 7: 593–600, 1996).

La combinación de gemcitabine con cisplatino demostró ser superior a la gemcitabine monodroga para pacientes portadores de carcinoma de vía biliar irresecable o metastásico, en términos de SVG, SVLP con una toxicidad aceptable. Por lo que este se ha transformado en el tratamiento de elección para estos pacientes.

La evidencia surge del estudio ABC-02, ensayo multicéntrico que aleatorizó 410 pacientes con carcinoma de la vía biliar localmente avanzados o metastásicos, a recibir cisplatino + gemcitabine (cisplatino 25 mg / m² semanal + gemcitabine 1000 mg / m² D 1 y 8 cada 21 días) vs gemcitabine monodroga (1000 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 28 días). Con una mediana de seguimiento de 8.2 meses, la mediana de SG fue de 11.7 versus 8.1 meses a favor de la terapia de combinación. Con beneficio en la SLP de 8 vs 5 meses. La toxicidad fue aproximadamente comparable en ambos grupos, con la excepción de tasas significativamente más altas de neutropenia de grado 3 o 4 con *gemcitabine* más *cisplatino* (25 vs a 17%) y de función hepática anormal de grado 3 o 4 con gemcitabine sola (27 frente a 17%) (N Engl J Med 2010; 362:1273–81).

El rol del Xelox como una opción terapéutica para este grupo de pacientes fue evaluado en un estudio de no inferioridad en el que se compara XELOX vs GEMOX. Se trató de un ensayo FIII en población coreana, abierto, multicéntrico y aleatorizado. (Kim ST, et al Ann Oncol. 2019; 30 (5): 788). El Objetivo primario del estudio fue probar la no inferioridad de XELOX frente a GEMOX en términos de SLP a 6 meses en pacientes con carcinoma de vía biliar avanzado. Como objetivos secundarios evaluó la SG, TRO, y seguridad. Los pacientes con cáncer de ampolla de Váter fueron excluidos, así como pacientes que hayan recibido QT paliativa previa o adyuvante dentro de los 6 meses previos al ingreso del estudio. Se randomizaron a recibir 1:1 Gemcitabine 1000 mg/m² D1 y D8 + Oxaliplatino 100 mg/m² cada 21 días vs. Capecitabine 2000 mg/m² día D1–14 + Oxaliplatino 130 mg/m² cada 21 días por un total de 8 ciclos. Se confirma la no inferioridad de XELOX frente a GEMOX en términos de SLP y SG: SLP mediana de 5,3 meses con GEMOX frente a 5,8 meses para el grupo de XELOX; SG, con una mediana de 10,4 meses para GEMOX y 10,6 meses para XELOX. Cuando se analiza la TRO se observa un porcentaje mayor para el grupo de GEMOX (25%) en comparación con XELOX (16%).

En cuanto a la toxicidad la trombocitopenia y las náuseas fueron los eventos tóxicos más comunes en ambos grupos, no existiendo diferencias significativas de EA graves en ambos grupos de tratamiento (p = 0,158). No existieron muertes relacionadas con el tratamiento durante el estudio.

Considerando lo previamente expuesto, XELOX es una alternativa de tratamiento en primera línea en pacientes con tumores VB avanzado.

Planes propuestos:

Buen PS: PQT

– Gem (1000 mg/m² D1 y D8 c/21 días + CDDP 25 mg/m² D1 y D8 (de elección)

Otras opciones:

Gem/ Oxaliplatino

Gem/Capecitabine

Capecitabine/ Oxaliplatino (Xelox)

Gem/5Fu.

Mal P.S:

MQT (Gemcitabine)

MTS

Terapia de segunda línea

Para los pacientes que progresan a una primera línea de cisplatino gemcitabine y conservan un buen estado funcional puede considerarse el tratamiento sistémico en base a FOLFOX por 6 meses.

La evidencia surge del estudio ABC-06 (Lamarca A et al. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):690–701.), estudio fase III multicéntrico, abierto que randomizó 162 pacientes a recibir FOLFOX vs tratamiento activo de síntomas. Tras una mediana de seguimiento de 21,7 meses se evidenció un beneficio en la SG con FOLFOX. La tasa de SG a 6 meses fue de 51 vs 36% y a los 12 meses de 26 vs 11%. La mediana de SG fue (6.2 versus 5.3 meses, HR 0.69, 95% CI 0,50–0,97). En cuanto al perfil de toxicidad se informaron eventos tóxicos de grado 3 o 4 en el 59 % del grupo que recibió FOLFOX vs 37% en el grupo de control de síntomas exclusivos. Los EA más comunes fueron la neutropenia y la fatiga.

• Terapias dirigidas:

Las mutaciones IDH1/2 se encuentran en el 13% aproximadamente de los colangiocarcinomas intrahepáticos. Ivosidenib (AG-120) es un inhibidor potente de uso oral dirigido contra el IDH1 mutado.

Recientemente se publicó un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que analizó 185 pacientes con colangiocarcinoma avanzado con mutación IDH1 tratados previamente con hasta dos líneas previas de quimioterapia. Se aleatorizaron a recibir Ivosidenib 500 mg v/o D1–28 o placebo. El tratamiento con Ivosidenib demostró un beneficio modesto en SLP, el mismo alcanza la significancia estadística sin configurar un beneficio clínico claro (mediana de 2,7 meses vs 1,4 meses; HR, 0,37; P <0,0001) en comparación con placebo (Lancet Oncol. 2020 Jun;21(6):796–807).

En SVG se obtuvo un beneficio absoluto ínfimo de 1.1 meses favoreciendo a Ivosidenib con 10.8m vs placebo que alcanza 9.7m, sin beneficio estadísticamente significativo (HR 0.69; p=0.060).

Si bien se obtuvo el beneficio estadístico con el uso de Ivosidenib en SLP en el tratamiento de segunda y tercera línea del cáncer de vesícula avanzado y/o metastásico, consideramos que el beneficio en SLP es modesta y no cuenta con un beneficio en SG significativo en comparación con placebo.

CONTROL Y SEGUIMIENTO

Clínico cada 3–6 meses por 2 años, luego anual

CA19.9 y TAC cada 3–6 meses por 2 años

No hay evidencia de que el tratamiento precoz de la recaída por elevación del Ca19.9 o hallazgo por TAC mejoren el pronóstico. (103(9):1199–203, Graafland NM, et al. Eur Urol. 2010 Nov; 58(5):742–7, Sadeghi R , et al. J Urol. 2012;187(1):25, Heyns CF, et al. Urology. 2010 Aug; 76(2 Suppl 1):S43–57)

INTRODUCCION

El adenocarcinoma de páncreas es el 8o en incidencia en nuestro país para hombres y mujeres y el 5o en mortalidad para hombres y el 4o para mujeres. Según los datos de la Comisión Honoraria de lucha contra el cáncer en el período 2010–2014 tuvo una incidencia de 10,25 casos x 100.000 habitantes para los hombres, y 7,33 casos x 100.000 habitantes para las mujeres. La mortalidad se encuentra en 9,75 casos x 100.000 habitantes y 7,10 casos x 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente. La incidencia similar a su mortalidad refleja la baja curabilidad y alta letalidad de esta patología. Si bien la cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo, solo 15 a 20 % son candidatos a ella al diagnóstico (Comisión honoraria de lucha contra el cáncer 2010–2014).

DIAGNOSTICO

Aunque no se requiere de una biopsia histológica en los candidatos a cirugía, ésta es fundamental previo a los tratamientos neoadyuvantes o frente a una enfermedad irresecable o diseminada.

Las opciones son:

- Punción–aspiración con aguja fina guiada por ecografía endoscópica (de elección de estar disponible la técnica) (Am J Gastroenterol 2004 May; 99(5):844–50).
- Laparoscopia diagnóstica
- Punción percutánea guiada por TAC (más alejado por riesgo de siembra peritoneal)

ESTADIFICACION

Sistema TNM de estadificación del Cáncer de Páncreas

El Sistema de Estadificación del cáncer de páncreas está basado en el sistema TNM

de la AJCC 8va edición. (van Rosell S, Kasumova GG, Verheij J, et al. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients with Resected Pancreatic Cancer. JAMA Surg 2018; 153:e183617).

Valoración clínica y paraclínica con fines estadificadores

- Anamnesis y examen físico
- TAC de Tórax, abdomen y pelvis trifásica con cortes finos (eficacia del 80% para definir la resecabilidad). (J Gastrointest Surg 2004;8(3):280–8)
- Ecografía endoscópica (mayor sensibilidad para T y N, permite de estar disponible obtención de

punciones biopsicas)

- RMN abdominal en caso de dudas con la TAC
- CA19.9
- Funcional y Enzimograma Hepático
- Otros según situación o sospecha clínica
- PET-CT Aun no está definido su papel en la valoración inicial, puede ser una herramienta útil en caso de lesiones dudosas por otras técnicas. (Ann Surg Oncol 2008 Sep; 15(9):2465–71).

TRATAMIENTO

Como se menciona previamente, el tratamiento quirúrgico es la única técnica potencialmente curativa para los pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Sin embargo, más del 80% de los mismos no son candidatos a la cirugía al momento del diagnóstico.

Queda claro que los pacientes con enfermedad diseminada no son candidatos a cirugía, pero en diferentes centros difieren en el manejo de pacientes con compromiso locorregional de la enfermedad. Fue así que basados en su experiencia clínica, un grupo de expertos definió criterios para valorar la resecabilidad tumoral, intentado mejorar la selección de pacientes para la cirugía y aumentando así la posibilidad de resecciones R0 (Ann Surg Oncol 2009;16:1727–1733; Ann Surg Oncol 2009;16:1751–1756; Surgery 2014;155(6):977–88; Ann Surg Oncol 2006;13:1035–1046).

Se ha visto que el área de superficie del tumor en contacto con los vasos se correlaciona de forma directa con la probabilidad de invasión vascular. Con un compromiso de la vena porta o vena mesentérica superior mayor de 180o, la probabilidad de invasión ronda el 80%; mientras que el compromiso de unos 270o o más, resulta en una probabilidad cercana al 100% de invasión (Indian J Surg Oncol 2015;6(1): 63–68). La definición de resecabilidad tumoral utiliza estos grados de contacto vascular.

Utilizando estos criterios los carcinomas de páncreas se pueden clasificar en resecables, borderline o irresecables (TABLA 1).

Destacamos que es fundamental el trabajo en conjunto con un equipo quirúrgico experimentado, quien será el que defina la resecabilidad.

Estado de resecabilidad	Arterial	Venoso
Resecable	No hay contacto del tumor con el sector arterial (tronco celiaco [TC], la arteria mesentérica superior [AMS], o la arteria hepática común [AHC])	No hay contacto tumoral con la vena mesentérica superior (VMS) o vena porta (VP) o contacto venoso $\leq 180^\circ$ sin irregularidad del contorno de la vena
Resecable borderline	<u>Tumores de cabeza de páncreas:</u> - Contacto con la AHC sin extensión al TC o a la bifurcación de la arteria hepática, pero permitiendo la resección y reconstrucción completa y segura. - Contacto con la AMS en $\leq 180^\circ$ de la circunferencia - otras variantes anatómicas arteriales que puedan afectar la resecabilidad. <u>Tumores de cuerpo / cola:</u> - contacto con $\leq 180^\circ$ del TC - contacto $> 180^\circ$ con el TC sin la participación de la aorta y con la arteria gastroduodenal intacta (algunos miembros consideran este criterio como irresecable).	- contacto tumoral con la VMS o VP $> 180^\circ$ ó el contacto tumoral $\leq 180^\circ$ pero con irregularidad del contorno de la vena o trombosis de la vena, pero con sitio proximal o distal al sitio afectado libre que permita una resección y reconstrucción venosa segura y completa. - Contacto tumoral con la vena cava inferior (VCI).
Irresecable	- Enfermedad diseminada (incluyendo los ganglios linfáticos no regionales) <u>Tumor de cabeza de páncreas:</u> - Contacto tumoral con la AMS $> 180^\circ$ - Contacto tumoral con el TC $> 180^\circ$ - Contacto tumoral con la primera rama yeyunal de la AMS <u>Tumor de Cuerpo / Cola:</u> - Contacto tumoral con la AMS o TC $> 180^\circ$ - Contacto tumoral con el TC y compromiso aórtico	<u>Tumor de Cabeza de páncreas:</u> - Imposibilidad de reconstrucción de la VMS/VP debido a la implicación tumoral u oclusión (de causa tumoral o por trombosis) - Contacto con la mayor parte del drenaje proximal de la rama yeyunal de la VMS <u>Cuerpo y la cola</u> - Imposibilidad de reconstrucción de la VMS/VP debido a la implicación tumoral u oclusión (de causa tumoral o por trombosis)

Enfermedad Resecable

Los pacientes con R0 tienen una SVM 15–19 meses y SVG 5a 20%. Las recaídas locales son tan altas como 70% y las metástasis ganglionares son precoces y ocurren tanto en los ganglios peri-pancreáticos como en los para-aórticos.

Las técnicas quirúrgicas han progresado y eso ha aumentado la SVG de los pacientes con cáncer de páncreas resecado de 24 a 41% en estadios con ganglios negativos.

El compromiso ganglionar y la infiltración venosa son factores de pronóstico adverso, pero no constituyen una contraindicación para la cirugía (Ann Surg 1995 Nov; 222(5): 638–45; Ann Surg 2000 Dec; 232 (6): 786–95; CMAJ 1999 Mar 9; 160(5): 643–8)

Las cirugías con linfadenectomía ampliada no han demostrado beneficios en SVG. (Páncreas 37:19, 2008)

La metastasectomía es una opción en pacientes con M1 detectada en la cirugía en un cáncer resecable, sin embargo, el beneficio de la resección de metástasis y de recurrencias debe aclararse con estudios randomizados.

Opciones Quirúrgicas:

- Procedimiento de Whipple: (resección pancreato-duodenal)
- Pancreatectomía distal: en tumores de cuerpo o cola.

- Pancreatectomía total: para lograr márgenes negativos.

Tratamiento adyuvante

La mayoría de los estudios randomizados muestran que la adyuvancia con quimioterapia es superior en sobrevida libre de recaída y sobrevida global a la cirugía sola (JAMA. 2013; 310(14):1473).

Datos que se confirman en dos metaanálisis recientes (Am J Clin Oncol 2013, Lancet Oncol 2013; 14:1095). Se recomienda en pacientes con buen P.S.

El 5-FU con leucovorin por 6 ciclos era uno de los planes considerados para el tratamiento adyuvante (N Engl J Med. 2004 Mar 18; 350(12):1200-10).

El Gemcitabine tiene iguales resultados en sobrevida que el 5 Fu con mejor tolerancia por lo que el plan semanal por 6 ciclos es el estándar en adyuvancia. (ESPAC3 V2 JAMA, Sep 8, 2010—Vol 304, No. 10).

En una actualización del estudio ESPAC3 V2 se deja en evidencia que la eficacia de la adyuvancia está relacionada con el cumplimiento de los 6 ciclos de tratamiento y con el inicio precoz del mismo, siendo un tiempo promedio estimado para la recuperación post quirúrgica de 12 semanas.

Si bien existen razones lógicas para emplear la RT+QT en la adyuvancia del cáncer de páncreas, el nivel de evidencia es aún insuficiente para su recomendación sistemática.

La RT+QT puede ser considerada en pacientes con alto riesgo de recaída local como los que presentan compromiso ganglionar o resecciones R1.

El estudio ESPAC-4 (Lancet 389:1011-1024,2017), es un estudio fase 3, randomizado, multicéntricos, abierto, que randomizo 730 pacientes con adenocarcinoma de páncreas reseccionado (R0 o R1) a tratamiento adyuvante en base a gemcitabine versus gemcitabine + capecitabine. Su objetivo principal fue valorar la SVG. Tras una mediana de seguimiento de 43,2 meses se evidenció un beneficio significativo en SVM, siendo de 25,5 meses para el brazo con gemcitabine vs 28,0 meses para el brazo con gemcitabine+ capecitabine (HR 0,82; IC 95%, 0,68-0,98; p= 0,032). La SVG estimada a 5 años fue de 16,3% versus 28,8%, respectivamente. Para los pacientes R1 (márgenes quirúrgicos positivos) la SVM fue de 23,0 meses y para los pacientes R0 de 27,9 meses con Gemcitabine, mientras que con la combinación la SVM fue de 23,7 meses en pacientes R1 y 39,5 meses para los R0 (p=0,0001). Si bien en el brazo que recibió PQT se evidenció mayor toxicidad, la misma fue manejable, y no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a eventos adversos severos, siendo la diarrea, neutropenia y el síndrome mano-pie más frecuentes con la combinación.

El ensayo clínico abierto fase III PRODIGE 24-ACCORD, evaluó el rol del FOLFIRINOX en adyuvancia y randomizó hasta 12 semanas luego de la cirugía a 494 pacientes a recibir FOLFIRINOX modificado (oxaliplatino 85 mg/m² iv D1, LV 400mg/m² iv D1, irinotecan 150 mg/m² iv D1 y 5Fu 2400mg/m² iv en IC en 46hrs) cada 2 semanas x 12 ciclos vs Gemcitabine 1000mg/m² D1-8-15 cada 21/28 días por 6 ciclos. Los pacientes incluidos debían tener cirugías R0 o R1, CA 19,9 postoperatorio menor a 180 U/ml y no debían tener comorbilidades significativas. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio tenían tumores T3/T4 (87%) y N+(72%). El objetivo primario fue la SLE. En febrero de 2018 el comité de revisión independiente recomendó la detección precoz del ensayo con un 91,8% de los

eventos planificados para SLE. Con una mediana de seguimiento de 33.6 meses la mediana de SLE en el grupo de FOLFIRINOX fue de 21,6 meses vs 12,8 meses con Gemcitabine, HR 0,58 (IC 95% 0,46–0,73 p < 0,001). Las tasas de SLE a 1, 2 y 3 años fueron para FOLFIRINOX de 69%, 47% y 39,7% vs 53,7%, 30,7% y 21,4% respectivamente en el grupo de gemcitabine. Con respecto a la SV mediana fue de 54,4 meses en el grupo de FOLFIRINOX vs 17,7 meses con gemcitabine, con un HR de 0,59 (IC 95% 0,46–0,75, p < 0,001). Un 66% de los pacientes en el grupo de FOLFIRINOX vs un 79% en el grupo de Gemcitabine completaron el tratamiento. El tratamiento con FOLFIRINOX fue más tóxico y los eventos adversos G3–4 en el grupo con FOLFIRINOX fueron de 76% vs 53% con gemcitabine. Además los pacientes presentaron significativamente mayor tasa de diarrea, aumento de enzimas hepáticas, vómitos, dolor abdominal y mucositis, siendo mayor la toxicidad hematológica con trombocitopenias con gemcitabine. La neutropenia fue similar en ambos grupos (G3–4 de 28 vs 26%) pero en el grupo de FOLFIRINOX fue necesario utilizar factores estimulantes de colonias en un 62,2% vs un 3,7% en los pacientes con gemcitabine (N Engl J Med 2018;379:2395–406).

Es de destacar que este plan no fue comparado hasta el momento con Gemcitabine– Capecitabine y si bien muestra resultados que podrían ser superiores en SVLE y SVG, dada su elevada toxicidad requiere pacientes con PS0 y capaces de tolerar el tratamiento.

Planes de Tratamiento adyuvante

QT:

- Gemcitabine 1000 mg/m² D1, 8 y 15 c/28 días x 6 ciclos.
- 5Fu: 425 mg/m² + LV 20mg/m² D1–5 c/28 d x 6 ciclos •

RT/QT: en pacientes de alto riesgo (compromiso ganglionar o de márgenes)

Las opciones son:

- Capecitabine 1600 mg/m²/d de L a V durante la RT.
- 5FU 350 mg /m² D1–5 i/v en la 1o y 5o sem. de la RT.
- 5FU 500 mg/m² i/v en bolo D1–3 en la 1a y 5a sem de la RT
- 5FU 200–225 mg/m² i/c durante la RT
- MFOLFIRINOX: ver planes en enfermedad diseminada
- Luego de la RT es planteable completar la adyuvancia sistémica con gemcitabine por 3 ciclos.

Enfermedad Borderline

Actualmente se está haciendo especial hincapié en la investigación de tratamientos neoadyuvantes o perioperatorios en pacientes con enfermedad borderline, intentando aumentar así el número de

resecciones R0.

Dentro de los beneficios de la neoadyuvancia se incluyen el aumento en el número de pacientes con enfermedad resecable R0; la selección de pacientes en quienes la cirugía no va a aumentar su SVG (pacientes con tumores agresivos, que progresan rápidamente bajo QT); y tratamiento precoz de micrometástasis.

Los tratamientos de inducción o neoadyuvancia han demostrado resultados contradictorios. Un metaanálisis evidenció que aquellos pacientes con enfermedad irresecable que lograban su resecabilidad luego de un tratamiento de inducción, mostraban un pronóstico similar a aquellos que podían ser resecados de inicio y luego realizaban adyuvancia. Aproximadamente 1/3 de los pacientes irresecables de inicio lograban una resección luego del tratamiento de inducción. (Pros medicine 2010; 7:4 e1000267).

No hay consenso sobre el mejor enfoque para los pacientes con cáncer de páncreas borderline. La mayor parte de los datos disponibles consisten en series pequeñas que incluyeron una mezcla de pacientes con enfermedad inicialmente resecable, irresecable y borderline. A su vez la mayoría de estos primeros estudios utilizaron regímenes de quimioterapia más antiguos (gemcitabina sola, gemcitabina más cisplatino) a las combinaciones actuales (FOLFIRINOX). Por otro lado tampoco es tan claro el beneficio de la RT en este escenario.

El estudio PREOPANC abordó el análisis del beneficio de la RT/QT perioperatoria frente a la cirugía de inicio. Esta trata de un estudio fase III publicado en 2020 en el que se aleatorizaron 246 pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecable o borderline a QT/RT preoperatoria con gemcitabine (n119) y cirugía inmediata seguida de QT con gemcitabine (N127). Con una mediana de seguimiento de 27 meses no se demostró beneficio en SG en el análisis por intención de tratar (mediana, 16,0 vs 14,3 meses; HR, 0,78; IC 95% 0.58–1.05, P = 0,096). Sin embargo, cuándo se analiza la tasa de resección R0 si se obtuvo un beneficio con la administración de tratamiento perioperatorio en comparación con la cirugía inmediata, (Tasa de R0, 71% vs 40%, IC 95% 3.61 (1.87 to 6.97) P <.0010). Cuando se analiza la población con tumores borderline (grupo preespecificado) se observa un beneficio en sobrevida global con el uso de la terapia perioperatoria en comparación con la cirugía inmediata (mediana SG 17,6 vs 13,2 meses, HR 95%IC 0.62 (0.40 – 0.95) p 0.029). Este beneficio también se extiende a la tasa de resección R0 (79 vs 13%, OR IC95% 24.20 (6.57 a 89.12) p< 0,001). (J Clin Oncol 2020; 38:1763)

El beneficio de RT para los pacientes con cáncer de páncreas localizado, ya sea inicialmente resecable o potencialmente resecable, sigue siendo un problema sin resolver. Si bien podría ser considerada en pacientes con enfermedad borderline tras la QT con el objetivo de aumentar las tasas de resección. Tras los resultados observados con el uso de FOLFIRINOX en enfermedad metastásica en 2011 (tasa de respuesta del 31,8% para la enfermedad diseminada) este régimen se convirtió en una opción terapéutica en la práctica habitual para el escenario neoadyuvante en búsqueda de mejorar las tasas de resección.

La neoadyuvancia con FOLFIRINOX para el cáncer de páncreas borderline resecable fue analizada en una revisión sistemática con metaanálisis (JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 111, Issue 8, August 2019, Pages

782-794). El mismo incluyó 24 estudios (8 prospectivos y 16 retrospectivos, que incluyeron 322 pacientes tratados con FOLFIRINOX neoadyuvante), con una mediana de seguimiento de 22,9 meses, mostró resultados favorables en SG (mediana de SV de 22,2 meses), SVLP (mediana de 18 meses) , así como las tasas de resección (global de 67,8%, IC 95%= 60.1%– 74.6%, $I^2 = 0.0\%$) y R0 (83,9%, IC 95% =76.8%– 89.1%, $I^2 = 0.0\%$), si bien fueron heterogéneas las modificaciones que se hicieron al régimen en los diferentes estudios y también los criterios de R0. Los efectos adversos grado III – IV reportados con mayor frecuencia fueron neutropenia diarrea y fatiga acorde con los datos previamente conocidos para el plan.

De esta forma entendemos que estos datos apoyan el uso de FOLFIRINOX en el contexto neoadyuvante como la primera opción terapéutica siempre que el paciente se encuentre en condiciones de recibir un tratamiento de quimioterapia combinado.

Para aquellos casos en los que la QT con el protocolo FOLFIRINOX no es una opción, puede considerarse el uso de RT combinado con QT.

- Capecitabine 1600 mg/m²/d de L a V durante la RT.
- 5Fu 200–225 mg/m² i/c durante la RT
- 350 mg /m² D1–5 i/v la 1o y 5o sem. de la RT
- Planes de PQT utilizados para la enfermedad diseminada sin RT.

Enfermedad Irresecable

La conducta en pacientes con enfermedad irresecable no metastásica, no es estándar. La QT es considerada por algunos grupos como el tratamiento de elección al igual que en los estadios metastásicos. Sin embargo, para otros grupos, la RT es considerada una opción particularmente útil en estos pacientes.

La comparación del tratamiento combinado de RT+QT con QT exclusiva (Gemcitabine), no ha mostrado beneficio a favor de ninguna de las opciones siendo necesarios mayor número de estudios clínicos.

En mayo de 2016 se publicó un estudio fase 3, randomizado, en pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado, estado III (LAP07) (JAMA 2016;315(17): 1844–1853). El objetivo principal de dicho estudio era valorar si la QT–RT aumentaba la SVG en pacientes que presentaban enfermedad controlada tras haber recibido quimioterapia de inducción (gemcitabine). Como objetivos secundarios, presentaban la SVLP, la tolerancia y el rol del erlotinib.

Los pacientes eran randomizados en primera instancia a 2 brazos: gemcitabine o gemcitabine + erlotinib, durante 4 meses. Los pacientes que no evidenciaron progresión de su enfermedad presentaron una segunda randomización, a 2 meses más de gemcitabine o capecitabine + RT (dosis total: 54 Gy). Los pacientes que recibieron erlotinib en primera instancia continuaron con dicha medicación como mantenimiento.

Tras la primera randomización, el agregado de erlotinib al gemcitabine no agregó beneficio en SVG

ni SVLP (SVM 13,6 vs 11,9 meses, $p = 0.09$).

El grupo de pacientes que recibió gemcitabine + erlotinib, que alcanzó a la segunda randomización, y recibió erlotinib de mantenimiento, presentó menor SVG comparado con el grupo que recibió solo gemcitabine (SVM 14,5 vs 17,1 meses. HR 1,32; $p = 0,04$).

Tras una mediana de seguimiento de 34,3 meses, no se evidenció diferencia en la SVG ni en la SVLP, en los brazos que recibieron QT comparado con QT seguido de QT+RT (SVM 16,5 vs 15,2 meses, respectivamente. $p = 0,83$).

En cuanto a la tolerancia, en el brazo de pacientes que recibió QT-RT se evidenció mayor incidencia de náuseas grado 3-4 (6 vs 0 %, $p = 0,009$), sin diferencia significativa en otros eventos adversos.

De los 269 pacientes que alcanzaron la segunda randomización la progresión locorregional fue menos frecuente en el grupo de QT-RT (32%) que en el de QT (46%), mientras que la progresión a distancia fue más frecuente en el grupo de QT-RT (60%) vs el grupo de QT (44%), $p = 0,04$.

La mediana del tiempo transcurrido a una segunda línea de tratamiento luego de completado el estudio fue de 6,1 meses para el grupo que recibió QT-RT comparado con 3,7 meses para el grupo de QT ($p = 0,02$).

En suma, este estudio no aporta evidencia a favor de la QT-RT, ya que no demuestra beneficio en SVG y se evidencia un aumento en la incidencia de eventos adversos grado 3-4.

Enfermedad Diseminada

El tratamiento sistémico constituye un pilar en el manejo de los pacientes portadores de cáncer metastásicos. En relación al cáncer pancreático, los resultados son poco alentadores.

Un trabajo publicado en 2011 muestra un beneficio significativo en tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global con el uso de MFOLFIRINOX en pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático PS 0-1, comparado con el estándar gemcitabine, (TR 31.8 vs 9%, SVLP 6.4 vs 3.3 meses y SVG 11.1 vs 6.8 meses) a expensas de una mayor toxicidad (incluido mayor grado de neutropenia grado 3, 4, neutropenia febril, trombocitopenia, neuropatía periférica, vómitos, fatiga y diarrea). (N Engl J Med; 2011 May 12; 364(19): 1817-25). Este plan sería la primera opción en pacientes debidamente seleccionados.

La combinación de Gemcitabine con nab-Paclitaxel representa una alternativa al FOLFIRINOX. Puede ser considerada, de estar disponible, en primera línea en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásicos con buen índice de desempeño (ECOG P.S 0 o 1). Esta recomendación surge del estudio MPACT, fase 3 randomizado que comparó nab-Paclitaxel 125mg/m² + Gemcitabine 1000mg/m² D1-8-15 c/28d vs Gemcitabine monodroga. En el cual se demostró un beneficio en tasa de respuesta, supervivencia global y supervivencia libre de progresión (TR 23vs7%, SVG 8.5 vs 6.7 meses y 5.5 vs 3.7 en SVLP). A expensas de una mayor toxicidad grado 3 y 4. (N Engl J Med 2013; 369:1691-703).

Entre los planes de QT que combinan gemcitabine con otras drogas, solo 2 de ellos han mostrado beneficio en SVM, gemcitabine combinado con fluoropirimidinas o con sales de platino en pacientes con buen PS (J Clin Oncol 2010 Apr 1;28 (10):1645, 51, J Clin Oncol. 2009 Aug 10;27(23):3778–85, J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5513–8, J Clin Oncol. 2007 Jun 1;25(16):2212–7).

Dado que los estudios tienen bajo número de pacientes y la mayoría no muestran ventajas en SVG, se ha recurrido a los meta análisis con los estudios mencionados. (BMC Cancer 2008;8:82, BMC Cancer 2014, 14:471)

Las combinaciones de Gemcitabine + Oxaliplatino y Gemcitabine+fluopirimidinas aumentan la SVM con respecto al Gemcitabine monodroga, siendo observado este beneficio solo en pacientes con buen PS.

Dado el beneficio observado con el plan Folfirinox, estos planes han quedado relegados a las situaciones en que exista alguna contraindicación para realizar Folfirinox.

Es recomendable dado la alta incidencia de complicaciones tromboembólicas la anticoagulación profiláctica salvo que existan contraindicaciones.

Primera línea

Primera línea Opciones terapéuticas:

Buen PS:

- Folfirinox (primera opción en pacientes cuidadosamente seleccionados): Oxaliplatino 85 mg/m² en 2hs seguido de leucovorin 400 mg/m² en 2hs a los 30 min Irinotecan 180 mg/m² (conector Y), seguido de 5FU 400 mg/m² en bolo y luego 5FU 2400 mg/m² en IC por 46hs c/15 días.
- Gemcitabine– nab–Paclitaxel (Una alternativa en primera línea en pacientes seleccionados con buen PS) Nab–Paclitaxel 125mg/m² + Gem 1000mg/m² D1–8–15 c/28d
- Gemcitabine/Capecitabine: Gemcitabine. 1000 mg/m² D1 y 8 + Capecitabine 1300 mg/m²/d D1–14 c/21 días.
- Gemcitabine 1000 mg/m² D1 + Oxaliplatino 100 mg/m² D2 c/15 días.

Regular PS:

- Gemcitabine monodroga 1000 mg/m² semanal x 7 semanas, luego de un ciclo se realiza D1, 8 y 15 c/28 días.

Mal PS:

- Tratamiento de Soporte (opíáceos, derivación biliar, alcoholización percutánea del plexo celíaco, etc)

Terapia de mantenimiento en pacientes con mutaciones germinales BRCA 1–2

El estudio POLO (Páncreas Cancer Olaparib Ongoing), es un ensayo fase 3 randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Analiza el beneficio de la terapia de mantenimiento con olaparib en pacientes con cáncer de páncreas metastásico y mutaciones de la línea germinal en BRCA 1–2 en quienes no progresaron tras recibir al menos 16 semanas de quimioterapia basada en platino de primera línea. Se analizaron 154 pacientes, los cuales fueron aleatorizados a recibir olaparib (300mg v/o dos veces al día) o placebo.

En el grupo de olaparib, la mediana de la SLP fue de 7,4 meses en comparación con los 3,8 meses en el grupo de placebo (IC del 95%: 0,35 a 0,82; $p = 0,004$). Sin beneficio en SVG al momento de la publicación inicial. Los eventos adversos Grado 3 o más fueron más frecuentes en el grupo de olaparib (40% vs 23%) en comparación con el grupo control, siendo los efectos tóxicos de grado 3 o superior más comunes la anemia (11% vs 3%), la fatiga (5% vs 2%) y la anorexia (3% vs 0%). (N Engl J Med 2019; 381:317). A pesar de esto, la calidad de vida de los pacientes tratados con olaparib de mantenimiento no se vio afectada. (Ann Oncol 2019; 30:1959.). Los datos de SVG fueron actualizados en ASCO GI 2021 con un seguimiento de 31,3 meses, confirmando que no existe diferencia significativa entre ambos grupos (19,0 vs 19,2 meses; HR 0,83; IC del 95%: 0,56–1,22; $p = 0,3487$) (DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.378 Journal of Clinical Oncology 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 378–378.)

Actualmente no hay datos de validación clínica del beneficio de olaparib en pacientes con mutaciones en BRCA somáticas en el adenocarcinoma de páncreas.

Basados en los datos del estudio POLO, el olaparib (300mg v/o dos veces al día) puede considerarse como terapia de mantenimiento en pacientes portadores de una mutación BRCA de la línea germinal que presentan un adenocarcinoma de páncreas metastásico que no ha progresado tras 4–6 meses de tratamiento con quimioterapia de primera línea en base a platino.

La decisión de continuar el tratamiento con quimioterapia o rotar a una terapia de mantenimiento con olaparib debe basarse en la consideración de varios aspectos, entre ellos definir si se busca una respuesta máxima o una meseta en respuesta a la quimioterapia, nivel de toxicidades acumulativas asociadas con el tratamiento de quimioterapia, preferencia del paciente, toxicidad y costos.

Tratamiento de segunda línea

Para los pacientes que son refractarios a un régimen con gemcitabine, hay datos limitados que sugieren que la terapia de segunda línea puede mejorar la supervivencia, y es razonable considerar un régimen de 2da línea en aquellos pacientes que mantienen un buen estado general (Ann Oncol 00: 1–8, 2013, J Clin Oncol 2014;32:2423–2429)

Ningún régimen es estándar en este contexto. Opciones apropiadas incluyen planes con una fluoropirimidina solo o en combinación con oxaliplatino.

No hay datos sobre el tratamiento de segunda línea tras el fracaso de FOLFIRINOX.

Si la 1o línea de tratamiento sistémico fue en base a un plan con gemcitabine y el paciente presenta un PS 0–1, las opciones basadas en el análisis de los estudios clínicos randomizados disponibles son:

- 5FU + LV + Irinotecan nanoliposomal (si Bilirrubina total normal)
- 5FU + LV + Oxaliplatino
- 5FU + LV o Capecitabine

Si bien las combinaciones de 5FU-LV con Irinotecan nanoliposomal u Oxaliplatino mostraron beneficio en SVG vs 5FU-LV, en dos estudios randomizados fase III, las diferencias en la SVG no son clínicamente significativas (diferencia absoluta en SV mediana de 1,9 meses para la combinación Irinotecan nanoliposomal y 2,6 meses en el único estudio positivo con Oxaliplatino con respecto a 5FU-LV). Estos resultados fueron a expensas de una mayor toxicidad, sobre todo el plan con Irinotecan nanoliposomal presentó mayor toxicidad G 3-4 versus FP: neutropenia 27% versus 1%, astenia 14% versus 4%, diarrea 13% versus 4% y vómitos 11% versus 3% (Lancet 2016; 387: 545-57, J Clin Oncol. 2014;32(23):2423-2429, Clin Oncol 34:3914-3920)

Luego de una 1o línea de tratamiento con FOLFIRINOX, si bien no contamos estudios randomizados disponibles, las opciones terapéuticas disponibles son :

- Con PS 0-1: Gemcitabine + Nab-Paclitaxel (con BT normal). Hay evidencia que proviene de un estudio fase II con 57 pacientes donde se demostró una SV mediana de 8,8 meses y toxicidad grado 3-4 en el 38 % de los pacientes (BrJ Cancer 2015; 113:989)
- Con PS 0-2: Gemcitabine o Gemcitabine-Capecitabine

SEGUIMIENTO

Historia clínica y examen físico cada 3-6 meses por 2 años. CA 19.9 y TAC (no hay consenso) cada 3-6 meses por 2 años.

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma hepatocelular (CHC) ocupa el séptimo lugar en frecuencia y constituye la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Presenta una alta incidencia en países asiáticos como China y Corea. La edad media al momento del diagnóstico es de 50–60 años. En Uruguay la incidencia de tumores hepáticos es de aproximadamente 100 a 150 nuevos casos por año.

Esta enfermedad guarda una importante relación con la enfermedad hepática crónica, donde los procesos de inflamación crónica, senescencia, muerte celular y reparación generan un ambiente propicio para su desarrollo.

Globalmente, entre el 50–55% de los casos de CHC se atribuyen a infección por VHB y el 25–30% a infección por VHC, sin embargo, virtualmente cualquier condición asociada a enfermedad hepática crónica, progresión de la fibrosis y cirrosis pueden predisponer al CHC.

FACTORES DE RIESGO

- Cirrosis. El riesgo anual de desarrollar CHC en un hígado cirrótico se estima en 1–6%, siendo el riesgo más elevado en el contexto de enfermedad viral crónica y hemocromatosis. En EEUU se estima que alrededor del 90% de los CHC se desarrollan en hígado cirrótico.
- VHB y VHC
- Consumo crónico de alcohol
- Obesidad.
- Enfermedad hepática grasa metabólica (MAFLD) en el contexto de síndrome metabólico Diabetes Mellitus y obesidad.
- Enfermedades metabólicas hereditarias: Hemocromatosis hereditaria, Porfiria cutánea tarda, déficit de alfa1–antitripsina, enfermedad de Wilson y cirrosis biliar primaria EIV.
- Ambientales: exposición a aflatoxina, producto natural del hongo *Aspergillus* encontrado en varios granos.

En nuestro país las etiologías más frecuentemente involucradas son: Alcohol, VHC, VHB, MAFLD en forma aislada o asociadas entre ellas.

VIGILANCIA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El CHC es una patología que cumple los requisitos necesarios para poder establecer un programa de cribado: la población objetivo es de fácil identificación, es una neoplasia con incidencia en aumento y una importante morbilidad, la herramienta diagnóstica a utilizar es inocua, de bajo costo y ampliamente disponible. La detección precoz en estadios iniciales permite instaurar tratamientos

curativos y/o con mayor impacto en sobrevida global. Aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollarlo deben ser incluidos a programa de vigilancia, que consisten en la realización de una ecografía de abdomen realizada por un técnico experimentado cada 6 meses. (Díaz-González A Fornerr Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016).

Si bien existe controversia respecto a la utilidad de la Alfa feto proteína (AFP) como herramienta de vigilancia, en un meta-análisis se concluye que su asociación a la ecografía aumenta la sensibilidad diagnóstica e impactan en aumento de sobrevida. (Singal AG, Pillai A, Tiro J PLOS Medicine 11(4): e1001624) esta asociación ha sido adoptada en múltiples guías de práctica clínica. (Kim TH, et al. Clin Mol Hepatol. 2019 Sep;25(3):245–263)

Recomendación:

Se recomienda la vigilancia del CHC en población en riesgo mediante la realización de ecografía hepática en manos de profesionales experimentados y determinación de AFP, cada 6 meses.

Como población de riesgo se reconoce a:

- Paciente con Fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4), independientemente de la etiología.
- Pacientes con infección crónica a VHB: Hombres mayores de 40 años, mujeres mayores de 50 años, elevada carga viral o antecedentes familiares de CHC
- Pacientes con MAFLD: No existe evidencia suficiente para recomendar vigilancia en todos los casos. Se plantea la estadificación no invasiva del grado de fibrosis, en los casos que se constata fibrosis avanzada o cirrosis (F3, F4) se recomienda iniciar.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CHC se centra en estrategias imagenológicas no invasivas. Reservando la biopsia para casos dudosos donde la evaluación imagenológica no es concluyente.

- Ecografía hepática – Ante un hallazgo ecográfico de un nódulo mayor de 1 cm sospechoso en pacientes de alto riesgo, se debe avanzar a estudios de imagen dinámicos contrastados como tomografía multi-corte (TC) o resonancia magnética (RNM). El CHC es un tumor con marcada actividad pro-angiogénica, lo que modifica el patrón de perfusión (predominantemente arterial) con respecto a la perfusión del parénquima no tumoral (predominantemente venoso-portal) (Hayashi M et Al. J Roentgenol. 1999 Apr;172(4):969–76.)
- TC helicoidal de 4 fases (fase sin realce, fase arterial, fase portal y fase venosa): sensibilidad del 68% y especificidad del 93%. La fase arterial de la TC helicoidal permite la detección de CHC hipervasculares tan pequeños como 3mm. La imagen clásica de CHC se caracteriza por una intensa captación arterial o un aumento luego del lavado del contraste por hipointensidad en la fase venosa retrasada.
- RNM: Tiene una sensibilidad similar a la TC helicoidal para el diagnóstico de CHC. Globalmente se estima que la RNM tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 85% para el diagnóstico de CHC. El patrón característico en este estudio se caracteriza por alta intensidad en imágenes T2 y baja intensidad en imágenes T1. Sin embargo, la RNM tiene una mayor sensibilidad

y especificidad en comparación con la TC y ecografía abdominal en pacientes cirróticos en los que puede ser difícil distinguir CHC de nódulos regenerativos.

En 2011 el Colegio Americano de Radiología, presenta una estrategia de estadificación de lesiones hepáticas en pacientes de alto riesgo para su estandarización: El LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) La última versión categoriza nódulos de acuerdo a su comportamiento en las distintas fases vasculares, determinando la probabilidad diagnóstica de malignidad, categorizando como lesiones LI-RADS 1 benignas y 2 probablemente benignas, 3 dudosa, 4 probablemente HCC y LI-RADS 5 como HCC confirmado. Además se caracterizan lesiones malignas sin confirmación de tipo tumoral (LIRADS M) e invasión vascular tumoral, (TIV) Pone en relevancia la discusión de estos casos en contexto de equipos multidisciplinarios así como la evaluación específica de lesiones tratadas. (Chernyak V, et al. Radiology. 2018 Dec;289(3):816–830

- PET/TC: Su rol en el diagnóstico de CHC permanece incierto, no recomendándose su uso en la estadificación inicial ni en la estadificación en caso de recidiva. Los HCC acumulan FDG en grados variables lo cual limitan la Sensibilidad del PET para el diagnóstico de tumor primario, habiéndose observado que solo un 55–65% de los CHC Se identifican por esta técnica.

No es necesario realizar biopsia hepática de confirmación diagnóstica en casos inequívocos. El procedimiento no está exento de complicaciones, por lo que se debe reservar a casos seleccionados. Es recomendable que la muestra sea valorada por patólogo con experiencia en tumores hepáticos. Probablemente, ante el desarrollo de nuevos marcadores pronósticos en contexto de la medicina de precisión, la biopsia retome un rol de relevancia en el proceso asistencial en los próximos años. (Di Tommaso L, et al. World J Gastroenterol. 2019 Oct 28;25(40):6041–6052.

Recomendación:

- En pacientes de alto riesgo, ante la detección por ecografía de un nódulo sospechoso, se debe complementar el estudio con RNM dinámica o TC trifásica.
- La estrategia LI-RADS permite estandarizar la información recopilada en los estudios dinámicos.
- Las lesiones LIRADS 5 son consideradas CHC.
- Las lesiones LIRADS 3, 4 o M es recomendable su discusión en el seno de ateneos multidisciplinarios, para definir pertinencia de punción biopsia confirmatoria.
- La evaluación de la biopsia es recomendable que sea realizada por un patólogo con experiencia en patología hepática.
- Una vez confirmado el diagnóstico se debe completar la evaluación de extensión lesional y pronóstico con TC de Tórax, Centellograma óseo y AFP

Diagnóstico Clínico.

Los pacientes que desarrollan CHC usualmente no tienen síntomas diferentes a la enfermedad hepática crónica. La sospecha de CHC debe de ser mayor en pacientes con cirrosis previamente compensada que desarrollan signos de descompensación, como ascitis, encefalopatía, ictericia o

sangrado de varices esofágicas. Estas complicaciones están a menudo asociadas con extensión del tumor a las venas hepáticas y porta o a shunt arterio-venoso inducidos por el tumor.

Algunos pacientes pueden tener dolor abdominal leve a moderado, pérdida de peso, anorexia, plenitud precoz, o masa palpable en hemiabdomen superior. Estos síntomas a menudo indican enfermedad avanzada.

Otras presentaciones menos comunes incluyen: ictericia obstructiva por invasión o compresión de la vía biliar (raramente como resultado de hemobilia), diarrea, sangrado intraperitoneal debido a rotura del tumor, a menudo asociada a rápida aparición de dolor abdominal intenso y caída del hematocrito e hipotensión, fiebre en asociación a necrosis central del tumor, síndromes paraneoplásicos (hipoglicemia, eritrocitosis, hipercalcemia, diarrea severa, fenómenos cutáneos), absceso hepático piogénico (muy raro), así como manifestaciones clínicas asociadas a compromiso metastásico de la enfermedad (disnea, dolores óseos, etc).

Del examen físico se debe valorar la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, ictericia y otras manifestaciones de hepatopatía descompensada.

La diseminación extrahepática al momento del diagnóstico o frente a recurrencia de la enfermedad se ve en el 10 al 20% de los pacientes, los sitios más comunes de diseminación son pulmón, ganglios linfáticos intra-abdominales, peritoneo, hueso y glándulas suprarrenales. Las metástasis encefálicas son raras (0.2 a 2%).

Diagnostico anatomopatológico:

CORE Biopsia percutánea o Aspiración con aguja fina: Debe ser realizada por patólogo experto. La realización de la misma se recomienda solo cuando los estudios imagenológicos no son concluyentes (LI-RADS 3, 4, M) y su resultado impactaría en el manejo terapéutico. Los riesgos de la biopsia incluyen el sangrado, la diseminación del tumor a lo largo del trayecto de la aguja, los cuales tienen una baja incidencia pero son reales.

Cuando se realiza resección quirúrgica de un tumor completo, o una pieza de hepatectomía total, el informe anatomopatológico debe ser reportado de acuerdo a las recomendaciones de la OMS (WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC 2019. 5th edition), debiendo contar con:

- **Tamaño:** Cuanto mayor es el tamaño peor es el pronóstico.
- **Focalidad:** diferenciando entre tumores únicos y multifocales.
- **Márgenes:** deben informarse el compromiso macroscópico y microscópico de los márgenes de resección.
- **Invasión vascular (microscópica y macroscópica) y perineural:** Tanto la invasión macroscópica como la microscópica se asocian a una menor supervivencia post- resección. Los tumores más grandes (> 5 cm) o los tumores múltiples se asocian a mayor probabilidad de invasión vascular que las lesiones de menor tamaño. La invasión de la vena porta también es un importante factor pronóstico adverso que debe ser reportado.

- **Tipo Histológico:** el CHC representa el 70% de los tumores primarios del hígado. Dentro de este tipo se describen patrones arquitecturales como el trabecular, sólido y pseudoglandular, que a menudo coexisten dentro de un mismo CHC, pero solo la variante fibrolamelar parece tener significado pronóstico, aunque la relativa mayor sobrevida asociada a esta variante puede estar relacionada con su ocurrencia en pacientes jóvenes y en hígados no cirróticos. Los tumores que contienen áreas de carcinoma fibrolamelar y CHC típico no deben ser clasificados como carcinoma fibrolamelar, reservando este término solo para aquellos tumores que muestren solamente el patrón fibrolamelar. Existe también dentro los tumores primarios del hígado el subtipo indiferenciado.
- **Grado Histológico. Estadificación de Edmondson:** Evalúa el grado de diferenciación celular ponderando las atipias nucleares. Grado I: bien diferenciado; Grado II: moderadamente diferenciado; Grado III: pobremente diferenciado; Grado 4: indiferenciado. A mayor grado histológico se asocia mayor riesgo de recurrencia y peor pronóstico.
- **Compromiso linfático.** El examen histológico de una linfadenectomía de la región hepática incluye ganglios linfáticos, hiliares, del ligamento hepatoduodenal, frénicos inferiores y pericavos. El compromiso linfático de ganglios distales a los descritos es considerado como metástasis a distancia (pM1).
- **Nódulos Displásicos.** El reporte de cambios displásicos en nódulos cirróticos es considerado opcional en caso de confirmarse un CHC, pero puede ser útil en la valoración del riesgo de segundos tumores primarios en pacientes sometidos a hepatectomía parcial ya que los nódulos displásicos son generalmente considerados importantes precursores de CHC. Los nódulos displásicos se clasifican a su vez en de alto y bajo grado, dependiendo del grado de anormalidad histológica.
- **Características del tejido no tumoral circundante:** Presencia de fibrosis, que se determinará mediante el score de Ishak o Metavir. Elementos de evaluación etiológica de la enfermedad hepática subyacente.

Valoración general del paciente.

- **Funcional y enzimograma hepático:** aminotransferasas, fosfatasa alcalina y GGT se encuentran a menudo alteradas en forma inespecífica.
- **Proteinograma electroforético, ionograma, crisis, función renal y hemograma:** Dado que la mayoría de los pacientes con CHC tienen cirrosis pueden observarse trombocitopenia, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, y alteraciones en la crisis. Es frecuente el hallazgo de anemia y alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hipopotasemia y alcalosis metabólica) asociada al mal manejo hídrico y al uso de diuréticos.
- **Alfafetoproteína:** La elevación de los niveles de AFP en sangre en un paciente con cirrosis debe generar sospecha del desarrollo de CHC. Es generalmente aceptado que los niveles plasmáticos de AFP mayores a 500mcg/lit (valor normal entre 10–20 mcg/lit) en pacientes de alto riesgo es altamente sugestivo de CHC; sin embargo, no todos los CHC secretan AFP y los niveles séricos

son normales en hasta un 40% de los CHC pequeños, por lo cual las guías de la AASLD no recomiendan la determinación de AFP como parte de la evaluación diagnóstica. Los niveles de AFP son normales en la mayoría de los pacientes con la variante fibrolamelar. El nivel de corte de AFP para el diagnóstico de CHC fue establecido en una revisión sistémica que incluyó 5 estudios en mayor a 20mcg/l lo cual fue asociado a una Sensibilidad entre 41–65% y una Especificidad de 80–94%.

- Diagnóstico etiológico: serología de VHB–VHC y carga viral si corresponde.
- Imagenología de tórax (RxTx o TC Tórax)
- Evaluación en conjunto con hepatólogo.

ESTADIFICACIÓN

De acuerdo a la TNM 8va ed. 2018 de la AJCC (www.cancerstaging.net).

Tumor Primario (T)

TX: No se puede evaluar tumor primario T0 Sin evidencia de tumor primario

T1: Tumor único menor a 2 cm, o mayor a 2 cm pero sin invasión vascular.

T1a Tumor solitario <2 cm

T1b Tumor solitario >2 cm sin invasión vascular.

T2: Tumor solitario >2 cm con invasión vascular, o múltiples tumores, ninguno >5 cm

T3: Múltiples tumores, donde al menos uno de ellos es >5 cm

T4: Tumor simple o múltiple, de cualquier tamaño que infiltra un vaso de calibre mayor de la vena porta o hepática, o tumores con invasión directa de órganos adyacentes

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0: Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1: Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Con metástasis a distancia

T	N	M	Estadio
T 1a	N0	M0	IA
T 1b	N0	M0	IB

T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
Cualquier T	N1	M0	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB

Grado Histológico (G)

- G1: Bien diferenciado
- G2: Moderadamente diferenciado
- G3: Pobrementemente diferenciado
- G4: Indiferenciado

Score de Fibrosis (F)

Este score definido por Ishak está recomendado dado su valor pronóstico en OS. Utiliza una escala del 0–6

- F0: Score de fibrosis del 0–4 (fibrosis ausente a moderada)
- F1: Score de fibrosis del 5–6 (fibrosis severa o cirrosis)

VALORACIÓN DE LA RESERVA Y FUNCIÓN HEPÁTICA.

Con el fin de estimar la funcionalidad/reserva hepática en pacientes c hepatopatía crónica se han desarrollado scores que tienen en cuenta variables clínicas y paraclínicas. Los más utilizados son el score de Child–Pugh y el MELD (Model for End–Stage Liver Disease).

Score de Child–Pugh. Estima la función hepática clasificando a los pacientes en base a cirrosis compensada (clase A) o descompensada (clase B y C) teniendo en cuenta 5 variables: encefalopatía alcohólica, ascitis, albuminemia, tiempo de protrombina y bilirrubinemia.

SCORE DE CHILD–PUGH			
Parámetros bio–químicos	Puntaje		
	1	2	3
Encefalopatía (grado) ¹	Ausente	1–2 (suprimible con	3–4 (refractari a a

		medicación)	tratamiento)
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Albúmina (g/dl)	>3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Tiempo de protrombina (seg)	1 – 4	4. – 6	>6
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2–3	> 3
→ Para cirrosis biliar primaria	< 4	4–10	> 10

Score MELD. Es una escala numérica que va del 6 (menos enfermo) al 40 (enfermo grave). Se calcula de acuerdo a 3 variables (bilirrubinemia, creatininemia e INR). Este score es el utilizado para elaborar las listas de trasplante hepático de acuerdo al riesgo de muerte a 3 meses.

CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN VISTAS A LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ÓPTIMO

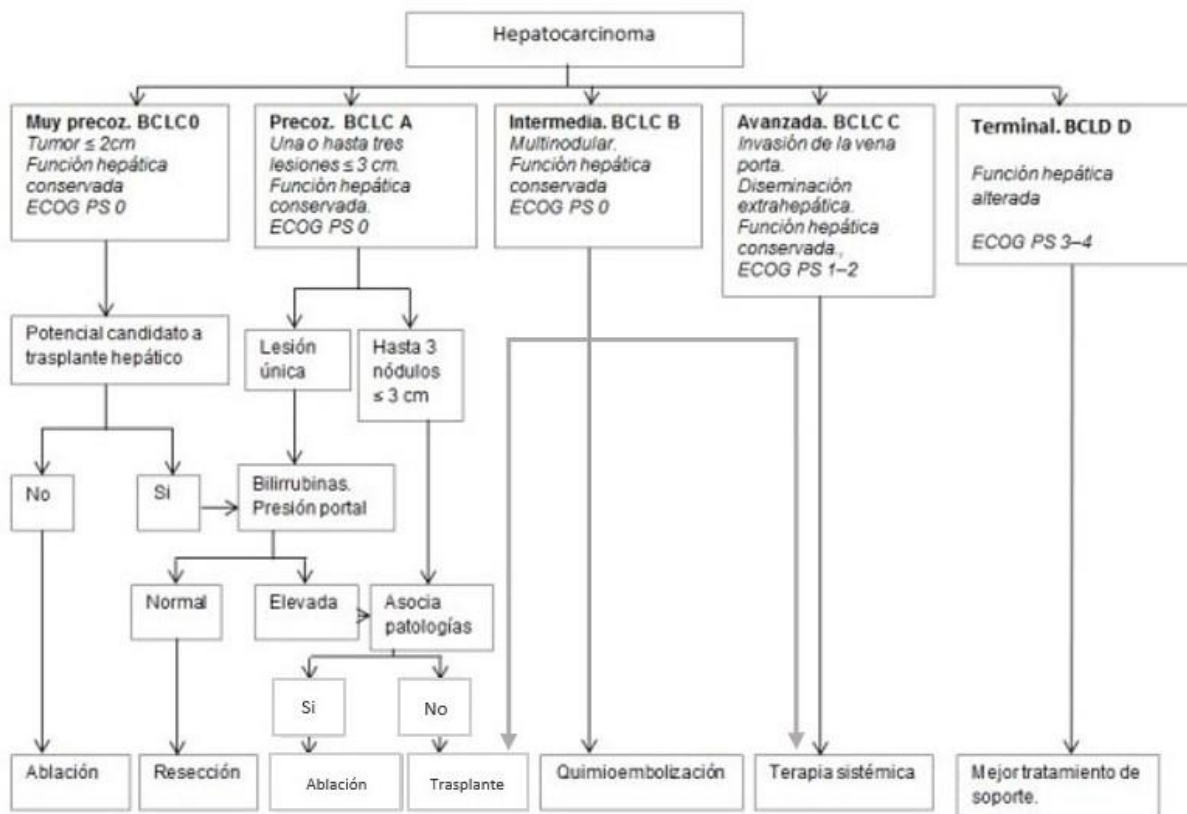
Para establecer el pronóstico y las estrategias de tratamiento se han diseñado diversas clasificaciones del CHC basadas en el tamaño o número de tumores, compromiso ganglionar y metástasis a distancia como lo son (TNM, Okuda, o CLIP).

Dada su estrecha relación con la cirrosis y su relevancia en términos pronósticos y estrategias terapéuticas, una clasificación ideal debe involucrar tanto factores humorales, como la función hepática basal y la capacidad funcional del paciente.

La clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) considera todos estos puntos y es la más utilizada actualmente. Actualmente, la clasificación BCLC se divide en 5 etapas, las cuales van asociadas a una estrategia de tratamiento específico.

- Muy Temprano (BCLC 0): incluye a pacientes con una lesión única $\leq$ a 2 cm, asintomáticos con un Child Pugh A; estos pacientes tienen baja probabilidad de diseminación microscópica y se benefician de tratamientos curativos.
- Temprano (BCLC A): la constituye pacientes con una o hasta tres lesiones $\leq$ a 3 cm, asintomáticos con Child Pugh A–B. Estos pacientes se benefician con la resección, trasplante o ablación, siempre y cuando la función hepática esté conservada.
- Intermedia (BCLC B): corresponde a pacientes con lesiones grandes únicas o múltiples sin invasión vascular ni metástasis extrahepáticas, que no sean candidatos a cirugía ni a trasplante hepático, asintomáticos y Child Pugh A–B; en ellos se recomienda quimio embolización transarterial, con la función hepática conservada.

- Avanzada (BCLC C): considera pacientes Child Pugh A–B y con algunos síntomas constitucionales, que presentan invasión vascular o diseminación extrahepática. En estos pacientes se recomienda el tratamiento sistémico como primer opción de tratamiento.
- Terminal (BCLC D) incluye a pacientes muy sintomáticos, con mala función hepática (Child Pugh C), en los que no se ha demostrado beneficio de sobrevida con ningún tratamiento complementario. (Lancet 2018; 391: 1301–14)



TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD LOCALIZADA.

• ESTADIO BCLC 0 (MUY TEMPRANO) Y BCLC A (TEMPRANO)

Abarcan desde el carcinoma “in situ” hasta la presencia de tres lesiones de hasta 3 cm de diámetro cada una, o una lesión única, sin evidencia de invasión vascular macroscópica o extensión extra hepática. Lo que caracteriza a ambos grupos es que son candidatos a tratamientos pretendidamente curativos. El porcentaje de pacientes en este grupo va en paralelo a la eficacia y eficiencia de los programas de detección precoz. (Kokudo, N. et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol. 45, (2015))., ya que se trata de lesiones subclínicas y asintomáticas. La supervivencia a 5 años en este estadio con tratamiento es próxima al 75%. (Mazzaferro, V. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N. Engl. J. Med. 334, 693–699 (1996)). Las estrategias terapéuticas en estos

estadios están pautadas por: las características propias del tumor, la severidad de la hepatopatía de base y por la presencia o no de enfermedades asociadas. Los tratamientos propuestos van desde terapias locorregionales ablativas hasta cirugía de resección o trasplante hepático.

Resección quirúrgica

La cirugía es el pilar del tratamiento del CHC, presentando los mejores resultados entre el resto de los tratamientos disponibles, con sobrevida a 5 años de 60–80%. La resección hepática y el trasplante hepático representan la primera línea de tratamiento en pacientes con tumores precoces con intención de tratar. Las opciones quirúrgicas pueden extenderse a otros estadios BCLC siempre y cuando se obtenga un “down staging” efectivo por tratamientos no quirúrgicos. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 69, 182–236 (2018).

La resección hepática es el tratamiento de elección para el CHC en hígados no cirróticos pudiendo realizar resecciones mayores con bajas tasas de morbilidad. En pacientes con cirrosis, las siguientes características: en tumores únicos, hígado con buena función, gradiente de presión portal ≤ 10 mmHg, recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{ml}$, permiten definir aquellos candidatos ideales para la resección.

En los últimos años ha habido un aumento en la indicación de resección en CHC, secundario a una mejora en la técnica quirúrgica, esto ha favorecido el uso de criterios extendidos para validar la resección. Hoy en día, en centros con experiencia, la mortalidad postoperatoria es menor a 3% y la morbilidad post quirúrgica menor a 30%. (Makuuchi, M. & Sano, K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc. 10, S46–52 (2004)). Aún no se ha llegado a un consenso para estos “criterios extendidos”, sin embargo, tres grupos de variables deben ser tenidas en cuenta: la función hepática, la presión portal y la extensión y abordaje de la hepatectomía.

La indicación más frecuente de resección hepática es la presencia de lesión única en pacientes con función hepática conservada donde la resección permita un volumen hepático remanente que evite la progresión de la hepatopatía en el post operatorio. La presencia de CHC múltiples no es una contraindicación absoluta para una resección, siempre y cuando el paciente presente un buen performance status y comorbilidades menores y que la RH no interfiera con los principios generales mencionados para lesión única.

La planificación estratégica del procedimiento y la categorización de riesgo de los pacientes debe ser realizada en el seno de equipos multidisciplinarios de abordaje del CHC, y el equipo quirúrgico debe contar con experiencia en cirugía hepato–bilio pancreática en contexto de hepatopatía crónica.

Recomendaciones:

- La resección es el tratamiento de elección en CHC sobre hígado no cirrótico.
- En hígado cirrótico es la indicación de elección en pacientes con lesión única, función hepática preservada y sin hipertensión portal significativa
- Puede aplicarse en casos seleccionados puede aplicarse a lesiones múltiples.

Terapias ablativas

La terapia ablativa en CHC surge como una estrategia terapéutica curativa no resectiva en pacientes con hígado cirrótico con hipertensión portal. Consiste en la necrosis coagulativa del tumor mediante ablación térmica como la Radiofrecuencia (RF), ablación química como en la inyección de etanol o la destrucción por microondas.

Actualmente la RF es el método más utilizado y el que cuenta con el mayor nivel de evidencia para su utilización, habiendo reemplazado ampliamente a la inyección con etanol debido a un mayor control tumoral, que determina un menor riesgo de progresión local y una mayor tasa de supervivencia global. Cho, Y. K., Kim, J. K., Kim, M. Y., Rhim, H. & Han, J. K. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. Baltimore, Md 49, 453–459 (2009). Pompili, M. et al. Single hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm: are ethanol injection and radiofrequency ablation equally effective? *Anticancer Res.* 35, 325–332 (2015). Orlando, A., Leandro, G., Olivo, M., Andriulli, A. & Cottone, M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Gastroenterol.* 104, 514–524 (2009).

La utilización de microondas requiere un mayor número de estudios que validen su uso. Poulou, L. S., Botsa, E., Thanou, I., Ziakas, P. D. & Thanos, L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatology*. 7, 1054–1063 (2015).

Si bien el abordaje de RF más utilizado es el percutáneo guiado por ecografía o tomografía, actualmente el abordaje laparoscópico es una estrategia cada vez más frecuente que permite tratar tumores subcapsulares, que se encuentran en contacto con vísceras huecas o el diafragma, con mayor seguridad que el abordaje percutáneo. (Kang, T. W. et al. Long-term Therapeutic Outcomes of Radiofrequency Ablation for Subcapsular versus Nonsubcapsular Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Study. *Radiology* 280, 300–312 (2016)).

En estadio 0, la ablación con RF ofrece iguales resultados que la resección quirúrgica en términos de supervivencia global y recidiva local. (Cho, Y. K., Kim, J. K., Kim, W. T. & Chung, J. W. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early-stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology*. Baltimore, Md 51, 1284–1290 (2010)).

Para el estadio A con más de un tumor ≤ 3 cm no candidato a trasplante hepático, la ablación con RF surge como la opción curativa más recomendada. En la situación de tumor único mayor de 2 cm, pero menor de 3 cm profundos o centrales donde la resección implica una hepatectomía mayor, la RF ofrece resultados comparables a la resección quirúrgica en supervivencia y recurrencia, pero con una menor morbilidad por el procedimiento. (*Radiology* 248, 288–296 (2008)).

Actualmente el desarrollo de electrodos multipolares de RF permite tratar lesiones de mayor tamaño en pacientes no candidatos a trasplante o a resección, con resultados iniciales alentadores. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Mono or multipolar. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Trasplante Hepático

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos sujetos con CHC que no son candidatos óptimos para resección quirúrgica, que no tienen ninguna enfermedad extra-hepática que contraindique el procedimiento y que se presenten dentro de los clásicos criterios de Milán: lesión única menor a 5 cm de diámetro, o hasta 3 lesiones de hasta 3 cm de diámetro cada una, sin

evidencia de invasión vascular ni diseminación extra hepática. En estas condiciones se logran tasas de supervivencia del 75% a 5 años con una tasa de recurrencia anual del 8%. Este procedimiento tiene la ventaja de curar concomitantemente el CHC y la cirrosis subyacente. En nuestro país, este procedimiento está cubierto por el FNR para toda la población.

Los criterios de Milán se han erigido como el límite para “trasplantabilidad” tanto en países occidentales como orientales, de modo que los pacientes que los cumplen son trasplantables, y los pacientes que los exceden se les puede ofrecer la opción de trasplante solamente luego de lograr un downstaging efectivo.

Múltiples estudios han demostrado que mediante tratamientos locorregionales como neoadyuvancia aplicada a pacientes dentro de criterios de Milán se logra mantener a los pacientes de lista de trasplante al controlar la progresión tumoral. Samoylova, M. L., Dodge, J. L., Yao, F. Y. & Roberts, J. P. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 20, 937–944 (2014). Halazun, K. J. et al. Standing the test of time: outcomes of a decade of prioritizing patients with hepatocellular carcinoma, results of the UNOS natural geographic experiment. *Hepatology*. Baltimore, Md 60, 1957–1962 (2014).

Esta estrategia es conocida como terapia puente o “Bridging”. El mayor beneficio se observa cuando se estima un tiempo de espera en lista de espera a trasplante es mayor a 6 meses y el paciente se encuentra muy al límite de dichos criterios. Llovet, J. M. et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 50, 123–128 (2002).

Dentro de las terapias disponibles para los casos en que el paciente excede los criterios de Milán, se pueden aplicar terapias de “Downstaging” dirigidas a lograr una disminución de la carga tumoral y estabilización de la enfermedad, buscando un descenso de estadio B a estadio A de BCLC y con ello lograr mantener o incluir al paciente en criterios de trasplantabilidad.

La técnica más utilizada tanto para Bridging como para Downstaging es la quimioembolización transarterial (TACE), siendo fundamental una adecuada selección de los pacientes y la correcta definición de lo que se considera una respuesta adecuada para minimizar el riesgo de recurrencia post-trasplante. Yao, F. Y. et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology*. Baltimore, Md 61, 1968–1977 (2015).

Si bien la ablación por radiofrecuencia se utiliza más frecuentemente como estrategia curativa dentro del algoritmo de BCLC, comienza a ser cada vez más utilizada como método exclusivo o combinado en estrategias de downstaging o en terapia puente al trasplante. Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: an intention-to-treat analysis. – PubMed – NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Trasplante de “salvataje”

En caso de haberse logrado la erradicación de la enfermedad post-resección quirúrgica, aquellos casos que presentan elementos de mal pronóstico en la pieza anatómica (bajo grado de diferenciación o invasión microvascular), así como los que presentan recaída intra-hepática podrían ser candidatos a la realización de trasplante hepático para evitar la progresión del HCC. Cucchetti, A. et al. Improved diagnostic imaging and interventional therapies prolong survival after resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the university of bologna experience over 10 years. *Ann. Surg. Oncol.* 18, 1630–1637 (2011). Hwang, S. et al. Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 13, 741–746 (2007).

- **ESTADIO BCLC B (INTERMEDIO)**

Este estadio está definido por la presencia de lesiones intrahepáticas múltiples, sin evidencia de invasión vascular, en pacientes con adecuada función hepática y estado general conservado sin síntomas atribuibles al tumor. La sobrevida en este estadio sin tratamiento es de 16 meses o 49% a 2 años.

La última versión 2022 del grupo BCLC estratifica el BCLC-B en 3 grupos de pacientes según la carga tumoral y la función hepática. El primer subgrupo dentro del estadio BCLC B incluye pacientes con nódulos de CHC bien definidos. Estos pacientes podrían ser candidatos a trasplante hepático (TH) si cumplen con los "criterios de trasplante hepático extendido" según los criterios de la institución Programa Bi-Institucional de Trasplante Hepático del Uruguay (M. Reig, et al. Journal of Hepatology 2021).

El segundo subgrupo lo conforman los pacientes sin opción de TH pero que han conservado el flujo portal y una carga tumoral definida, lo que sugiere la viabilidad del acceso selectivo de las arterias tumorales (M. Reig, et al. Journal of Hepatology 2021). Este grupo de pacientes es candidato a TACE, la cual técnicamente consiste en la cateterización arterial selectiva de ramas nutricias del tumor con posterior instilación de agentes quimioterápicos (doxorubicina) y embolización mecánica con microesferas plásticas. Este doble mecanismo lesional lleva a la hipoxia y necrosis tumoral. En los últimos años se ha introducido el uso de microesferas cargadas con Doxorubicina (DC-beads) que permiten una liberación más prolongada del fármaco a nivel tumoral, minimizando la exposición sistémica y con ello logrando mejores resultados y menos efectos adversos, a expensas de un aumento en los costos del procedimiento (Varela, M. et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and Doxorubicin pharmacokinetics. J. Hepatol. 46, 474-481 (2007)).

Ambas técnicas están disponibles en el Uruguay, pero no existe cobertura sanitaria para su realización.

El tercer subgrupo dentro de BCLC B incluye a pacientes con afectación hepática extensa, infiltrativa y difusa del CHC. No se benefician de TACE, y la terapia sistémica debería ser la opción recomendada, aunque no existe un límite estricto cuando este es el caso y debe ser definido por un equipo multidisciplinar especializado en la enfermedad. (M. Reig, et al. Journal of Hepatology 2021).

- **Paciente no candidato a TACE o RF**

Radioterapia Estereotáctica Fraccionada (SBRT)

La SBRT se ha consagrado como una opción en el tratamiento loco-regional de pacientes con CHC, proporcionando dosis de radiación elevadas (ablativas) y con precisión a los volúmenes blanco, entregando menos dosis al parénquima hepático sano. (Potters L, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1026-32, Blomgren H, et al. Acta Oncol 1995;34:861-70, Benson AB 3rd, et al. NCCN J Natl Compr Canc Netw 2017;15:563-73)

La SBRT brinda tasas de control tumoral local a dos o tres años de 68 y 95 por ciento, respectivamente. Sin embargo, las tasas de sobrevida libre de enfermedad a dos a tres años van del 21 al 48 por ciento y las tasas de sobrevida global del 21 al 69 por ciento. Esto se debe a que la progresión se da por falla sistémica. (Steven A Curley, MD, FACS. Nonsurgical therapies for localized hepatocellular carcinoma: Transarterial embolization, radiation therapy, and radioembolization).

La SBRT se basa en los principios de la administración de dosis altas por fracción (hipofraccionamiento/fx) utilizando gradientes de dosis pronunciados y márgenes menores de riesgo de daño hepático por radioterapia. (Seo Hee Choi, et al. Yonsei Med J 2018 Oct;59(8):912-922)

Los esquemas de fraccionamiento de SBRT para el CHC de acuerdo con la literatura actual son:

- 3 fracciones de 10 a 20 Gy/fx.
- 4 a 6 fracciones de 8 a 10 Gy/fx.
- 10 fracciones de 5 a 5.5 Gy/fx.

Si el volumen hepático eficaz irradiado es inferior al 25%, se pueden administrar dosis elevadas de SBRT (superiores a 100 Gy) con bajo riesgo de toxicidad hepática, siempre que la función hepática de base sea la adecuada. La toxicidad hepática se definió como el aumento en la puntuación de Child-Pugh (≥ 2) 3 meses luego de la SBRT. Como variable predictiva de toxicidad hepática, se identificaron: Child-Pugh iguales o mayores 6 y dosis radiación elevadas (p. Ej., dosis media, volumen efectivo y dosis de 700 a 900 cc) las que se asociaron fuertemente con el deterioro de la función hepática 3 meses después de la SBRT. Se describieron, además, otros factores de riesgo: Plaquetopenia y trombosis portal asociaron mayor riesgo de descompensación hepática. (Seo Hee Choi, et al. Yonsei Med J 2018 Oct;59(8):912-922)

Selección de pacientes pasibles de esta terapia:

Buena reserva de funcional hepática, ya sea sin o con cirrosis hasta Child-Pugh A o B (hasta 7 puntos) con volumetría hepática de hígado residual no-tumoral igual o mayor a 700 cm³.

Según estadio tumoral:

- Estadio BCLC Estadios 0-A-B no candidato a ARF, TACE o resección con lesión única hasta 5 cm o 3 lesiones hasta 3 cm cada una de ellas.
- Estadio BCLC Estadios 0-A candidatos trasplante como terapia "puente al trasplante" no candidato a ARF o TACE con lesión única hasta 5 cm o 3 lesiones hasta 3 cm cada una de ellas.
- Estadio BCLC-C por compromiso macrovascular en casos seleccionados.

Dosis sugerida en base a función hepática:

- Child Pugh A: 48 – 54 Gy / 4 Fracciones.
- Child Pugh B (7): 40 – 50 Gy / 6 Fracciones.

ESTADIO BCLC C

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS DEL HEPATOCARCINOMA AVANZADO O IRRESECABLE.

Primera línea de Tratamiento

– Atezolizumab-bevacizumab

La combinación de atezolizumab-bevacizumab se comparó con sorafenib en el estudio fase III IMbrave 150 (N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894–1905), que asignó al azar a 501 pacientes no tratados previamente con CHC avanzado irresecable y con Child–Turcotte–Pugh A, 2:1 a atezolizumab (1200 mg IV cada 3 sems) más bevacizumab (15 mg /kg IV cada 3 sems) o sorafenib (400 mg dos veces al día). Debido al riesgo de hemorragia, se requirió que los pacientes incluidos se sometieran a una esofagogastroduodenoscopia dentro de los seis meses previos al inicio del tratamiento, y que se sometieran al tratamiento de las várices esofágicas, cuando fuera necesario. El ensayo excluyó a los pacientes que habían sufrido un IAM o un ACV en los 3 meses anteriores, estaban en tratamiento con anticoagulación o tenían coinfección con el VHC/ VHB o VIH, trasplantados, sangrado activo y enfermedad autoinmune.

En el estudio se evidenció beneficio en SV global (SVG) (HR 0.58 IC 95% 0.42 0.79; p =0.0006) a favor de los pacientes tratados con la combinación. Un análisis actualizado, presentado en el congreso Americano de Oncología Clínica (ASCO) (J Clin Oncol 2021 39:3_suppl, 267–267) y publicado en forma de resumen, evidenció con una mediana de seguimiento de 15.6 meses un beneficio en la mediana de SV con la combinación (19.2 vs. 13.4 meses HR 0.66 IC 95% 0.52–0.85 p=0.0009). Las tasas de respuesta objetivas (TRO) fueron casi tres veces más altas con la terapia combinada (30 vs. 11%).

Los EA G 3/4 se produjeron en un porcentaje similar de pacientes en cada grupo (57 vs. 55%), pero la HTA, fiebre, la elevación de la alanina transaminasa y la proteinuria fueron más frecuentes con la combinación. Los pacientes que recibieron atezolizumab más bevacizumab informaron retrasos significativamente más largos en la mediana del tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida (QL) (11.2 vs.3.2 meses).

Si bien la combinación de atezolizumab y bevacizumab demostró un beneficio en SV con respecto a sorafenib, no debemos olvidar que este tratamiento no es una opción válida para los pacientes con contraindicación a la inmunoterapia o al bevacizumab como son: pacientes portadores de enfermedad autoinmune de base, pacientes en recaída luego de trasplante, pacientes HIV+, pacientes con coinfección HVB/HCV, infección HBV no controlada, que sufrieron un IAM o ACV en los 3 meses previos al inicio del tratamiento, en tratamiento con anticoagulación terapéutica; ya que los mismos fueron excluidos del estudio IMbrave150.

– Sorafenib

El inhibidor multikinasa sorafenib, ha sido evaluado en dos ensayos randomizados contra placebo fase III en pacientes con CHC avanzado o metastásico.

En el estudio fase III SHARP (sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma), 602 pacientes con CHC avanzado fueron randomizados a sorafenib o placebo. La mayoría de los pacientes tenían una función hepática preservada ($\geq 95\%$ de los pacientes eran Child–Pugh A) y con un buen performance status ($> 90\%$ de los pacientes tenían un PS de 0 o 1). La SV Global mediana fue significativamente mas prolongada en el brazo de sorafenib (10.7 meses en el grupo sorafenib vs 7.9 meses en el grupo placebo p <0,001) (Llovet. J. et al, N Engl J Med 2008;359:378–90)

El estudio Asia pacifico incluyó pacientes asiáticos con hepatocarcinoma, con una población más joven que el SHARP, con un 70% de tumores vinculados al VHB y un 97% Child Puig A. Este estudio

también comparado contra placebo evidenció un beneficio en SV mediana a favor del sorafenib (6,5 vs 4,2 meses p 0,014) (Lii Cheng, A et al, Lancet Oncol 2009; 10: 25-34)

– Otros ITK

Otro ITK evaluado en primera línea en el CHC irresecable fue el Lenvatinib. Se trata de un inhibidor de los receptores de tirosina kinasas como lo son el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1-2-3), el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR1-2-3-4) y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). (*Lancet 2018; 391: 1163-73*)

El mismo se comparó con Sorafenib en un ensayo fase III randomizado de no inferioridad, abierto (REFLECT) en el que 954 pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir Lenvatinib 8 o 12 mg/día según peso corporal o Sorafenib a dosis estándar. Se excluyeron los pacientes con afectación de más del 50 por ciento del hígado o invasión de la vena porta principal o el árbol biliar. El objetivo primario era evaluar la no inferioridad del Lenvatinib en cuanto a la SVG y el objetivo secundario la SVLP, Tro y seguridad. Dicho estudio demostró la no inferioridad para el Lenvatinib en cuanto a la supervivencia global (13,6 vs 12,3 meses con un HR 0,92, IC 0,79-1,06), acompañado de resultados positivos para la SVLP (7,4 vs 3,7 meses con un HR 0,66 con una valor p <0,00001). La TRO fue mayor con Lenvatinib que con Sorafenib (24,1 % vs 9,2%).

El perfil de seguridad de Lenvatinib y Sorafenib fueron similares a los ya conocidos, la HTA grado 3 o 4 fue mayor con lenvatinib (23% vs 14 %), mientras que el Sd mano pie fue más frecuente con sorafenib (11% vs 3%) al igual que la alopecia de cualquier grado (25% vs 3%).

--- En función de los resultados de los estudios clínicos disponibles, pensamos que atezolizumab más bevacizumab se ha convertido en una opción en primera línea para pacientes con CHC avanzado, excepto en pacientes con várices no tratadas o en aquellos con contraindicaciones para inhibidores de VEGF o inmunoterapia.

Tanto sorafenib como lenvatinib continúan siendo una opción válida en primera línea de tratamiento para CHC avanzado Child-Pugh A, BCLC B-C PS 0-1, en especial en los pacientes con contraindicaciones a inmunoterapia y bevacizumab.

Al momento de seleccionar el tratamiento en primera línea también se debe tener en cuenta el perfil de toxicidad de los diferentes fármacos. Los EA más frecuentes con los ITK son el SMP, diarrea e HTA mientras que para el bevacizumab son HTA, proteinuria y hemorragia y para el atezolizumab los EA mediados por el sistema inmune, especialmente la hepatitis, que se presenta con elevación de las transaminasas.

Segunda línea de tratamiento

– Regorafenib:

El Regorafenib fue analizado en pacientes que progresaron al Sorafenib en primera línea de tratamiento, la dosis de Regorafenib fue 160mg v/o/día por 3 semanas por ciclos de 4 semanas siendo comparado vs placebo hasta progresión lesional, toxicidad o muerte en un ensayo fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico (RESORCE). (*lancet.2017389(10064):56-66*)

El end point primario fue la SVG, analizada por intención a tratar, y los end point secundarios fueron la SVLP imagenológica y clínica, tiempo a la progresión, tasa de respuesta y seguridad. Se incluyeron pacientes con BCLC B (12%), BCLC C (88%) y Child Pugh A (98%); el 70% presentaba diseminación extrahepática y un 30% invasión macrovascular.

Como resultado, el estudio mostró un aumento en la SVG de 10,6 meses vs 7,8 meses a favor del Regorafenib con un HR de 0,63 y una $p < 0.0001$.

También fueron positivos los end point secundarios en SVLP (3,1 vs 1,5 meses con un HR de 0,46 95% IC 0,37–0,56 $p < 0,0001$) y el tiempo a la progresión (3,2 vs 1,5 meses con un HR 0,44 95% IC 0,36–0,55 $p < 0,0001$) a favor del Regorafenib.

Los efectos adversos grado 3–4 fueron más frecuentes con Regorafenib (67 vs 39%) a expensas de: HTA (15 vs 5%), sd de mano pie (13 vs 1%), fatiga (9 vs 5%) y diarrea (3 vs 0%)

Por lo expuesto pensamos que el Regorafenib es una opción válida para pacientes que progresaron al Sorafenib utilizado como primera línea de tratamiento, que presenten Child Pugh A con BCLC B o C. (Lancet.2017– 389(10064):56–66)

– Cabozantinib

El estudio fase 3 CELESTIAL, aleatorizó 2:1 a 707 pacientes a cabozantinib (60 mg día) o placebo (N Engl J Med 2018;379:54–63). Los pacientes elegibles habían recibido sorafenib previo y habían progresado la enfermedad después de al menos uno y hasta dos tratamientos sistémicos para el CHC. Cabozantinib resultó en una mediana de SVG más prolongada (10.2 vs 8 meses en toda la cohorte, 11.3 vs 7.2 meses en pacientes de segunda línea), con un 68% de los pacientes presentaron EA $G \geq 3$ de cualquier tipo y un 16% interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos. La TRO por RECIST 1.1 fue del 4%.

Destacamos que si bien el estudio incluyó pacientes en tercera línea no tiene el poder estadístico para evaluar la eficacia de cabozantinib en este escenario.

– Ramucirumab

El estudio fase 3 REACH-2 aleatorizó 2:1 a 292 pacientes a ramucirumab (8 mg/kg cada 2 semanas) o placebo (Lancet Oncol 2019;20:282–96). Los pacientes elegibles tenían niveles séricos de AFP ≥ 400 ng/ml y habían presentado progresión o intolerancia a sorafenib. Ramucirumab demostró un beneficio en SVG con una mediana de 8.5 vs. 7.3 meses, con un 35% de los pacientes presentaron EA $G \geq 3$ de cualquier tipo y un 11% interrumpió el tratamiento debido a EA. La TRO por RECIST 1.1 fue del 5%. Un estudio previo que evaluó ramucirumab en pacientes con cualquier nivel de AFP no se evidenció este beneficio en SVG (Lancet Oncol 2015;16:859–70)

– Pembrolizumab

El estudio fase 3 Keynote 240 aleatorizó 2:1 a 413 pacientes a pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) durante 35 ciclos, intolerancia o progresión vs. placebo; no cumplió con los criterios de significación estadística preespecificados para SVG ni para SVLP en el primer análisis intermedio. En una actualización de los resultados presentados en ASCO-GI 2021 (*J Clin Oncol.* 2021;39 (suppl 3):268). con una mediana de seguimiento de 39.6 meses para pembrolizumab y 39.8 meses para placebo, la mediana de SVG fue de 13.9 meses con pembrolizumab vs. 10.6 meses con placebo (HR

0,77 IC 95% 0,62–0,96, $p=0.012$). La mediana de SVLP fue de 3.3 meses con pembrolizumab vs. 2.8 meses con placebo (HR 0.70 IC 95% 0.56–0.89, $p = 0.0011$). Este beneficio se evidenció en todos los subgrupos predefinidos. La TRO fue del 18.3% con pembrolizumab y del 4.4% con placebo. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2.7 meses y 2.9 meses, respectivamente.

En cuanto a la seguridad, el 61.3% vs. el 48.5% desarrollaron EA relacionados con el tratamiento y 19% vs. 7.5% de los pacientes desarrollaron EA G 3/4 en el grupo de pembrolizumab vs. placebo respectivamente.

---- Actualmente, no se cuenta con estudios que evalúen cual es la mejor opción de tratamiento luego de la progresión a atezolizumab–bevacizumab o lenvatinib, por lo que la decisión debe ser discutida y tomada tras discusión multidisciplinaria buscando el mejor balance riesgo–beneficio.

---- En caso de pacientes que progresan o no toleran sorafenib; regorafenib (Lancet 2017;389:56–66.), cabozantinib (N Engl J Med 2018;379:54–63), ramucirumab (Lancet Oncol 2019;20:282–96) y pembrolizumab (J Clin Oncol 38:193–202, 2020) demostraron beneficio en SVG en comparación con placebo, siendo la ganancia absoluta de 2.8; 2.2; 1.2 y 3.3 meses respectivamente). El beneficio de regorafenib, se evidenció únicamente en los pacientes que toleraron una dosis de sorafenib de 400 mg al día y el beneficio de ramucirumab se restringió a aquellos pacientes que tienen niveles séricos de alfa–feto proteína (AFP) ≥ 400 ng/ml.

---- Se realiza una comparación indirecta de la eficacia de algunos de estos agentes en segunda línea: cabozantinib vs. regorafenib (Adv Ther 2020;37:2678–95) y cabozantinib vs. ramucirumab (Hepatology, vol. 72, 2020, p. 1146A), siendo la SVG similar para uno y otro en ambas comparaciones.

---- Al momento de seleccionar el mejor tratamiento en segunda línea debemos considerar las características y comorbilidades del paciente, los eventos adversos que se presentaron con el tratamiento de primera línea, el perfil de los EA de los agentes disponibles para la segunda línea y su forma de administración. Sin embargo, la etiología de la enfermedad hepática subyacente, el estadio tumoral y la respuesta al tratamiento con sorafenib nos son de utilidad al momento de la selección.

Otras terapias disponibles:

La doxorrubicina fue comparada en un fase III con el plan PIAF (cisplatino, interferón, doxorrubicina y 5FU) sin aumento significativo ni en tasas de respuestas ni SVG (J.Natl Cancer Inst 97: 1532, 2005)

El plan FOLFOX se comparó con doxorrubicina en un estudio randomizado fase III, mostrando mayor tasa de respuestas (8 vs 3%), aumento significativo del tiempo libre de progresión, y un beneficio en sobrevida (6,4 vs 4,97 meses $p 0,0425$) evidenciado en la actualización presentada en 2011 (ASCO GI:abst 160 2011)

Un estudio fase II con GEMOX mostró respuestas del 20% con buena tolerancia, pudiendo utilizarse en caso de ictericia sin reducción de dosis (Louafi, S, et al, American Cancer Society, 1384: 1390, 2007)

Estas opciones, cuentan con evidencia que sustenta su uso en CHC avanzado, sin embargo, el beneficio es marginal y solo se podría considerar su uso en pacientes donde las terapias con TKI o inmunoterapia no son posibles por cualquier causa.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Los tumores mesenquimales constituyen aproximadamente el 1% de los tumores gastrointestinales primarios. Los Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los más comunes y constituyen la neoplasia no epitelial más común a nivel de estos órganos. Típicamente se localizan en estómago (60%) e intestino delgado (30%). Menos frecuentemente en duodeno (4–5%), colo–recto (5%) y esófago (<1%). Suelen predominar discretamente en el sexo masculino, con una edad media de aparición de 60–65 años.

Se caracterizan por ser subepiteliales y expresar casi universalmente el receptor tirosina kinasa c–KIT (CD117+ por IHQ, 95%).

En algunas oportunidades evolucionan de forma asintomática y su diagnóstico es incidental; más frecuentemente están asociados a hemorragia gastrointestinal evidente u oculta y síntomas abdominales inespecíficos (plenitud precoz, meteorismo, dolor abdominal). Los sitios metastásicos más frecuentes son hígado y peritoneo, es raro observar enfermedad metastásica ganglionar o pulmonar.

ESTUDIOS PARACLÍNICOS

TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste.

RNM en tumores originados a nivel rectal o secundarismo hepático ante la posibilidad de resección.

Endoscopia y Eco–endoscopia con biopsia --- enfermedad en esófago, estómago, recto.

PET–TC --- Primario oculto o TC dudosa. En enfermedad localmente avanzada o irresecable permite evaluar respuesta al tratamiento con ITK de forma precoz.

Confirmación de diagnóstico: Evitar biopsia preoperatoria en pacientes resecables con alto grado de sospecha imagenológica por riesgo teórico aumentado de contaminación intraabdominal y posibilidad de sangrado. Se realiza biopsia para confirmar diagnóstico en caso de neoadyuvancia o enfermedad irresecable/ metastásica. La PAAF guiada por eco–endoscopia (EUS) es preferida sobre la biopsia percutánea dadas las posibles complicaciones descritas. La biopsia percutánea guiada por imagen puede ser apropiada en el diagnóstico de enfermedad metastásica.

El diagnóstico patológico se basa en la morfología y en la IHQ, mediante la expresión de CD117 (KIT). Recordemos que cerca de un 5% puede ser CD117 negativo, y aun así presentar mutación en cKIT, PDGFRA u otro gen, por lo que sí es elevada la sospecha, ante IHQ negativa puede buscarse mutación por algún método de secuenciado.

Paraclínica de valoración general.

ESTADIFICACION – TNM (AJCC–UICC, 8th ed, 2017)

TX – No se puede evaluar el tumor primario. T0 – No hay prueba de un tumor primario. T1 – Tumor de ≤ 2 cm.

T2 – Tumor de > 2 cm, pero no > 5 cm.

T3 – Tumor de > 5 cm, pero no > 10 cm.

T4 – Tumor de > 10 cm en su dimensión mayor.

N0 – No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales o status ganglionar desconocido.

N1 – Metástasis en los ganglios linfáticos regionales. M0 – No hay metástasis a distancia.

M1 – Metástasis a distancia.

Índice mitótico (IM) – Bajo – ≤ 5 mitosis por campo de gran aumento (HPF). Índice mitótico (IM) Alto – > 5 mitosis por campo de gran aumento (HPF).

Estadio pronóstico GIST de estómago y omento:

IA: T1–2N0M0 e IM bajo; **IB:** T3N0M0 e IM bajo; **II:** T1–2N0M0 e IM alto o T4N0M0 e IM bajo; **IIIA:** T3N0M0 e IM alto; **IIIB:** T4N0M0 e IM alto; **IV:** cualquier T N1M0 y cualquier IM o cualquier T cualquier N M1 y cualquier IM.

Estadio pronóstico GIST de intestino delgado, esófago, color-recto, mesenterio y peritoneal:

I: T1–2N0M0 e IM bajo; **II:** T3N0M0 e IM bajo; **IIIA:** T1N0M0 e IM alto o T4N0M0 e IM bajo; **IIIB:** T2–4N0M0 e IM alto; **IV:** cualquier T N1M0 y cualquier IM o cualquier T cualquier N M1 y cualquier IM.

OTROS MODELOS PRONÓSTICOS UTILIZADOS – RIESGO Y NOMOGRAMA

Se han desarrollado diversos modelos pronósticos de recurrencia en GIST basados en el tamaño tumoral e índice mitótico.

Las categorías de riesgo del NIH (National Institute of Health) fueron las más utilizadas (Fletcher CD et al. Hum Pathol 2002; 33: 459–65). Las mismas han sido modificadas por diversos autores proponiendo ruptura tumoral y localización del tumor primario (intestino delgado peor pronóstico) como factores pronósticos adicionales (Heikki Joensuu, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 265–74), constituyendo las categorías de riesgo de NIH modificadas, las más utilizadas actualmente

Categorías de NIH modificadas			
Riesgo	Tamaño	Índice mitótico	
Muy bajo riesgo	<2 cm	≤5 mitosis en 50/HPF	Cualquier sitio
Bajo riesgo	2–5 cm	≤5 mitosis en 50/HPF	Cualquier sitio
Riesgo intermedio	2.1–5 cm	5 mitosis en 50/HPF	Gástrico
	< 5cm	6– 10 mitosis en 50/HPF	Cualquier sitio
	5–10 cm	≤5 mitosis en 50/HPF	Gástrico
Riesgo alto	Cualquier T	10 mitosis en 50/HPF	Cualquier sitio
	>10 cm	Cualquier IM	Cualquier sitio
	>5 cm	>5 mitosis en 50/HPF	Cualquier sitio
	Cualquier T	Cualquier IM	Ruptura tumoral
	2,1–5	5 mitosis en 50/HPF	No gástrico
	5,1–10	≤5 mitosis en 50/HPF	No gástrico

Por otra parte, también se describe un modelo de predicción de riesgo de AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) que toma en cuenta criterios similares a los establecidos en la última modificación de NIH (Miettinen M et al. Semin Diagn Pathol 2006; 23:70).

Estas clasificaciones no tienen en cuenta la presencia o tipo de mutación en los genes c-KIT o PDGFRA las cuales son predictivas de respuesta a la terapia con ITK.

Un estudio realizó una comparación entre los distintos métodos de evaluación de riesgos de recaída, mostrando que todos tenían una buena capacidad de predicción de los pacientes de alto riesgo (Hum Pathol. 2008;39(10):1411).

Asimismo, como alternativa el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) desarrolló y validó un nomograma para calcular el riesgo de recurrencia en 2 y 5 años después de la resección quirúrgica utilizando el tamaño del tumor, índice mitótico y localización. (<http://www.mskcc.org/applications/nomograms/GastroIntestina/GastroIntestinalStromalTumor.aspx>).

TRATAMIENTO – ENFERMEDAD LOCALIZADA Y RESECABLE CIRUGÍA

La cirugía es el tratamiento primario de elección en GIST resecables, debe perseguir como objetivo una resección completa con márgenes histológicos negativos, evitando la rotura capsular lo cual se acompaña de un peor pronóstico. No se requiere linfadenectomía en caso de no observarse compromiso macroscópico ganglionar.

NEOADYUVANCIA

En cuanto al tratamiento neoadyuvante, no existen hasta la fecha ensayos randomizados que avalen dicha modalidad. Datos de series retrospectivas y de un estudio prospectivo fase II (RTOG 0132) sugieren que el tratamiento neoadyuvante con Imatinib puede reducir el tamaño tumoral y permitir así la resección de lesiones en principio inoperables. De todas maneras, no hay consenso en la indicación de esta modalidad de tratamiento, surgiendo la necesidad de realizar una terapéutica personalizada. Uno de los escenarios más aceptados es en tumores primitivos que comprometen recto o esófago, ya que se plantea que podría reducir la morbilidad de la cirugía al preservar esfínter y resecciones menos amplias. En caso de considerarla se sugiere realizar Imatinib por 3 a 12 meses previo a eventual cirugía. Para pacientes que tuvieron buena respuesta, se recomienda continuar el tratamiento post resección con Imatinib adyuvante por al menos 3 años.

ADYUVANCIA

Contamos con 3 trabajos que evaluaron el rol de la adyuvancia con imatinib en tumores GIST resecados.

Uno de ellos es el ensayo clínico randomizado, fase III, controlado con placebo, ACOSOG Z9001 (Lancet 373:1097, 2009). El mismo evaluó el empleo de Imatinib como tratamiento adyuvante en tumores primarios mayores a 3 cm luego de una resección completa (R=0 o R1). Se comparó Imatinib 400 mg/día v/o por un año versus placebo. El objetivo principal del estudio fue valorar la sobrevida libre de recurrencia, observándose un aumento significativo en la misma a 2 años (74 versus 91%) a favor del uso de Imatinib. En 2015 se publicó una actualización de este trabajo, en el cual se sigue

manteniendo la diferencia en SLP, pero no se evidencia beneficio en SVG (J Clin Oncol 32:1563–1570, 2015)

Más recientemente, en 2015, se publicó el estudio fase III EORTC 62024 (J Clin Oncology 33, 1–8, 2015) en el que se randomizaron 908 pacientes a recibir Imatinib 400 mg día adyuvante por 2 años u observación. Cabe remarcar que casi un 40% de los pacientes tenían riesgo intermedio y bajo de recaída según los criterios de la NIH modificados. Con una mediana de seguimiento de 4.7 años, la sobrevida libre de falla a Imatinib a 5 años (endpoint primario elegido en una enmienda del protocolo original) no fue significativamente mayor a la observación. La sobrevida global no fue diferente en los dos grupos.

El trabajo que sustenta el beneficio de Imatinib en adyuvancia para los tumores GIST es el ensayo randomizado, fase III, SSGXVIII/AIO, publicado inicialmente en 2012 (JAMA. 2012;307(12):1265–1272), y actualizado en 2015 (J Clin Oncology 33, 1–8, 2015). En el mismo se aleatorizaron 400 pacientes con GIST resecado con riesgo alto de recidiva (NIH modificado) en 2 brazos: Imatinib 400 mg/día v/o por 3 años versus 1 año. Los resultados observados fueron un aumento significativo en la sobrevida libre de recurrencia a 5 años de 52.3% versus 71.1% (HR=0.60; IC del 95%: 0.44–0.81) y en la sobrevida global a 5 años de 85.3% versus 91.9% (HR=0.60; IC del 95%: 0.37–0.97) en beneficio del grupo tratado con 3 años de Imatinib adyuvante. El beneficio absoluto en SVG a 5 años es de 5,1%.

A raíz de estos resultados, Imatinib a dosis de 400 mg día vía oral por 3 años, es la recomendación actual para el tratamiento adyuvante en pacientes portadores de GIST con factores que determinen un alto riesgo de recurrencia (por ejemplo según criterios modificados de la NIH).

MANEJO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA O IRRESECABLE

En pacientes con enfermedad localmente avanzada inoperable o con enfermedad metastásica, el tratamiento estándar es el empleo de Imatinib a dosis de 400 mg vía oral día. El tratamiento deberá continuar hasta progresión de la enfermedad o intolerancia al fármaco.

La cirugía de las lesiones metastásicas en estos pacientes puede ser considerada en caso de progresión de enfermedad limitada que ha sido refractaria al tratamiento de primera línea, o en caso de respuesta favorable al Imatinib en aquellos pacientes con tumores previamente irresecables. La decisión de realizar tratamiento quirúrgico debe ser individualizada y en consenso con el equipo multidisciplinario (JCO 2011; 16:741).

Fundamentos del uso de Imatinib en pacientes metastásicos o irresecables

Previo al desarrollo clínico de Imatinib, los GIST irresecables o metastásicos eran una enfermedad con un curso rápidamente progresivo y una mediana de sobrevida de menos de 2 años. Estudios fase II con imatinib a dosis de 400mg vo mostraron tasas de respuesta de hasta 53,7%, con tasas de SV a un año de 88%.

Dos estudios randomizados fase III compararon el Imatinib a dosis de 400 y 800 mgrs v/o día.

El estudio europeo EORTC 62005 (Verweij et al, Lancet 2004; 364:1127) con actualización en 2017 (J Clin Oncol 35:1713–1720) no mostró beneficio del incremento de dosis a 800mg, siendo la tasa de SLP a 10 años de 9,5% con 800mg vs 9,2% con 400mg y la tasa de SVG a 10 años de 19,4 vs 21,5% respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa en ambos casos. Tampoco se vio diferencia en tasa de respuesta. Cabe remarcar la importante presencia de sobrevivientes a largo plazo, teniendo un 15% de sobrevivientes a 10 años. La mediana de SVG fue de 3,9 años para todos los pacientes, siendo la mediana de SLP de 2,9 años.

En el estudio estadounidense SWOG S0033 tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en términos de tasa de respuesta tumoral, SVLP y SVG, con un peor perfil de seguridad en el brazo Imatinib 800 mgrs día (Blanke et al, JCO 2008; 26(4):626).

En 2017 se publicó una actualización del estudio SWOG S0033 donde se mantiene la ausencia de beneficio del aumento de dosis.

Se vio una tasa de SVG a 10 años de 23% (95% CI: 20%–26%), con una mediana de 52 meses (95% CI: 48 to 61 meses). La SVLP a 10 años fue de 7% (95 CI: 6% – 10%), Se vio un 27% de largos respondedores (≥ 8 años) en ambos brazos.

Se presentó además en esta actualización un análisis según el status mutacional de los tumores, viendo que podrían representar en algunos casos factores predictores de respuesta a mayor dosis de imatinib además de implicancia pronóstica, por lo que representa una hipótesis para futuros estudios

En suma: En pacientes con enfermedad localmente avanzada inoperable o con enfermedad metastásica, el tratamiento estándar es el empleo de Imatinib a dosis de

400 mgrs vía oral día. El tratamiento deberá continuar hasta progresión de la enfermedad o intolerancia al fármaco. Aún se desconoce la conducta óptima en tumores KIT/PDGFR wild-type, o del beneficio de testear el tipo de mutación previo a iniciar el tratamiento.

ENFERMEDAD METASTÁSICA – SEGUNDA LÍNEA

Imatinib

En el estudio europeo EORTC 62005 descrito anteriormente, 247 de los 473 pacientes randomizados al brazo de Imatinib 400 mgrs día progresaron, y de ellos 133 realizaron cross-over a dosis de 800 mgrs.

En estos pacientes se vio una mediana con Imatinib luego del crossover de 3,6 meses (95% CI 2,6–4,7). Un año luego del crossover 17,4% seguían el protocolo.

Resultados similares fueron observados en el estudio americano SWOG S0033, lo cual sugiere el empleo de Imatinib a dosis de 800 mgrs día en pacientes seleccionados que han progresado luego

de tratamiento con Imatinib a dosis de 400 mgrs día. Sobre todo en aquellos pacientes que han tenido buena tolerancia a la droga y que no hayan progresado rápidamente (> a 2 meses).

Sunitinib

El rol del Sunitinib en la enfermedad resistente al Imatinib fue demostrado en un estudio randomizado fase III el cual comparó Sunitinib 50 mgrs v/o día por 4 semanas y 2 de descanso vs Placebo en aquellos pacientes con falla al tratamiento con Imatinib, ya sea por progresión de enfermedad o intolerancia al fármaco. Se permitió cross-over. Se obtuvo beneficio estadísticamente significativo en cuanto al tiempo a la progresión tumoral, tasas de respuesta objetiva, SVLP y disminución del riesgo de muerte con un HR de 0,49 (medianas no alcanzadas) a favor del brazo experimental (Demetri et al; Lancet 2006; 368:1329). En la actualización del estudio realizada en 2012 con una mediana de seguimiento de 42 meses, el análisis estadístico mostró curvas de SVG convergentes para ambos brazos como era de esperar por el crossover (mediana 72.7 vs. 64.9 semanas; HR, 0.876; P=0.306). El análisis estimado de la SVG mediana con el diseño RPSFTM (rank preserving structural failure time model) para el placebo fue de 39 semanas.

Según lo expuesto, sugerimos tratamiento con Sunitinib 50 mg vía oral día por 4 semanas – 2 descanso, en casos de intolerancia o progresión a la enfermedad bajo tratamiento con Imatinib.

ENFERMEDAD METASTÁSICA : TERCERA LÍNEA

En cuanto al tratamiento en tercera línea, un estudio fase III GRID (Lancet 2013; 381: 295– 302) randomizó 199 pacientes que habían progresado no tolerado imatinib y sunitinib a recibir Regorafenib 160 mg vía oral día por 3 semanas en un ciclo de 4 semanas vs placebo hasta progresión o intolerancia. La mediana de SVLP fue de 4.8 meses vs 0.9 meses (HR 0.27 95% CI 0.19–0.39; $p<0.0001$). Fue permitido el crossover. No se demostró beneficio en SVG.

SEGUIMIENTO

No existe consenso acerca de la mejor estrategia de seguimiento para estos pacientes. Se recomienda (Blanke et al; Ann Sur 2010; 231:51):

- EF cada 3–6 meses por 5 años, luego anual.
- TC abdomen y pelvis cada 3 meses durante tratamiento adyuvante.
- Luego de completar adyuvancia con Imatinib, TC abdomen y pelvis:
 - cada 3 meses en el 1° y 2° año.
 - luego cada 6 meses hasta los 5 años
 - anual de 5° a 10° año.
- EIII irresecable y IV: EF y TC abd–pel cada 3–6 meses.

INTRODUCCION

Durante mucho tiempo la Carcinomatosis peritoneal (CP) ha sido considerada una situación terminal, tratada con planes de QT con criterio paliativo y asociada a pobres resultados. Desde hace varios años, se viene manejando el concepto de enfermedad loco regional susceptible de tratamientos con criterio curativo.

MANEJO RADICAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

CIRUGÍA DE CITORREDUCCIÓN

Esta estrategia se basa en la cirugía radical de todo el volumen tumoral visible en el peritoneo seguido inmediatamente de QT intraperitoneal, la cual actúa sobre el tumor residual microscópico.

La peritonectomía es la técnica quirúrgica que permite la eliminación del tumor presente en el peritoneo y otras estructuras y/o órganos que estén infiltradas. El pronóstico de los pacientes con CP en quienes se plantea esta modalidad de tratamiento depende el volumen tumoral, medido por el Índice de Carcinomatosis peritoneal (ICP), y de la posibilidad de lograr una cirugía de citorreducción que elimine todo el volumen tumoral macroscópicamente visible.

El ICP clasifica la extensión de la CP, determina las posibilidades de la cirugía radical y ayuda a establecer el pronóstico.

Describe 13 sitios anatómicos, 9 regiones en la cavidad abdominal y 4 en el intestino delgado. Cada región tiene un puntaje de 0–3 en relación al tamaño de la lesión tumoral, el puntaje máximo es 39 ptos.

- 0: ausencia de tumor visible
- 1: tumor $\leq$ 0,5cm
- 2: tumor de 0,5 a 5cm
- 3: tumor $>$ 5cm

El score de citorreducción completa (CC), el método de clasificación más usado.

- CC 0: ausencia de volumen tumoral visible
- CC 1: tumor residual $\leq$ 2,5mm
- CC 2: tumor residual entre 2,5mm – 2,5 cm
- CC 3: tumor residual $>$ 2,5c

El éxito de la cirugía de citorreducción junto con el IPC son los indicadores pronósticos de sobrevida. Las complicaciones más frecuentes de esta técnica son los abscesos abdominales, perforación intestinal, fístulas, íleo prolongado, pancreatitis, neumonía, TEP y TVP.

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

La QT intraperitoneal logra concentraciones 200 a 1000 veces mayores que las alcanzadas por vía sistémica. Varios estudios han establecido que la profundidad que alcanza el agente en el tejido tumoral es de 2–3mm, lo cual explica que la mayor eficacia de esta modalidad terapéutica se observe en los pacientes en los que se alcanza una cirugía óptima ($\leq 2,5$ mm).

Existen diferentes modalidades de tratamiento; EPIC (QT intraperitoneal posoperatoria temprana), HIPEC (QT intraoperatoria hipertérmica) así como diferentes drogas activas: fluoracilo, doxorrubicina, taxanos, mitomicina C. Existen variadas técnicas de administración y equipos para su implementación en los diferentes estudios.

ORIGEN COLORECTAL

Al momento del diagnóstico, 8–15% de CCR se presentan con implantes peritoneales. La recaída peritoneal puede ocurrir en más del 50% de los pacientes luego del tratamiento inicial. Aproximadamente el 25% de los pacientes que presentan una recaída de su CCR, el peritoneo es el único sitio afectado. Tratamientos basados en 5Fu logran tasas de respuestas cercanas al 30%, con SVM de 9–12 meses y SV a 3 años menor al 5%. (Clin Transl Oncol, 2014, 16: 128–140)

En cáncer colorrectal la evidencia con la que disponemos respecto al tratamiento multimodal de la carcinomatosis peritoneal basado en Cirugía de Citorreducción (CRS) + quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) surge de estudios retrospectivos y un estudio Fase III. En 2 estudios retrospectivos multicéntricos, que incluyeron 506 y 523 pacientes, a los cuales se les había realizado cirugía de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria (HIPEC o EPIC), luego de una mediana de seguimiento 53 y 45 meses respectivamente, se obtuvieron tasas de SVG a 1 año de 72 y 81%, a 3 años 39 y 44% y a 5 años de 19 y 15% y tasas de SLP a 1 año de 40 y 47%, a 3 años de 16 y 15% y a 5 años de 10%. (J Clin Oncol, 2004, 22:3284–3292. J Clin Oncol, 2209 28:63–68)

Un estudio randomizados fase III (n: 105), publicado en 2003, que comparó el tratamiento de QT basado en 5 FU– leucovorin vs CCR + HIPEC seguido de QT adyuvante, obtuvo una mediana de SV de 12,6 m vs 22,4 m a favor del brazo con CCR + HIPEC (p 0,032), diferencia que se mantuvo en una actualización del estudio con 8 años de seguimiento. La mortalidad relacionada al tratamiento fue de 8% en el brazo con CCR+ HIPEC. (J Clin Oncol, 2003, 21:3737–2743. Annals of Surgical Oncol, 2008,15:2426–2432)

Creemos que aún existe poca evidencia respecto al manejo radical de la carcinomatosis peritoneal de origen colónico como para hacer recomendaciones y que la mayoría proviene de centros que han

desarrollado esta estrategia. No contamos con estudios randomizados que comparen los planes estándares actuales vs esta estrategia.

Es de fundamental importancia contar con infraestructura adecuada y experiencia en este tipo de procedimientos. Restan por aclarar varias dudas respecto a rol de cada estrategia por separado, hipotermia vs normotermia, drogas a utilizar, dosificación y esquemas.

ORIGEN GASTRICO

La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico son diagnosticados en estadios avanzados y la mitad de estos pacientes desarrollarán una carcinomatosis peritoneal (CP) a pesar de una cirugía radical siendo el peritoneo el único sitio de recidiva en un 10% –34% de los casos. La presencia de células libres en la cavidad peritoneal puede ser detectada en hasta un 24% en el estadio IB y hasta el 40% en los estadios II o III, siendo la siembra peritoneal un rasgo característico en el tipo difuso. (World, J Gastroenterol 2013, 19 (41): 6979–6994, Cir Esp 2003; 74(2):69–76)

La CP es responsable del 60% de las muertes por cáncer gástrico y es considerada como un signo de enfermedad generalizada tratada de forma paliativa con una SV menor a 6 meses.

Actualmente existen pocos estudios que demuestran el beneficio de la quimioterapia intraperitoneal en la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico contando con múltiples estudios retrospectivos.

Un estudio retrospectivo multicéntrico evaluó la toxicidad y los principales factores pronósticos en 159 pacientes que se sometieron entre 1989 – 2007 a CRS + quimioterapia intraperitoneal perioperatoria (PIC): HIPEC (150) o EPIC (12) dentro de los 7 días posteriores a la cirugía con variaciones en la técnica utilizada excluyéndose pacientes con metástasis extra abdominal. Las tasas de SV a 1, 3 y 5 años fue del 43, 18 y 13% y la de SVLE a 1 y 3 años fueron de 31 y 12% respectivamente. Los pacientes con CCR=0 la SV a los 5 años fue del 23% con una SVM de 15 meses. Un 6,5% de los pacientes fallecieron en el acto operatorio, un 27,8 % de los pacientes presentaron complicaciones G 3–4. Los principales factores pronósticos fueron la extensión de la carcinomatosis y el grado de la cirugía citorreductora. (Ann Surg Oncol (2010) 17: 2370–2377)

Un estudio prospectivo, randomizado, fase III evaluó la eficacia y seguridad de la CRS + HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal. Un total de 69 pacientes se randomizaron 1:1 a CRS vs CRS + HIPEC con CDDP + Mitomicina a 43° C antes del cierre de la cavidad abdominal; se excluyeron los pacientes con metástasis hepáticas, pulmonares y ganglionares. El objetivo primario fue la supervivencia global (SVG) y el secundario la seguridad del tratamiento. La cirugía de citorreducción máxima incluyó la resección del tumor primario, estructuras adyacentes, linfadenectomía y peritonectomía. Con un seguimiento mediano de 32 meses, la SVG en el grupo de CRS fue de 6,5 meses (95% IC: 4,8–8,2 meses) vs 11 meses en el grupo de tratamiento combinado (95% IC: 10,0–11,9 meses) (p= 0,046).

Por lo expuesto concluimos que se necesitan estudios aleatorizados, bien diseñados, para demostrar

el beneficio de HIPEC en PC por cáncer gástrico. En la actualidad contamos con pocos estudios, con bajo número de pacientes y resultados en algunos casos contradictorios por lo que solamente deben realizarse en instituciones con experiencia y dentro del contexto de protocolos de investigación bien diseñados.

ORIGEN OVARICO Ver cáncer de ovario.

INTRODUCCION

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico mas frecuente en países desarrollados y el segundo mas frecuente en países en vías de desarrollo.

En Uruguay, según el informe del Registro Nacional del Cáncer Mayo 2021, el cáncer de endometrio ocupa el 8° lugar en incidencia y 9° en mortalidad, con 1178 nuevos casos y 402 muertes el periodo 2013–2017.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La forma de presentación habitual es la metrorragia de la postmenopausia e implica realizar un legrado fraccionado y sistematizado completo o una histeroscopia. En ambos métodos lo fundamental es la obtención de material para el diagnóstico histopatológico.

El mismo método Diagnóstico es válido para estudiar metrorragias de la para menopausia.

En la postmenopausia mediante un control con ecografía trans–vaginal la línea endometrial mayor a 6 mm, obliga a realizar al menos una histeroscopia diagnóstica. De no contar con ella debe realizarse un legrado endometrial.

Desde el año 1988 la estadificación FIGO es quirúrgica, siendo fundamental determinar la citología peritoneal, la invasión miometrial y los sitios de diseminación loco–regional y ganglionar. Si la paciente no está en condiciones de ser intervenida se debe utilizar la estadificación clínica FIGO de 1971 y plantearse tratamiento radioterápico u hormonal.

Para una correcta estadificación, de ser posible, estará presente durante la cirugía un anatómo–patólogo para el estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica. En caso contrario el cirujano procederá a la sección longitudinal del útero observando si existe compromiso cervical y el grado de invasión miometrial.

De acuerdo a FIGO se realizará: Incisión mediana infraumbilical (y de ser necesario supraumbilical), toma de ascitis o lavado peritoneal para estudio citológico y completa exploración de toda la pelvis y el abdomen. El procedimiento será la histerectomía total extrafascial, anexectomía bilateral y en casos especiales: linfadenectomía pelviana y lumboaórtica y omentectomía (Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Int J Gynaecol Obstet. 2000 Aug;70(2):209–62.)

No hay evidencia sólida que demuestre el beneficio de la linfadenectomía sistemática (ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK SO Lancet. 2009;373(9658):125

Otros estudios de estadificación

- Radiografía de tórax
- Hemograma
- Funcional con enzimograma hepático.
- Azoemia, creatininemia.
- Tomografía axial computada o resonancia nuclear magnética de abdomen y pelvis en caso de sospecha de compromiso extrauterino.
- La RNM tiene mayor sensibilidad y especificidad para la valoración de la extensión tumoral en cuanto a compromiso miometrial, cérvix, parametrios y ganglionar por lo cual es el estudio de elección. Si no está disponible, la TAC es una opción razonable. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, et al . Radiology. 2012;262(2):530. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK Radiology. 1999;212(3):711
- PET-SCAN: no tiene mayor sensibilidad ni especificidad que la RNM en la valoración locorregional pero sí en cuanto a la diseminación a distancia. No tiene indicación de rutina estadificadora, solo cuando hay dudas estadificadoras a distancia.

Estadificación: TNM 2018, 8va edición.

Tipos histológicos

- Endometrioide: Adenocarcinoma Adenoacantoma Adenoescamoso
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma papilar seroso
- Adenocarcinoma de células claras
- Carcinoma indiferenciado

Grados de diferenciación

- G 1 Bien diferenciado
- G 2 Moderadamente diferenciado
- G 3 Poco diferenciado/indiferenciado

Factores de riesgo para recidiva

- Del paciente: raza negra, edad mayor de 65 años
- Uterinos: tipo histológico, grado de diferenciación, invasión miometrial y/o linfovascular y la invasión a cuello.

- Extrauterinos: metástasis en los anexos, citología peritoneal maligna, diseminación peritoneal, ganglios metastásicos.

Grupos de riesgo de recaída

Bajo: Tumor confinado al endometrio

Intermedio: Cáncer confinado al útero con invasión microscópica miometrial o cervical.

Estos grupos tienen un mayor riesgo de recurrencia que los pacientes cuyos tumores están confinados al endometrio. Sin embargo, esto excluye a las mujeres con cáncer seroso o de células claras, que se consideran de alto riesgo, independientemente del estadio.

Los grupos de riesgo intermedio se subdividen en riesgo intermedio alto y bajo en función de los siguientes criterios:

- El Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) define el riesgo intermedio alto en función de la edad y de cualquiera de los tres factores patológicos: invasión miometrial profunda, grado histológico 2 o 3, o la presencia de invasión linfovascular. Las mujeres tienen una enfermedad de alto riesgo intermedio si son: ≥ 70 años con un factor de riesgo, edad de 50 a 69 años con dos factores de riesgo, o edad ≤ 49 años con los tres factores de riesgo (Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL. Gynecol Oncol. 2004 Mar; 92(3):744–51.)
- Por el contrario, los ensayos de radioterapia adyuvante en el cáncer de endometrio (PORTEC) definen el grupo de alto riesgo intermedio con dos de los tres factores clínico-patológicos presentes: edad > 60 años, invasión miometrial profunda y grado histológico 3. (Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lancet. 2000 Apr 22;355(9213):1404–11.

Alto: Estadios III o IV. Tipo histológico papilar o a células claras independientemente del estadio.

Clasificación histológica:

Si bien el subtipo histológico no predice la respuesta a la quimioterapia, proporciona información pronóstica, ya que las histologías de células serosas y claras se asocian con una menor SVG.

- 1) Carcinoma endometriode tipo I (70–80%):
 - Asociado a obesidad o hiperestrogenismo.
 - Pre y peri menopaúsica
 - Precedida de hiperplasia endometrial
 - Bien diferenciado (G1 /G2)
 - Subtipos histológicos: endometriode, mucinoso
 - Mejor pronóstico

2) Carcinoma no endometriode tipo II (20–30%):

- Más frecuente en la postmenopausia
- Asociado a atrofia endometrial
- Precedida de hiperplasia endometrial atípica
- Pobrementemente diferenciado (G3)
- Subtipos histológicos: seroso, células claras, carcinosarcoma, neuroendocrino
- Peor pronóstico

Considerar en tumores metastásicos la determinación:

- RE y RP particularmente en los tumores endometrioides.
- HER2 en tumores serosos.
- Inestabilidad de microsatélites o déficit en el sistema de mismatch repair(MSI-h)

TRATAMIENTO

Estadio I

Cirugía: Toma de ascitis o de lavado peritoneal para citología. Exploración minuciosa de toda la pelvis y abdomen. Histerectomía total extrafascial y anexectomía bilateral.

Diagnóstico intraoperatorio de invasión miometrial, de preferencia con patólogo en sala de operaciones.

Opciones

- Si se trata de un tumor G 1 sin invasión miometrial o con invasión de la mitad interna puede no realizarse la linfadenectomía (en este caso el riesgo de metástasis ganglionares es menor al 5 %).
- Si se trata de un tumor G 2 con invasión menor a la mitad del miometrio, o un tumor G 3 o cualquier tumor con invasión más allá de la mitad del miometrio, se justifica la realización de la linfadenectomía. La evidencia actual justifica la linfadenectomía en función de que si no existe enfermedad extrauterina se podría evitar la adyuvancia con radioterapia. Inclusive la linfadenectomía tendría potencial valor terapéutico al evitar la progresión retroperitoneal de la enfermedad.

Tratamiento adyuvante

La radioterapia no ha mejorado la sobrevida global, pero si ha logrado una disminución de la recidiva local pelviana. Se acepta que las pacientes en estadio I (limitadas al cuerpo uterino) no deben recibir radioterapia complementaria a excepción de los G 2–3 o cuando existe un compromiso igual o mayor al 50% del miometrio. La radioterapia también es un tratamiento útil en la recidiva pelviana

La indicación del tratamiento radiante es generalmente, postoperatoria aunque puede ser el tratamiento de elección en aquellas pacientes que son inoperables por causas medicas, técnicas, o negativa del paciente.

En aquellas pacientes con invasión de más de la mitad del miometrio, o cuando es un adenocarcinoma grado 2–3, o hay invasión linfovascular, se plantea tratamiento adyuvante con radioterapia externa y sobreimpresión a nivel de cúpula vaginal.

Sin indicación de tratamiento adyuvante en los pacientes de riesgo bajo o intermedio bajo de recidiva (Iman F. et al Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst., Vol. 19, No. 2, June: 163–169, 2007 Concurrent Cisplatin/Radiation Followed by Adjuvant Cisplatin/Paclitaxel in Treatment of Patients with Stage IB Grade 3, IC and IIA Endometrial Carcinoma).

En los EI de riesgo intermedio alto y alto tienen indicación de adyuvancia con RT, pudiendo considerarse también la QT.

Radioterapia externa

Para la realización de los tratamientos de radioterapia externa se recomienda el empleo de equipo de megavoltaje (igual o mayor de 1.25 Mev), en especial Acelerador Lineal.

De contar con energías mayores (de 6 MeV se podrá optar por ellas.)

Si se dispone de energías altas por encima de 15Mev se podrá optar por técnica de dos campos anteroposteriores.

Si se opta por energía de menos de 15 Mev se podrán realizar campos anteroposteriores si el diámetro del paciente lo permite o se realizara la técnica de la caja, o sea 4 campos, uno anterior y otro posterior y dos laterales

La técnica a realizar siempre debe ser iso céntrica, salvo que el equipo de tratamiento no lo permita, movilizand o el equipo manteniendo fijo el iso centro del paciente.

Se debe asegurar la reproducibilidad del tratamiento, asegurando la realización del mismo para dar fiel cumplimiento a lo que surge del sistema de planeamiento.

Se recomienda, que las pacientes deben ser localizadas previamente a través de un sistema de simulación virtual tomográficos.

En el caso de no contar con un sistema de simulación virtual, se debe realizar a través de un sistema co-planar.

Deben realizarse todas las radiografías de verificación necesarias, en general 4 , si no se usara técnica iso céntrica y de 2 radiografías de control si se usa esta técnica.

Luego de realizar la localización, realizar el marcado y luego la verificación de cada campo en el equipo de terapia, manteniendo el mismo criterio de la inmovilidad del paciente durante todo el tratamiento y rotando el equipo de acuerdo a lo planificado.

Se entregan 1.8 a 2 Gy día y se completaran entre 45 y 50.4 Gy a nivel de pelvis.

No se consideran otras formas de fraccionamiento por considerarlas experimentales.

En aquellas pacientes en que el tratamiento radiante es exclusivo, y hay extensión del tumor más allá de útero, se puede hacer una sobreimpresión sobre la zona pélvica de 10 a 15 Gy al centro del campo previamente diseñado de acuerdo a la planificación y el criterio de tratamiento.

Los límites de los campos anterior y posterior son los siguientes:

- Límite inferior. Si no hay invasión de la vagina (estadio I y II) el límite se coloca a nivel del borde inferior de los agujeros obturadores. En caso de invasión vaginal se colocará 2 cm por debajo del borde inferior del tumor. Recordemos que los tumores que comprometen el cuello uterino se comportaran como aquellos originados en este órgano.
- Límite superior: Estará a nivel de L4–L5, para cubrir las cadenas ilíacas comunes.
- Límites laterales: Estarán 2 cm por fuera del estrecho superior de la pelvis, o pasarán por la mitad de la cabeza del fémur. Los límites de los campos laterales: Los límites superior e inferior son los mismos que los de los campos posterior y anterior. Límite anterior: A nivel del borde posterior de la sínfisis púbica. Límite posterior: Pasará por la unión de S2 –S3.

Braquiterapia

Se puede emplear braquiterapia de baja tasa de dosis con Cesio 137 que es el gold estándar en el mundo o de alta tasa de dosis.

La braquiterapia de media tasa de dosis se considera como tratamiento no estándar y/o experimental.

Si se introdujera la alta tasa de Dosis se adoptarían las técnicas y protocolos recomendados por la Asociación de Físicos Norteamericana, ASTRO, y ESTRO.

El implante se realiza, en general, en el block quirúrgico, y se utiliza anestesia local o general dependiendo de la colaboración de la paciente.

Para la colocación exclusiva de colpostatos o cilindros vaginales, puede realizarse in anestesia en casos seleccionados.

Se coloca un par de colpostatos vaginales del diámetro adecuado a cada paciente.

Habitualmente se incluye la mitad superior de la vagina salvo en aquellos casos de compromiso vaginal donde se irradia hasta el introito.

La dosis a entregar a la mucosa vaginal seguirá las recomendaciones de la ABS y de la FIGO

En los casos en que el tratamiento es un tratamiento radiante exclusivo, y la paciente no fue histerectomizada, se hará braquiterapia intracavitaria útero vaginal. En esta situación se debe colocar

tándems intrauterinos y se debe entregar una dosis que sigue las recomendaciones las mismas recomendaciones.

Estadio II

Debe valorarse correctamente el riesgo quirúrgico por patologías asociadas y/o edad

Según dicha valoración se puede plantear tratar como un tumor de cuello uterino, realizándose operación de Wertheim–Meigs: histerectomía radical (Piver 2 o 3), colpectomía de tercio superior, parametrectomía y linfadenectomía.

En esta etapa siempre se recomienda tratamiento radiante postoperatorio con radioterapia externa y braquiterapia. Puede plantearse tratamiento radiante preoperatorio, (braquiterapia y radioterapia externa) seguida de la histerectomía.

En estudios fase III no se demostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SG y SLE cuando se comparó la QT vs RT (Iman F. et al Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst., Vol. 19, No. 2, June: 163–169, 2007 Concurrent Cisplatin/Radiation Followed by Adjuvant Cisplatin/Paclitaxel in Treatment of Patients with Stage IB Grade 3, IC and IIA Endometrial Carcinoma).

Estadio III

Cirugía:

Tratamiento convencional del cáncer de endometrio (muestra de ascitis o de lavado peritoneal, histerectomía total extra fascial y anexectomía bilateral) sumando el concepto de cito–reducción: agregar omentectomía, biopsia peritoneal y linfadenectomía.

Tratamiento adyuvante:

Los pacientes con cáncer de endometrio estadio III son un grupo heterogéneo donde no existen datos de alta calidad para guiar las recomendaciones.

En un estudio fase III se demostró la superioridad de la QT vs. la RT en cuanto a la SVG (55 vs 42 meses $p=0.004$) y la SLE (66 vs 88 meses) con una diferencia estadísticamente significativa (Marcus E. 2006 Randomized Phase III Trial of Whole–Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma. J Clin Oncol 2006 24(1))

El beneficio de la QT adyuvante vs. la RT para mujeres con cáncer de endometrio en el estadio III se apoya también en un metaanálisis de 2013 (actualizado en 2014) que incluyó 1269 mujeres en 4 estudios randomizados controlados. El objetivo fue evaluar el beneficio de la QT vs la RT en pacientes con cáncer de endometrio estadio III/IV. Para la SVG y SLP se tomaron datos de dos estudios, GOG 122 y Maggi 2006 (Bruner DW, et al. Quality of Life Research 2007;16 (1):89–100.) (Maggi R., ET AL. British Journal of Cancer 2006;95 (3):266–71). En comparación con la RT, la administración de quimioterapia basada en platino dio como resultado: mejora significativa en SG (HR 0,75, IC del 95%: 0,57–0,99) y mejora significativa de la SLP (HR 0.74, IC del 95%: 0.59–0.92). Los autores concluyeron que QT incrementa la SV después

de la cirugía en aprox 25 % en relación a la RT en estadios III y IV con limitada evidencia que esto es asocie con más efectos adversos. (Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A Cochrane Database Syst Rev. 2014).

En cuanto al plan de tratamiento de quimioterapia, el plan cisplatino/ adriamicina es el que ha sido utilizado en la mayoría de los estudios. Según datos de estudios retrospectivos y de fase II con bajo numero de pacientes el uso de carboplatino – paclitaxel presenta un mejor perfil de toxicidad, por lo que varias guías internacionales recomiendan su uso.

Tanto el tratamiento adyuvante con QT o RT otorgan beneficio en SLE y SG, sin embargo se asocian con un patrón de recaída diferente de donde surge la interrogante de si la combinación de ambos tratamientos podría introducir algún beneficio. En este contexto se desarrollaron los estudios: GOG 0258 y PORTEC-3.

Recientemente fueron publicados los resultados del estudio fase III GOG 0258 que comparó el tratamiento adyuvante con QT/RT vs. QT, con resultados negativos. El objetivo principal fue determinar si el tratamiento con QT/RT se asociaba a mayor SLE que la QT exclusiva. Se incluyeron 707 pacientes portadoras de carcinoma de cualquier subtipo histológico EIII o IVA, o carcinomas a células claras o seroso EI o II. Las pacientes fueron randomizadas 1:1 de la siguiente forma: 1 grupo recibió QT/RT seguido de 4 ciclos de carboplatino paclitaxel cada 21 días asociando G-CSF, y el otro QT exclusiva en base a carboplatino paclitaxel cada 21 días por 6 ciclos. La SLE a 60 meses fue similar en ambos brazos: 59% en grupo QT/RT vs. 58% en el grupo QT (HR 0.90 IC 90 0.74–1.10 $p=0.20$), no evidenciándose beneficio en ningún subgrupo. Los datos de SG aún están inmaduros. Si bien la toxicidad tardía fue superior con el tratamiento combinado la calidad de vida fue similar en ambos grupos. (N Engl J Med 2019; 380:2317–2326)

El estudio PORTEC-3, es un estudio fase III que incluyó pacientes con tumores de endometrio resecaados de alto riesgo, excluyendo las histologías sarcomatoides. Este estudio randomizó 1:1 a las pacientes a realizar QT/RT en base a CDDP la semana 1 y 4 de la RT, seguido de carboplatino paclitaxel por 4 ciclos vs. RT. En el primer análisis publicado en el año 2018 la SG no evidenció diferencia estadísticamente significativa (Lancet Oncol. 2018 Mar;19(3):295–309). Sin embargo, con un seguimiento de 72 meses la SG a 5 años fue de 81.4% con QT/RT y 76.1% con RT (HR 0.70 IC 95% 0.51–0.97), con un beneficio absoluto de 5%, diferencia estadísticamente significativa. El análisis de subgrupo no pre-planificado demostró que el beneficio se observa en pacientes con tumores EIII (SG a 5 años de 78.5% en el grupo de la combinación vs. 68.5% con RT (HR 0.63 IC 95% 0.41–0.99). En cuanto a la histología, los tumores serosos fueron los que tuvieron una mejor respuesta al régimen de QT/RT (SG 71.4% vs. 52.8% [HR 0.48 IC 95% 0.24–0.96]. Se reportaron EA $\geq$ G3 durante el tratamiento en el 12% de las pacientes del grupo RT vs. 60% de las que recibieron la combinación, siendo el 45% de origen hematológico, empero la toxicidad a los 5 años fue similar en ambos brazos. Las recurrencias fueron mayormente a distancia siendo de 29.4% vs. 22.1% para las pacientes con RT y RT/QT respectivamente (Lancet Oncol. 2019 Sep;20(9):1273–1285).

Considerando los resultados de los estudios PORTEC-3 y GOG 0258, pensamos que el agregado de RT a la QT puede ser una opción a considerar en pacientes con carcinoma de endometrio EIII, IVA resecaado completamente, y/o seroso (pacientes que lograron un mayor beneficio con la combinación en el estudio PORTEC-3), así como para pacientes que presenten otros factores de riesgo de recaída tales como compromiso linfático extenso y/o invasión profunda. Sin embargo al momento de su

indicación no debemos olvidar que este beneficio se evidenció en un análisis exploratorio no pre planificado de un único estudio y debemos considerar la mayor toxicidad aguda que presenta el tratamiento combinado.

En casos seleccionados la RT exclusiva es una opción válida. En los casos inoperables o irresecables la RT cobra importancia paliativa.

Estadio IV

Puede plantearse la cirugía paliativa o iniciar de entrada radioterapia y/o quimioterapia. La elección del tratamiento sistémico dependerá del performance-status y la extensión lesional.

El tratamiento es con criterio paliativo, el cual dependerá de la diseminación. El empleo de radioterapia, cirugía, quimioterapia y hormonoterapia dependen del tipo de diseminación y del trabajo conjunto en la modalidad de comité de tumores del equipo medico tratante. Las drogas citostático son la adriamicina, el cisplatino, el carboplatino y los taxanos entre otras y sus tasas de respuestas como mono drogas se encuentran en el entorno del 26 al 36%.

Los esquemas de poliquimioterapia más usados son:

- adriamicina 60 mg/m² + cisplatino 50–60 mg/m² cada 21 días
- carboplatino AUC 5–7 + paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días

En ambos casos con respuestas que oscilan entre 40 y 60 %.

En las pacientes de edad avanzada o en aquellas que han recibido quimioterapia se puede considerar el tratamiento hormonal con progesterona (60–320 mg/día).

Estudios fase III demostraron beneficios en la comparación del doblete AP vs el triplete TAP (Gini F. et al. Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma. J Clin Oncol 2004, 22(11). El triplete demostró aumentar la SG (15.3 vs 12.3 meses p=0.034) la SLP (8.3 vs 5.3 meses p<0.001) y la TRO (57 vs 37% p<0.001).

Paclitaxel fue el único citostático que demostró tasas de respuestas mayores del 20% en pacientes previamente tratados con QT. La hematotoxicidad y la cardiotoxicidad no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. La neurotoxicidad G 2 y 3 fue una limitante importante del tratamiento ya que el triplete presentó esta toxicidad en el 40% vs el 5%.

Dados los efectos tóxicos y la eficacia limitada de estos regímenes, se evaluaron otras opciones de tratamiento; en este contexto se llevo a cabo el estudio GOG-0209, estudio de no inferioridad que comparó la combinación de paclitaxel, doxorubicina y cisplatino (TAP) con G-CSF vs. carboplatino y paclitaxel. En el mismo se randomizaron 1:1 a 1381 pacientes portadoras de carcinoma endometrial recurrente E III y IV, sin QT previa y con pocas chances de curación con cirugía y/o RT. Los resultados evidenciaron una mediana de SG de 37 vs. 41 meses (HR 1.0 IC 90% 0.9–1.1) y una mediana de SLE de 13 vs. 14 meses (HR 1.0 IC 90% 0.9–1.1) para TC y TAP respectivamente. Estos resultados se evidenciaron en todos los subgrupos. El régimen TC fue mejor tolerado, siendo los efectos adversos G_≥3 más frecuentes con TAP vs. TC: neutropenia (52 vs. 80%), plaquetopenia (23 vs. 12%), vómitos (7 vs. 4%) y diarrea (6 vs. 2%). El régimen TC se asoció con mayor neutropenia severa (no recibió G-

CSF profiláctico), alteración de la función hepática y mialgias ($p < 0.05$), mientras que el régimen TAP se asoció con mayor efectos adversos gastrointestinales, astenia, ototoxicidad, disfunción del VI, anorexia, anemia y plaquetopenia ($p < 0.05$). Los resultados en QoL favorecen al régimen TC (J Clin Oncol. 2020 Nov 20;38(33):3841–3850).

Por lo mencionado previamente planteamos que el régimen TC es una opción válida en primera línea, para pacientes con cáncer de endometrio E III y IV.

Tratamiento de segunda línea

En el congreso anual de la SGO 2021, se presentaron los resultados del estudio KEYNOTE 775, que evaluó el uso de pembrolizumab + Lenvatinib vs. QT (adriamicina 60 mg/m² cada 3 semanas o paclitaxel 80 mg/m² semanal) en pacientes con tumores de endometrio avanzado, metastásico o recurrente, que habían recibido al menos una línea de QT en base a platinos. La mediana de SLP para los pacientes con pMMR fue de 6,6 vs. 3,8 m (HR 0.60 IC 95% 0.50–0.72) y para el total de la población fue de 7.2 vs. 3.8 (HR 0.56 IC 95% 0.47–0.66) a favor de la combinación. En el análisis por subgrupo los únicos que no se beneficiaron fueron los pacientes que habían recibido más de tres líneas previas de tratamiento. Con un seguimiento de 11.4 meses la SG para los pacientes con pMMR fue de 17.4 vs. 12 m (HR 0.68 IC 95% 0.56–0.84) y para la población general fue de 18,3 vs. 11.4 m (HR 0.72 IC 95% 0.51–0.75) a favor de la combinación. En el análisis por subgrupo los pacientes que no parecen beneficiarse son aquellos con dos o más líneas de tratamiento previo. Las TRO fueron de 30.3% vs. 15.1% en la población con pMMR y de 31.9% vs. 14.7% en la población total. Los efectos adversos $\geq$ G3 fueron más frecuentes en el grupo de la combinación en especial: HTA, pérdida de peso, diarrea y proteinuria; mientras que en el grupo de QT los más frecuentes fueron la anemia y la neutropenia. Se aguarda un mayor seguimiento de este estudio, así como su publicación en texto completo para definir con mayor exactitud los riesgos y beneficios de este tratamiento (Makker V, Colombo N, Herraes AC, Santin AD, et al SOGynecol Oncol. 2021#11512).

Hormonoterapia

Para pacientes con CE RRHH positivos el tratamiento con HT es una opción en 1 y 2 línea, en especial para aquellas pacientes no candidatas a tratamientos con mayor toxicidad, asintomáticas, con ILE prolongado y enfermedad indolente (por ej. metástasis pulmonares). La probabilidad de respuesta se correlaciona con el nivel de positividad de los RRHH y ronda entre el 15–30%, siendo los tumores de bajo grado los más respondedores. Si bien la mayoría de las respuestas son parciales y de corta duración, algunas pacientes pueden presentar respuestas duraderas de 2 o más años. La mayor TRO se asocia a una mayor sobrevida. Se recomienda su uso hasta progresión o intolerancia. Exceptuando los inhibidores de la aromatasas que producen TRO más bajas (9%), ningún fármaco, dosis o esquema demostró ser superior por lo que cualquiera de las siguientes estrategias se consideran opciones válidas (Int J Gynecol Cancer. 2007 Sep–Oct;17(5):964–78; Eur J Cancer. 2005 Mar;41(5):673–5; Semin Oncol. 1994 Feb;21(1):100–6; Gynecol Oncol. 2000 Aug;78(2):212–6; Int J Gynecol Cancer. 2004 Jul–Aug;14(4):650–8)

Tratamiento con medroxiprogesterona (MPA 200 mg día) o megestrol (MA 160 mg día): Logra TRO que varían entre el 15 y el 20% con una mediana de SVLP que oscila entre 3.2 y 2.5 meses y una mediana de SVG que ronda entre los 11.1 y 7 meses según los diferentes estudios. Se recomiendan dosis bajas ya que dosis mayores no se asociaron a mayor TRO ni SVG, debido a que no se evidenció un efecto dosis respuesta (J Clin Oncol. 1999 Jun;17(6):1736–44; J Clin Oncol. 1996 Feb;14(2):357–61)

Tratamiento con tamoxifeno: Logra TRO de entre 10–20% en las pacientes que no responden a progestágenos, con una mediana de SVLP de 1.9 meses y una mediana de SVG de 8.8 meses. La dosis recomendada es 20 mg cada 12 hs (J Clin Oncol. 2001 Jan 15;19(2):364–7)

Tratamiento alternado megestrol/tamoxifeno (megestrol 160 mg al día por 3 semanas alternando con tamoxifeno 40 mg al día durante tres semanas) **o medroxiprogesterona/tamoxifeno** (tamoxifeno 40 mg al día y en semanas alternas también recibieron MPA 200 mg v/o al día): Logro TRO de entre 27–33%, con una mediana de SVLP que oscila entre 2.7 y 3 meses y una mediana de SVG que ronda entre los 14 y 13 meses según los diferentes estudios. Un hecho a destacar es que la TRO en pacientes con tumores grado 3 fue del 22%, lo que podría ser explicada en parte por la inducción del tamoxifeno de los receptores de progesterona (Gynecol Oncol. 2004 Jan;92(1):10–4; Gynecol Oncol. 2004 Jan;92(1):4–9)

Carcinoma seroso papilar y células claras

Tratar como Cáncer de ovario: Operación de Taylor agregando linfadenectomía y biopsias peritoneales.

SEGUIMIENTO

El valor del seguimiento es detectar precozmente las recidivas pelvianas, sobre todo aquellas que ocurren en pacientes no tratadas con radioterapia adyuvante.

Los controles serán cada 3–6 meses por 2 años y luego cada 6–12 meses y consistirán en examen clínico, colpocitología oncológica y colposcopia. Rx de tórax y tomografía computarizada de abdomen y pelvis anual.

1. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Diagnóstico

Examen clínico y ginecológico.

Biopsia:

Citología cervical.

Colposcopia: PAP anormal sin clínica.

- a. en área anormal de la colposcopia;
- b. en la lesión;
- c. en la periferia de la lesión;
- d. en los 4 cuadrantes del cuello.

Legrado de endocérnix y de endometrio (cuando corresponda)

Conización quirúrgica:

- a. cuando no se vea la lesión y se plantea lesión de endocervix;
- b. cuando no se ve toda la lesión en la colposcopia;
- c. cuando se diagnosticó carcinoma microinvasor en la biopsia: para valorar profundidad de la lesión.
- d. cuando hay discrepancia entre el aspecto citológico e histológico de la lesión;
- e. colposcopia inadecuada.

Rutinas hematológicas: Hemograma, azoemia, creatininemia, funcional y enzimograma hepático, ionograma.

Endoscopia: histeroscopia, cistoscopia, videocolonoscopia para descartar invasión vesical y rectal; según estadio clínico o hallazgos imagenológicos (eventuales).

Estudios radiológicos:

Rx de tórax; TAC de abdomen y pelvis, pielografía intravenosa, resonancia magnética, PET-TC.

En entornos con recursos limitados, es posible que solo sea factible realizar el examen físico, la biopsia, una endoscopia y/o estudios de imágenes limitados, siendo esta una opción adecuada para valorar la extensión lesional.

Si hay recursos disponibles, se pueden realizar exámenes de imagen más avanzados y, si los hallazgos sugieren metástasis en los ganglios linfáticos, se puede realizar biopsia de estos. La correlación entre la estadificación clínica y los hallazgos quirúrgicos patológicos alcanzó 90 % o más solo para el estadio IA1 y los estadios IIIB y IVA

Para otros estadios, la correlación entre los estadios clínico y quirúrgico osciló entre 66 y 83%. Por

estas razones, la evaluación radiológica y patológica ahora son modalidades permitidas (pero no requeridas) para asignar el estadio.

RNM: La RNM de abdomen y pelvis es una excelente modalidad para describir el cáncer invasor del cuello uterino: puede proporcionar una medición objetiva del tamaño tumoral y presenta un alto valor para determinar extensión en la vagina, extensión parametrial y extensión al istmo, esto último de importancia para la planificación de la braquiterapia. Para las pacientes que son candidatas a tratamientos quirúrgicos en función de la estadificación clínica, algunos datos sugieren que el tamaño del tumor se puede determinar con mayor precisión con la RNM que mediante el examen clínico, por lo que de estar disponible es un estudio a considerar. (J Clin Oncol. 2006;24(36):5687).

Con respecto a la estadificación ganglionar, la RNM presenta un bajo rendimiento, con sensibilidad entre 38 y 89 % y especificidad de 78 y 99% para el diagnóstico de metástasis ganglionares.

La presencia de compromiso de los ganglios linfáticos se asocia con un peor pronóstico e influye en las decisiones sobre el campo de la RT, por lo que ha cobrado gran importancia en la última estadificación de la FIGO.

El PET-TC es el estudio imagenológico de elección ante la sospecha de compromiso ganglionar. Con respecto al rol del PET-CT, En estadios precoces no ha demostrado beneficio significativo. presentando utilidad también para planificación de RT. (Anticancer Research 2014; 34:585–592). En el diagnóstico del tumor primario el PET-TC es inferior a la TC o RM. (Cancer 2006; 106: 914 – 922). La estadificación quirúrgica sigue siendo importante en pacientes con PET negativo candidatos a QT/RT o exenteración pélvica. (Ann Surg Oncol. 2011 Aug 18(8):2302–9).

Faltan estudios para recomendar su utilización sistemática.

La superioridad del PET-TC con respecto a otras modalidades de imagen se ilustró en un metaanálisis de 72 estudios que incluyeron a 5042 mujeres con CCU, en el cual se vio que la sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos del PET-TC fue de 75% y 98%, siendo para la RNM de 56 y 93% y para la TC de 58 y 92% respectivamente. Por lo tanto, de no estar disponible el PET-TC, la tomografía es el estudio de elección para la evaluación de un probable compromiso ganglionar (CMAJ. 2008;178(7):855).

ESTADIFICACIÓN

En 2018, el Comité de Oncología Ginecológica de la FIGO actualizó la clasificación clínica. Los principales cambios incorporados fueron: uso de cualquier técnica de imagen y/o hallazgos patológicos para determinar el estadio; en la E IA el ancho de la lesión ya no se tiene en cuenta; el E IB ahora incluye tres subgrupos a medida que el tamaño del tumor aumenta 2 cm: E IB1 (≤ 2 cm), E IB2 (>2 y ≤ 4 cm).

El cambio más relevante fue la introducción del compromiso ganglionar, de hecho, el compromiso ganglionar (a través de la evaluación histológica o radiológica) se designó específicamente como E IIIC (compromiso ganglionar pélvico E IIIC1 y compromiso ganglionar paraaórtico E IIIC2).

En la tabla se resumen los cambios y se compara con la previa del 2009.

ESTADIO	ESTADIO FIGO 2009	ESTADIO FIGO 2018
I	Carcinoma limitado estrictamente al cuello uterino (debe descartarse extensión al cuerpo uterino)	El carcinoma está estrictamente confinado al cuello uterino (debe descartarse la extensión al cuerpo uterino)
IA	Cáncer invasivo identificado sólo microscópicamente. La invasión se limita a la invasión del estroma medida con una profundidad máxima de 5 mm y no más de 7 mm de ancho	Carcinoma invasivo que solo puede diagnosticarse mediante microscopía, con una profundidad máxima de invasión <5 mm
IA1	Invasión medida del estroma ≤ 3 mm de profundidad y ≤ 7 mm de ancho	Invasión estromal medida ≤ 3 mm de profundidad
IA2	Invasión medida del estroma > 3 mm y ≤ 5 mm de profundidad y ≤ 7 mm de ancho	Invasión estromal medida > 3 mm y ≤ 5 mm de profundidad
IB	Lesiones clínicas confinadas al cuello uterino o lesiones preclínicas mayores que el estadio IA	Carcinoma invasivo con invasión más profunda medida > 5 mm (mayor que en estadio IA), lesión limitada al cuello uterino
IB1	Tumor ≤ 4 cm	Carcinoma invasivo > 5 mm de profundidad de la invasión del estroma y ≤ 2 cm en su mayor dimensión
IB2	Tumor > 4 cm	Carcinoma invasivo > 2 cm y ≤ 4 cm en su mayor dimensión
IB3	–	Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión
II	El carcinoma invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.	Sin cambios
IIA	Afectación de hasta los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrial	Sin cambios
IIA1	Tumor ≤ 4 cm	Sin cambios

IIA2	Tumor >4cm	Sin cambios
IIB	Con compromiso tumoral parametrial pero no hasta la pared pélvica	Sin cambios
III	El carcinoma se ha extendido a la pared pélvica lateral e involucra el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis y/o causa alteración de la función renal	El carcinoma afecta el tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal y/o afecta los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos
IIIA	El carcinoma involucra el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.	Sin cambios
IIIB	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional (a menos que se sepa que se debe a otra causa)	Sin cambios
IIIC	–	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos (incluidas las micrometástasis), independientemente del tamaño y la extensión del tumor
IIIC1	–	Solo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos
IIIC2	–	Metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos
IV	El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado clínicamente la mucosa de la vejiga y/o el recto (por biopsia). (El edema ampolloso no se considera estadio IV)	Sin cambios
IVA	Metástasis en órganos pélvicos adyacentes	Sin cambios
IVB	Metástasis en órganos distantes	Sin cambios

- **Factores pronósticos desfavorables**

Estadio

Tamaño tumoral

Ganglios linfáticos positivos (pélvicos y para aórticos)

Adenocarcinomas

Para los E I B y IIa: (además de la comprobación de ganglios metastásicos)

- Tumores mayores a 4 cm. de diámetro.
- Cáncer pobremente diferenciado
- Invasión de los espacios linfáticos y vasculares.
- Tumor con infiltración profunda.

TRATAMIENTO

Debe ser realizado por un equipo multidisciplinario especializado en el tratamiento de esta patología. En el planteo terapéutico se tendrá en cuenta el estadio clínico, patologías asociadas que contraindiquen tratamientos y las disponibilidades terapéuticas (discutible). En pacientes en edad reproductiva y con estadios tempranos al momento de seleccionar la mejor estrategia terapéutica se debe considerar el deseo de preservar la fertilidad de la paciente.

Carcinoma in situ – CIN 3 (displasia severa – ca. in situ)

Conización del cérvix para diagnóstico. Puede ser:

- quirúrgica
- LEEP
- si la lesión se ve en su totalidad, si no se introduce en canal o no hay sospecha de invasión.

Debe ser suficiente en extensión (bordes negativos y por lesión)

Como tratamiento complementario la histerectomía se efectúa eventualmente en mujeres mayores, si no se desean más hijos. También en los casos en que exista otra afección ginecológica concomitante que requiera la extirpación del útero

Si la paciente no puede ser intervenida se realizará RT intracavitaria.

Estadio IA

En el Estadio IA se recomienda en primer lugar la cirugía. La RT es la segunda opción.

El tratamiento inicial es la conización quirúrgica para evaluación de la invasión estromal. 299

-- E IA1

a) en mujeres sanas que no desean nuevos embarazos:

- Histerectomía abdominal o por vía vaginal con manguito vaginal o Wertheim simple, siendo las indicaciones variables según el caso.

b) en mujeres que no tengan hijos

- Conización y seguimiento estricto si los bordes del cono están libres de tumor con el consentimiento de la paciente.

En aquellos casos en los que hay invasión de los espacios vasculares, deben ser tratados como un estadio IA2.

-- E IA2

- Histerectomía radical abdominal con extirpación de sector superior de vagina, parametrios y ganglios pelvianos, con o sin extirpación de ovarios según edad y estado hormonal de la paciente.
- Histerectomía radical por vía vaginal con linfadenectomía laparoscópica.

La biopsia de ganglio centinela (BGC) está en evaluación, estando aprobada por algunas guías internacionales (ej. NCCN) para cirujanos con experiencia. La técnica habitual incluye el uso de tinte azul con o sin tecnecio 99, pero se puede usar verde de indocianina si se dispone de una cámara de infrarrojo cercana para la detección (Ann Surg Oncol. 2021;28(6):3266. Epub 2020 Oct 23).

Cuatro criterios son ampliamente aceptados como necesarios para determinar qué pacientes podrían ser candidatas a BGC:

- Tumores <4 cm.
- Sin sospecha de compromiso ganglionar en la imagenología.
- Detección de ganglio linfático centinela bilateral en el proceso técnico.
- Revisión anatomopatológica exhaustiva, incluidos cortes y tinciones adicionales.

En un metaanálisis que incluyó 3900 pacientes de 44 estudios, la sensibilidad de la BGC para identificar metástasis ganglionares fue del 81%. Sin embargo, esta aumentó al 99 % (IC del 95 %, 98 a 100 %) con un valor predictivo negativo de 97 a 100 % cuando el análisis incluyó solo a pacientes con tumores <4 cm de tamaño, imágenes preoperatorias negativas y en quienes los GC bilaterales fueron detectados intraoperatoriamente con estudio de AP exhaustivo (Gynecol Oncol. 2017;145(1):96. Epub 2017 Feb 8).

De todas maneras, los estudios randomizados aún están inmaduros, por lo que aguardamos a los mismos para recomendar el uso formal de la BGC, sobre todo en estadios de más riesgo.

Remarcamos la importancia de que, en caso de emplearse, sea practicada en centros con experiencia, tanto del equipo quirúrgico, como de medicina nuclear y anatomía patológica.

Estadio IB – IIA

300

- a) Cirugía exclusiva: histerectomía radical con extirpación o conservación de los ovarios, extirpación de sector superior de vagina, parametrios y ganglios pelvianos.

- b) RT exclusiva. La RT externa es fundamental para el tratamiento de las pacientes con CCU estadio IB2 a IIIB. También es fundamental en aquellas pacientes con una enfermedad más precoz, pero que no pueden ser tratadas con cirugía; aunque en estas pacientes lo más importante es el tratamiento de braquiterapia. (Las características de la RT se exponen en el tratamiento del CCU estadio IIB y III)
- c) IB2 bulky: se recomienda RT y CDDP (CDDP) semanal.

En casos seleccionados puede plantearse la cirugía radical.

Tanto en el estadio IB como en el IIA tratados quirúrgicamente, en caso de presentar cualquiera de los factores de riesgo siguientes: márgenes positivos, ganglios positivos, parametrios positivos, tumor mayor a 4 cm, invasión miocervical, invasión linfovascular, se agregará tratamiento adyuvante con RT $\pm$ QT con CDDP semanal a dosis habituales.

ADYUVANCIA

En estadios IB–IIA, la indicación de tratamiento adyuvante luego de la cirugía dependerá de la presencia o no de factores de riesgo.

En casos con características de alto riesgo (ganglios positivos, márgenes positivos y/o compromiso parametrial) la RT/QT basada en CDDP semanal está formalmente indicada basada en estudios que demostraron aumento de la SLE y SVG. (*William A, Peters III, Liu. P.Y, et al. J ClinOncol 2000, 18: 1606–1613*)

En pacientes con características de riesgo intermedio como invasión del estroma cervical, invasión vasculo–linfática (IVL) y/o tamaño tumoral grande (tumor mayor a 4 cm, si bien en la literatura no hay consenso en cuanto a tamaño tumoral) puede estar indicado el tratamiento complementario. Un trabajo publicado en 1999 con 277 pacientes portadoras de CCU estadio IB que tuvieran al menos dos de los siguientes factores: invasión del estroma cervical $> 1/3$, IVL, tumor mayor a 4 cm se randomizaron a RT o control exclusivo. Se demostró una disminución en la tasa de recurrencia y aumento en la SLE a favor de la RT. (*Seldis A, Bundy BN, Rotman M, et al: Gynecol Oncol 73:177–183. 1999*). Una actualización publicada en 2006 confirma estos hallazgos sin encontrarse beneficio en SVG. (*RotmanM, Sedlis A et al. Int J Radiat Oncol biol Phys 2006; 65:169–176.*) El agregado de QT en estos casos no ha sido evaluado en estudios prospectivos.

RT de los pacientes con ganglios linfáticos metastásicos luego de histerectomía radical.

Su utilización es controversial.

Un panel especialmente comisionado para delinear el tema (*Gynecol Oncol. 1980 Aug;10(1):105–10*) no encontró un claro beneficio del tratamiento con RT adyuvante en pacientes con CCU EIB con compromiso ganglionar a nivel pélvico que fueron tratadas con histerectomía de Wertheim y linfadenectomía pélvica bilateral.

301

Un estudio fase III, conducido por el MSKCC, fue diseñado para comparar la eficacia del tratamiento con quimioterapia adyuvante (CDDP y bleomicina) vs. quimioterapia/RT a nivel pélvico, en pacientes

con CCU EIB-IIA factores de riesgo (invasión cervical profunda, tumor ≥ 4 cm, implicación paramétrica, histología no escamosa y/o metástasis de ganglios linfáticos pélvicos) que fueron tratadas con histerectomía de Wertheim y linfadenectomía pélvica bilateral. Los patrones de recaída fueron similares en dos brazos de tratamiento, incluso entre el subgrupo de pacientes con ≥ 3 factores de riesgo. La adición de la RT a la quimioterapia adyuvante no demostró ser superior al tratamiento con quimioterapia adyuvante exclusiva incluso en pacientes con alto riesgo de recaída después de la histerectomía de Wertheim y linfadenectomía pélvica bilateral en pacientes con CCU temprano. Las tasas de recaída y los patrones de recaída (locales, regionales o distantes) no se vieron influenciados por la adición de RT (Gynecol Oncol. 1996 Apr;61(1):3–10)

En un estudio retrospectivo, conducido por Kinney et al (Gynecol Oncol. 1989 Sep;34(3):258–62) incluyó 185 pacientes con CCU de células escamosas EIB o IIA con compromiso ganglionar a nivel pélvico tratadas con histerectomía de Wertheim y linfadenectomía pélvica bilateral. De estas pacientes, 103 recibieron RT adyuvante a nivel pélvico y 82 no recibieron terapia adyuvante. La dosis media de RT pélvica fue de 5000 cGy. La SVG fue similar para ambos grupos ($P > 0,30$). Durante el período de seguimiento, 21 pacientes tratadas con cirugía exclusiva y 22 pacientes tratadas con RT adyuvante, presentaron recaída pero la RT adyuvante disminuyó la tasa de recaída exclusiva a nivel pélvico (77 % vs. 67 % en el grupo de cirugía exclusiva $P = 0,01$).

En las pacientes con márgenes positivos o tumor presente cerca del borde de resección requieren RT postoperatoria para alcanzar el control local.

Tienen mayor riesgo de metástasis ganglionares y de recurrencia pélvica luego de histerectomía radical aquéllas que presentan una afectación cervical extensa (>10 mm. de invasión; 70% de penetración; >4 cm de diámetro cervical).

Los ganglios metastatizados, la invasión de los espacios linfovasculares y el tipo histológico adenocarcinoma (en particular si es de Grado 3) están asociados con una alta tasa de recurrencia pélvica.

Ganglios linfáticos para aórticos metastásicos

- Son indicadores de frecuente diseminación a distancia.
- Se los comprueba clínicamente en $< 20\%$ de los pacientes con recidivas.
- Habitualmente se los detecta cuando se hace una laparotomía exploradora con biopsia de los ganglios.
- Sobrevida actual a 4–5 años es muy baja.
- En tales situaciones puede utilizarse RT a dosis entre 45 y 60 Gy que dependerá del protocolo de irradiación del Servicio de RT.
- Otros autores recomiendan la asociación RT + QT.

Estadio IIB, III (A y B) y IVA:

Cinco estudios prospectivos demostraron, desde el año 1998, que el tratamiento³⁰² quimio-radioterápico combinando CDDP concurrente con RT, obtendría una mejoría estadísticamente significativa en el resultado terapéutico de esos pacientes en relación con los alcanzados con RT sola,

con un beneficio absoluto en la sobrevida del 12 %.

De acuerdo a dichos estudios actualmente se recomienda RT asociada a QT concurrente con CDDP a la dosis de 40 mg/m² i/v (sin pasar de 70 mg) por semana por un total de 6 semanas seguidas.

Las 6 semanas de CDDP coinciden con las 6 semanas iniciales de la RT. Se hará hemograma y creatininemia previo y luego en forma semanal durante el tratamiento.

Un estudio con un número pequeño de paciente utiliza la combinación de CDDP 40 mg/m² y gemcitabine 125 mg/m², ambos de forma semanal de forma concurrente a la RT, seguido de CDDP 50 mg/m² D1 y gemcitabine 1000 mg/m² D1 y D8 cada 21 días, por 2 ciclos luego de la braquiterapia (J Clin Oncol. 2011;29(13):1678–85).

Si bien este estudio evidenció un beneficio en sobrevida global, se trata de un único estudio, con un número pequeño de pacientes y el agregado de gemcitabine determinó un aumento de la toxicidad G3/4. Por lo anteriormente mencionado, este esquema terapéutico no es el estándar, siendo una opción a considerar en pacientes seleccionadas considerando cada caso en particular.

RT más quimioterapia.

Se recomienda la utilización de RT asociada al uso de CDDP semanal 40 mg/m², cuando las condiciones del paciente lo permiten.

- Habitualmente se emplea la RT externa primero y luego la braquiterapia, para que el primer tratamiento, a través de la reducción tumoral, permita una mejor geometría para la braquiterapia.
- Una excepción a dicha secuencia es aquella paciente que se encuentra sangrando donde la braquiterapia se puede emplear con criterio hemostático.

QT neoadyuvante a la RT

No se recomienda, dado que la mayoría de los estudios no mostraron beneficio en la sobrevida.

QT neoadyuvante a la cirugía

Si bien un metaanálisis del 2012 mostró beneficio en SVG y SVLP, los autores concluyen que la QT neoadyuvante no puede ser recomendada fuera del contexto de estudios clínicos, dado que fueron pocos los estudios incluidos, con bajo número de pacientes y variaciones en los resultados individuales (Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12; 12:CD007406. doi: 10.1002/14651858.CD007406.pub3.).

Se publicó en 2018 un estudio randomizado, fase III, abierto, prospectivo, realizado en un único centro en Mumbai. Las pacientes fueron randomizadas a tres ciclos de carboplatino–paclitaxel neoadyuvante seguido de cirugía vs. RT concurrente con CDDP a dosis estándar. Las pacientes que recibieron neoadyuvancia y cirugía presentaron una peor sobrevida libre de enfermedad, con un HR de 1,38 (IC 95% 1,02–1,83, p= 0,038. Las tasas de SLE a 5 años fueron de 69,3% vs. 76,7% (J Clin Oncol. 2018 Jun 1;36(16):1548–1555).

Si puede realizarse QT/RT es el tratamiento de elección para CCU localmente avanzado. Si el acceso a la RT es limitado, la quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía es una opción a plantear para las mujeres con enfermedad localmente avanzada.

QT adyuvante

No hay resultados que actualmente demuestren un beneficio terapéutico.

Estadio IV

IV A

- a) RT que se adaptará a la situación del paciente, siguiendo los lineamientos de lo indicado en el tratamiento del estadio IIB, combinada con CDDP.
- b) Exenteración pelviana, puede ser analizada para casos muy bien seleccionados.

IV B

Poliquimioterapia como tratamiento de enfermedad avanzada. RT paliativa en masas residuales ó sobre áreas sintomáticas o que causen alteraciones mecánicas.

Recaídas locales

Pacientes con recaídas locales previamente tratadas con cirugía pueden ser candidatas a recibir RT o RT-QT.

En el caso de pacientes con recaídas centrales luego de RT pueden ser candidatas a exenteración pélvica. Esta cirugía potencialmente curativa implica un extenso procedimiento con histerectomía, salpingo-ooforectomía bilateral, cistectomía y resección del ano/recto y vulva/vagina. Dependiendo de la ubicación del tumor, la resección puede incluir exenteración pélvica anterior, posterior o total. Debido a su alta morbilidad se requiere una cuidadosa selección de la paciente, por lo que se recomienda la evaluación de la extensión lesional a nivel locoregional y a distancia previo a la cirugía con RNM y/o PET/TC.

El mayor riesgo de recaída se asocia a: mayor tamaño tumoral, invasión estromal, invasión linfovascular, extensión parametrial, histología (peor pronóstico para variante células pequeñas), margen positivo y compromiso nodal.

Quimioterapia

Quimioterapia concurrente a la RT

CDDP 40 mg/m² i/v por semana durante 5-6 semanas, coincidiendo con la RT.

ENFERMEDAD AVANZADA/ METASTÁSICA

– Régimen de quimioterapia.

En el cáncer de cuello de útero avanzado metastásico, persistente o en recaída el citostático más efectivo es el CDDP.

Pacientes tratadas previamente con RT y CDDP, logran menores respuestas objetivas en el momento de la progresión lesional.

Además, los datos respaldan el uso de una combinación basada en platino en lugar del CDDP como agente único, siendo el paclitaxel la droga de elección. Un estudio evaluó la combinación de CDDP/paclitaxel vs. combinación con vinorelbine, gemcitabine o topotecán. Debió ser cerrado precozmente por futilidad dado que se mostró una tendencia a peor SVG, SLP y tasa de respuesta en comparación con CDDP/ paclitaxel (J Clin Oncol. 2009;27(28):4649. Epub 2009 Aug 31).

En cuanto al uso de carboplatino a los regímenes de QT, un estudio fase III randomizado (JCOG 0505) comparó el uso de CDDP– paclitaxel vs. carboplatino /paclitaxel en pacientes portadoras de cáncer de cuello de útero metastásico, persistente o recurrente no pasible a tratamiento local, en primera línea con criterio paliativo, demostrando la no inferioridad en sobrevida global (HR 0,994; IC 90%; 0.789 a 1,253, $p=0.032$) de carboplatino–paclitaxel vs. CDDP/paclitaxel, siendo las medianas de 18,3 vs. 17,5 meses. Un análisis exploratorio mostró que en la población previamente tratada con CDDP, no había diferencias entre los dos esquemas, pero en aquellas que no habían recibido previamente CDDP, el brazo CP se asoció con una mejor SVG (23.2 vs. 13 meses; HR, 1.571; 95% CI, 1.06 a 2.32)

Los resultados del JCOG 0505 (J Clin Oncol. 2015;33(19):2129. Epub 2015 Mar 2) establecen que carboplatino/paclitaxel son una alternativa razonable al CDD/paclitaxel en el tratamiento de mujeres con CCU metastásico, particularmente en aquellas que no son candidatas a CDDP y/o fueron tratadas previamente con quimio RT basada en CDDP.

– Bevacizumab más quimioterapia.

El beneficio en el agregado de bevacizumab a la PQT fue evaluado en un estudio randomizado, fase III, publicado en 2014 (GOG 240) (N Engl J Med 2014; 370:734–743). Se randomizaron 452 mujeres a recibir quimioterapia +/- bevacizumab. Las mismas presentaban enfermedad metastásica, persistente o recurrente, con un PS O– 1 y enfermedad medible.

Se randomizaron en 4 brazos de tratamiento: CDDP 50mg/m²/paclitaxel 135 o 175 mg/m² +/- bevacizumab (15mg/kg), topotecán 0,75 mg/m² D1–D3/paclitaxel 175mg/m² D1 +/- bevacizumab (15mg/Kg).

El agregado de bevacizumab a la quimioterapia aumentó la SVG en estadios avanzados de forma estadísticamente significativa (medianas de 17 meses vs. 13,3 $p=0.004$, HR 0,71 IC 98% 0,54 a 0,95), la SLP (8,2 vs. 5,9 meses; $p=0.002$, HR 0,67; IC 98% 0,54 a 0,95) y la tasa de respuesta (48 % frente a 36 %; $p=0,008$).

Tras una mediana de seguimiento de 12,5 meses se demostró que topotecán /paclitaxel ³⁰⁵ ± bevacizumab vs. con CDDP/paclitaxel ± bevacizumab presentaba un alto riesgo de progresión (HR 1,39; IC 95% 1,09 a 1,71), aunque no afectaba significativamente la sobrevida global.

El agregado de bevacizumab se asocia a una mayor tasa de efectos adversos (HTA, eventos tromboembólicos, fistulas GI o genitourinarias) si bien no se vió afectada la calidad de vida. En el análisis final del GOG 240, la incidencia general de fístula fue del 15 % entre los pacientes tratados con bevacizumab, todos los cuales habían tenido RT previa. La aparición de fístula clínicamente significativa y/o grave (es decir, grado 3) fue del 5,9%. Ninguna fístula dio lugar a emergencias quirúrgicas, sepsis o muerte. Además de la RT pélvica, otros factores asociados con la fístula incluyeron: enfermedad pélvica, HTA preexistente y consumo actual de tabaco. Este evento adverso debe tenerse en cuenta al momento de indicar el tratamiento con bevacizumab en pacientes con infiltración del recto o la vejiga (Lancet. 2017;390(10103):1654-63).

El beneficio se limitaría a los carcinomas epidermoides, según un análisis de subgrupo no pre-planificado (Krishnansu S. Tewari et al. N Engl J Med. 2014; 370:734-743).

- Agregado de Pembrolizumab.

Se evaluó en el estudio Keynote-826, un ensayo doble ciego, fase 3, en pacientes portadoras de CCU persistente, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo para enfermedad avanzada. En el mismo se randomizaron 617 pacientes, en una proporción de 1:1 para recibir pembrolizumab (200 mg) o placebo cada 3 semanas más quimioterapia en base a carboplatino o CDDP junto con paclitaxel y, según el criterio del investigador, bevacizumab.

Los objetivos primarios fueron la SVLP y SVG, evaluados secuencialmente en pacientes con CPS de PD-L1 de 1 o más, en la población por intención de tratar y en pacientes con CPS de PD-L1 de 10 o más. Los resultados provienen del primer análisis interino especificado por protocolo.

En 548 pacientes con un CPS de PD-L1 de 1 o más, la mediana de SVLP fue de 10,4 meses en el grupo de pembrolizumab y de 8,2 meses en el grupo de placebo en pacientes con CPS de PD-L1 de 1 o más (HR 0,62; IC 95 %, 0,50 a 0,77; P<0,001). En 617 pacientes de la población por intención de tratar, la SVLP fue de 10,4 meses y 8,2 meses, respectivamente (HR 0,65; IC del 95%, 0,53 a 0,79; P <0,001). En 317 pacientes con un CPS de PD-L1 de 10 o más, la SVLP fue de 10,4 meses y 8,1 meses, respectivamente (HR 0,58; IC del 95 %, 0,44 a 0,77; P <0,001).

La tasa de SVG a los 24 meses fue del 53 % en el grupo de pembrolizumab y del 41,7 % en el grupo de placebo en pacientes con CPS de PD-L1 de 1 o más (HR 0,64; IC del 95 %, 0,50 a 0,81; P<0,001), 50,4 % y 40,4 % en la población con intención de tratar (HR 0,67 ; IC del 95 %, 0,54 a 0,84; P <0,001), y 54,4 % y 44,6 % (HR 0,61; IC del 95 %, 0,44 a 0,84; P = 0,001) en pacientes con CPS de PD-L1 de 10 o más.

No se evidenció beneficio en SVLP ni en SVG en las pacientes con CPS de PD-L1 menor a 1

Los eventos adversos presentados no difieren de lo esperado con respecto a los tratamientos empleados.

A raíz de estos resultados, recomendamos el agregado de pembrolizumab a la quimioterapia en base a CDDP o carboplatino y paclitaxel en 1ra línea de tratamiento de pacientes portadoras de CCU persistente, recurrente o metastásico con CPS PD-L1 mayor o igual a 1, dejando a criterio de cada médico el agregado a bevacizumab. No se vio beneficio en PDL-1 CPS menor a 1.

306

- Tratamiento de segunda línea.

La elección entre los agentes activos debe adaptarse al paciente individual, teniendo en cuenta las terapias anteriores recibidas, la toxicidad residual y el estado funcional.

Si la paciente recibió pembrolizumab en primera línea la inmunoterapia no representa una opción. De lo contrario, el uso de cemiplimab es la única opción que ha sido evaluada en este escenario en un ensayo fase III randomizado.

Se publicó en febrero de 2022 (N Engl J Med. 2022;386(6):544), el estudio GOG-3016, fase III, randomizado, abierto y multicéntrico que evaluó la sobrevida con cemiplimab en pacientes ≥ 18 años, con CCU metastásico o recurrente que ya habían progresado a una primera línea con platinos dentro de los 6 meses posteriores a la última dosis de QT. Se excluyeron pacientes candidatas a exanteración pélvica, con enfermedad autoinmune activa, infección activa y aquellas pacientes tratadas con fármacos inmunosupresores. No se requería testeo de PD-L1 previo al ingreso al estudio.

El endpoint primario fue evaluar la SG con cemiplimab vs QT (pemetrexed, gemcitabine, vinorelbine, topotecán e irinotecan. Con una mediana de seguimiento de 18,2 meses en todas las pacientes, se observó una mediana de SG de 12 meses para el grupo de cemiplimab vs. 8,5 meses en el grupo de QT (HR 0,69 [IC 95%, 0,56 – 0,84] $p= 0,001$). En cuanto a la seguridad, se observaron EA grado 3 – 4 con mayor frecuencia en el grupo de la QT (anemia, neutropenia). Siendo los efectos inmunomediados más frecuente en el grupo de cemiplimab (hipotiroidismo).

En base a estos resultados, recomendamos considerar el tratamiento con cemiplimab en segunda línea en CCU metastásico o recurrente en aquellas pacientes que no hayan recibido tratamiento con inmunoterapia previa, y que progresaron dentro de los 6 meses previo a la última dosis de quimioterapia con platinos.

Otras opciones de quimioterapia en segunda línea:

ENSAYO CLÍNICO	FASE	BRAZOS DE TRATAMIENTO	N° PACIENTES	
Gynecol Oncol. 2001;81(2):213	II	Topotecán 1,5 mg/m ² D1–5 c/4 semanas	49	RC: 7%
Gynecol Oncol. 2000;77(3):446	II	Topotecán 1,5 mg/m ² D1–5 c/21 días	45	Mediana SG: 6,6 meses Mediana SLP: 2,1 meses RC: 1%

J Clin Oncol. 1998;16(3):1094	II	Vinorelbine 30 mg/m2 semanalmente por 2 semanas c/ 21 días	35	RO: 18% (6 ptes, 1 RC, 5 RP)
Gynecol Oncol. 2004;92(2):639	II	Vinorelbine 30 mg/m2 D1 y 8 c/ 21 días	44	RO: 13,7%
Gynecol Oncol. 2008;110(1):65. Epub 2008 May 5	II	Pemetrexed 900 mg/m2 i/v c/21 días	29	RP: 15% Mediana SLP 3,1 meses Mediana SVG 7,4 meses
Ann Oncol. 2010;21(1):61. Epub 2009 Jul 15	II	Pemetrexed 500 mg/m2 i/v c/ 21 días	43	RP: 14% Est lesional: 53% SLPm: 10 sem SVGm: 35 sem
J Clin Oncol. 1999;17(10):3136	II	Irinotecan 350 mg/m2 c/ 21 d	55	TR: 15,7%
Gynecol Oncol. 1998;70(3):334	II	Irinotecan 125 mg/m2 i/v c/ 4 sem	54	TR: 13,3%
KEYNOTE-028 J Clin Oncol. 2017;35(36):4035. Epub 2017 Nov 2	Ib	Pembrolizumab 10 mg/kg c/ 2 sem hasta por 24 meses	24	RP: 17% Mediana SG: 11 meses TSG a los 6 meses: 67 %
KEYNOTE-158 J Clin Oncol. 2019;37(17):1470. Epub 2019 Apr 3	II basket	Pembrolizumab 200 mg c/ 3 sem por 2 años	98	TRO: 12,2% RC: 3,1% RP: 9,2%

Seguimiento

- Control clínico con examen recto-vaginal y citología vaginal cada 3-4 meses los

primeros 2 años. Cada 6 meses del 3° al 5° año y luego anual.

- Radiografía de tórax anual.
- Hemograma, función hepática y renal cada 6 meses por 5 años.

No hay consenso sobre el uso de la RNM, TC AP ni el PET TC en el seguimiento de estas pacientes.

En las pacientes con estadios avanzados o si esta clínicamente indicado, se puede considerar el uso de tomografía o resonancia de abdomen y pelvis anual.

La RNM juega un rol en la evaluación de la **respuesta al tratamiento**.

Detección de recurrencia:

- luego del tratamiento médico, no hay consenso en el momento de pedirla, la mayoría la solicita ante la aparición de síntomas.
- luego de la cirugía: de preferencia cuando se realizó traquelectomía a los 6 meses y al año, por el mayor riesgo de recurrencia respecto a QT/RT + BT.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario continúa siendo el 6° en incidencia y mortalidad por cáncer en nuestro país, según los datos del Registro Nacional de Cáncer. Su presentación silenciosa determina que se diagnostique la mayoría de las veces en estadios avanzados (75–80%) con diseminación a nivel de la cavidad peritoneal, lo que implica una sobrevida a 5 años de 30–40%. En cambio, cuando se diagnostica en estadio I la sobrevida supera el 80%.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Diagnóstico

- Anamnesis y examen físico
- Tacto Genital.
- Tacto Rectal.
- Ecografía abdominal: Se trata de un estudio de elección para la evaluación inicial de una masa anexial. Tiene una sensibilidad entre 85– 100% y una especificidad entre 52– 100%. (AJR 1996;166:385–393; A.m J Obstet Gynecol 1996;175:97–104)
- Ecografía transvaginal: es la técnica preferida para la evaluación inicial de una masa anexial. Permite una alta resolución sin irradiación. Tiene una sensibilidad entre 85– 100% y una especificidad entre 52– 100%. Esta variabilidad se da por la experiencia del técnico y las características corporales de la paciente. (AJR 1996;166:385–393; A.m J Obstet Gynecol 1996;175:97–104)
- TAC de Abdomen – Pelvis: (según caso clínico, fundamentalmente en aquellos en los cuales existe una fuerte sospecha de irresecabilidad). • En la evaluación preoperatoria, permite definir extensión de la enfermedad y evaluar la probabilidad de lograr una citorreducción optima con una sensibilidad de 50 % y una especificidad de 92% (Radiology 1995, 197:619–626) (J Clin Oncol 2007;25:384–389) (RadioGraphics 2000; 20:1445–1470)
- RNM: En la evaluación de masas indeterminadas por Ecografía, la RNM con contraste tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 94% (AJR 2006;187:732–740) • PET–CT: No está recomendado su uso sistemático en la estadificación inicial por el alto número de falsos positivos (Radiology 2002; 223:780–788), no ve masas menores a 0.5 cm. Las imágenes obtenidas deben ser correlacionadas con el status menopáusico de la paciente (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:757–763). Es además una técnica muy precisa en el diagnóstico de recurrencia con sensibilidad de 91% y especificidad de 88%, superando a la TAC (sen. 79% y esp. 84%) y la RNM (sen. 75% y esp. 78%). Papel destacado en detección y planificación de tratamiento de la recurrencia y seguimiento (Eur J Radiol 2009; 71:164–174)

- Laparoscopia: sólo para aquellos casos de duda diagnóstica. No es un método aceptado de estadificación. Permite biopsia en casos inoperables de inicio.
- Laparotomía: Biopsia, estadificación, citorreducción.
- Radiografía de Tórax (frente y perfil).
- Funcional y enzimograma hepático.
- CA 125, CA 19-9 en tumores mucinosos.
- Hemograma.
- Creatininemia y azoemia.

Estadificación

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Comité Americano Conjunto en Cáncer (AJCC) ha adoptado el siguiente sistema de clasificación:

- Estadio I: tumor limitado al ovario (15 %).
 - IA: Tumor limitado a 1 ovario /trompa con cápsula intacta, sin tumor en la superficie ni células malignas en el líquido de ascitis ni lavado peritoneal
 - IB Igual a IA pero limitado a los dos ovarios/trompa
 - IC: Tumor limitado a 1 o los 2 ovarios/trompas de Falopio
 - IC1: rotura de la cápsula durante la cirugía
 - IC2: rotura de la capsula antes de la cirugía o tumor en la superficie del ovario/ trompa
 - IC3: células tumorales en el líquido de ascitis o lavado peritoneal
- Estadio II: extensión pélvica (15%)
 - Ila: extensión (o metástasis) a útero o trompa. I Ib: extensión al resto de la pelvis.
- E III: diseminación peritoneal fuera de la pelvis y/o M1 en los ganglios retroperitoneales
 - IIIA1: solo ganglios retroperitoneales positivos (citología o histológicamente confirmados)
 - IIIA1.1: metástasis de hasta 10 mm
 - IIIA1.2: metástasis mayores de 10 mm
 - IIIA2: compromiso peritoneal microscópico extra pélvico $\pm$ ganglios retroperitoneales positivos
 - IIIB: compromiso peritoneal macroscópico extra pélvico $\leq$ 2cm, +/- ganglios retroperitoneales positivos
 - IIIC : compromiso peritoneal macroscópico extra pélvico $>$ 2cm , +/- ganglios retroperitoneales positivos (cápsula hepática y esplénica)
- EIV: Metástasis a distancia excluyendo las peritoneales

- IVA: derrame pleural con citología +
- IVB: metástasis parenquimatosas hepáticas/esplénicas y metástasis en órganos extra - abdominales (incluidos ganglios inguinales y ganglios fuera de la cavidad abdominal)

El estadio de presentación es el principal factor pronóstico independiente, útil para determinar las tasas de curación y pronóstico a largo plazo.

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO

El carcinoma epitelial de ovario es una enfermedad heterogénea, caracterizada por múltiples subtipos histológicos (seroso de alto y bajo grado, endometriode, a células claras, mucinoso, de células malignas de Brenner, mixtos).

Avances recientes en su caracterización molecular han permitido realizar un esquema de clasificación simplificado, clasificándolos como tipo I y tipo II; presentando cada subtipo diferente patogénesis y pronóstico.

Los carcinomas de bajo grado son clasificados como tipo I, presentando generalmente una evolución clínica más indolente y un perfil genómico relativamente estable. Se desarrollan a partir de lesiones extra ováricas benignas que se implantan en el ovario y posteriormente pueden sufrir una transformación maligna. Los carcinomas de tipo I generalmente se presentan como neoplasias quísticas unilaterales grandes. Cuando se diagnostican limitados al ovario presentan un excelente pronóstico, y representan sólo el 10% de las muertes por cáncer de ovario. Están compuestos de carcinomas serosos de bajo grado, endometrioides, de células claras, mucinosos, seromucinosos y tumores malignos de Brenner.

La principal característica genética molecular que separa el tipo I de los tumores tipo II es la relativa estabilidad genética de los tumores tipo I en comparación con la marcada inestabilidad cromosómica de los tumores tipo II. En general, los carcinomas tipo I se caracterizan por activación en la vía ERB2/KRAS/ 287 BRAF/MEK, y vía PI3K/AKT, e inactivación en la vía PTEN, remodelación de la cromatina relacionada con ARID1A.

Los carcinomas de alto grado, tipo II, son clínicamente más agresivos. Se presentan en etapa avanzada en más del 75% de los casos. El volumen de tumor en los ovarios (frecuentemente de forma bilateral) es sustancialmente menor que el de los tumores de tipo I. Sin embargo, el volumen de la enfermedad extra ovárica es generalmente mucho mayor, que en los tumores de tipo I. La ascitis frecuentemente acompaña a los tumores de tipo II, pero es infrecuente con los tumores de tipo I. Estos neoplasmas representan el 90% de las muertes por cáncer de ovario. Incluyen al carcinoma seroso de alto grado (HGSC), carcinosarcoma y carcinoma indiferenciado. Su origen es diferente al de los carcinomas de tipo I, muchos carcinomas de tipo II se desarrollan a partir de carcinomas intraepiteliales en las trompas de Falopio y, como resultado, se diseminan como carcinomas que

afectan al ovario y sitios extraováricos, lo que probablemente explica su comportamiento clínicamente agresivo. Los neoplasmas de tipo II se caracterizan principalmente por la inactivación de la vía del p53 y la activación en las vías de ciclina E1, Notch3 y FOXM1. Además, al menos un tercio de los cánceres de tipo II muestran deficiencia en la reparación del daño del ADN mediado por recombinación homóloga; se evidencia hasta un 20% de mutaciones a nivel de BRCA1/2. (Int. J. Mol. Sci. 2016;17(12):2113 / Am J Pathol 2016;186:733–747 / Hum Pathol. 2011;42(7): 918–931 / Nature 2011;474(7353):609–615).

A raíz de los nuevos conocimientos sobre la caracterización molecular del carcinoma epitelial de ovario, es que se investiga y desarrollan nuevos fármacos contra blancos moleculares específicos.

TRATAMIENTO

La cirugía cumple un papel como procedimiento diagnóstico, estadificador y citorreductor. En estadios precoces puede ser curativa como único tratamiento.

La estadificación del cáncer de ovario es quirúrgica. Sin cirugía hasta un 30% (E I) y 40 % (E II) corresponden a estadios más avanzados. Esto tiene impacto en el pronóstico, pues la supervivencia a 5 años del estadio I clínico es del 60 % y del 90–100 % con estadificación quirúrgica.

El volumen tumoral residual luego de la cirugía es un factor pronóstico independiente (masa < de 0,5 cm diámetro vs >0,5cm), aunque lo más aceptado es enfermedad residual < 1 cm (cirugía óptima) y cirugía subóptima (enfermedad residual > 1 cm).

Cuando el paciente es operable el procedimiento inicial es la cirugía con un equipo quirúrgico entrenado. La estadificación quirúrgica se hace por laparotomía. Conceptualmente es la histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, omentectomía, apendicectomía y biopsias múltiples normatizadas (BMN)

Incluye:

- incisión mediana supra e infra umbilical.
- toma de muestra de ascitis o cualquier otro exudado.
- si no hay exudados: lavado y estudio citológico del líquido
- biopsias peritoneo: goteras parietocólicas, FDS, base hemidiafragma derecho
- biopsias de cualquier zona sospechosa
- biopsias de ganglios pélvicos y para aórticos.
- histerectomía total
- salpingooforectomía bilateral. Cuidar de no romper el tumor (puede afectar el pronóstico al producirse la siembra peritoneal). Puede hacerse biopsia extemporánea si no hubo diagnóstico histológico anterior.

- omentectomía (hasta el nacimiento en la curvatura mayor).
- apendicectomía.

La estadificación laparoscópica no es equivalente. Cuando el tumor está evadido del ovario la operación tiene fin citorreductor (CR) buscando mejorar la respuesta a la quimioterapia. En estadios avanzados la cirugía cumple un rol citorreductor que permite aumentar la respuesta a la quimioterapia (disminuye áreas tumorales mal perfundidas y el número de clonas resistentes a quimioterapia).

El **Volumen Tumoral Residual (VTR)** luego de la cirugía es un factor pronóstico independiente y el único modificable. La cirugía debe intentar la resección completa que es lo que ha demostrado aumentar la sobrevida mediana y la sobrevida libre de progresión en todos los estadios de la enfermedad. La citorreducción óptima ($VTR < 1 \text{ cm}$) también logra mejores resultados que la citorreducción subóptima ($VTR > 1 \text{ cm}$) aunque con un impacto menor en sobrevida, según los resultados realizados por Du Bois y cols. publicados en 2009.

- HISTOLOGÍA BORDERLINE:

Estadios I Y II: CIRUGIA.

Estadios III Y IV: no hay estudios randomizados que demuestren el beneficio de la quimioterapia adyuvante en la sobrevida. Sin embargo, puede considerarse esta opción de tratamiento sistémico con los mismos esquemas que para la enfermedad invasiva en caso de estadio avanzado o presencia de enfermedad residual.

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIO

- ESTADIO I

En estadios IA y IB sin factores de riesgo y con la estadificación quirúrgica adecuada la cirugía puede ser suficiente como tratamiento.

Los factores de valor pronóstico que definen la enfermedad con bajo riesgo de recaída son:

- grado histológico I o II.
- histología no células claras.
- ausencia de capsula rota.
- citología de lavado peritoneal negativo.
- ausencia de ascitis.
- estadificación correcta.

En pacientes jóvenes que desean conservar fertilidad, puede realizarse una cirugía conservadora que solo incluya anexectomía unilateral, siempre que se trate de una estadificación quirúrgica completa, tumor borderline o invasor estadio IA. La paciente debe aceptarse estrechamente.

En tumores con factores de riesgo (histología a células claras, grado histológico III, densamente adherente o estadio IC), las chances de recaída y consiguiente muerte por cáncer oscila entre un 25 y 30% y requieren tratamiento complementario a la cirugía.

Dos grandes estudios randomizados (ICON 1– ACTION) realizados en forma paralela, demostraron que pacientes con tumores Estadio IC o IA– IB con al menos un factor de riesgo de recaída se benefician de quimioterapia adyuvante, con un aumento de 11% en SLP y de 8 % en SVG a 5 años cuando se realiza el análisis de ambos estudios en conjunto. La crítica a estos trabajos es que el beneficio fue significativo sólo en el subgrupo de pacientes incorrectamente estadificados con la cirugía. Si el tumor es de histología a células claras, grado histológico III, densamente adherente o estadio IC, las chances de recaída y consiguiente muerte por cáncer oscila entre un 25 y 30% y requieren tratamiento complementario a la cirugía.

Las distintas opciones propuestas son:

- En estadio IA o IB con factores de riesgo favorables y estadificación quirúrgica completa: observación cuidadosa sin tratamiento inmediato.
- En estadio IC o IA–Ib con factores pronósticos adversos (al menos 1), o estadificación quirúrgica insuficiente:
 - Carboplatino 5–7 AUC + Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días x – 6 ciclos
 - Carboplatino 6 AUC cada monodroga cada 21 días x 6 ciclos (en pacientes que por comorbilidad no toleren la poliquimioterapia)

La recomendación de 3 ciclos de quimioterapia en enfermedad precoz se basa en un único trabajo en fase III realizado por Gynecologic Oncology Group (GOG) en 2006, con escaso poder estadístico. El grado histológico 2 constituye una situación de riesgo intermedio de recaída y debe individualizarse en cada paciente la indicación o no de quimioterapia adyuvante.

ESTADIO II:

Cirugía completa como para el estadio I. Tratamiento adyuvante con quimioterapia idéntico a los planteados para los estadios I con alto riesgo de recaída.

ENFERMEDAD AVANZADA (ESTADIOS IIIB–IV):

La sobrevida a 5 años de las pacientes con estadio III y IV es 35 y 5% respectivamente.

El tratamiento estándar en pacientes candidatas a cirugía, es la citorreducción primaria seguida de quimioterapia. La cirugía debe incluir histerectomía total + salpingooforectomía bilateral + apendicectomía + omentectomía. Se debe intentar reseccionar todas las lesiones macroscópicas que sea posible. Las resecciones viscerales pueden estar indicadas cuando ello signifique una citorreducción completa u óptima.

Los mejores resultados se obtienen con la resección completa y de no ser posible logrando la enfermedad residual mínima (VTR entre 1– 10mm).

La extensión lesional, la localización de las metástasis y el terreno pueden condicionar esta secuencia, la cirugía o ambas herramientas terapéuticas, por lo que en algunas circunstancias el gesto inicial es la quimioterapia seguida o no de cirugía de intervalo.

En cuanto a la linfadenectomía de rutina en estas pacientes, aun continúa siendo un tema controversial. El ensayo fase III LION (Harter et al N Engl J Med 2019; 380:822–832), evaluó en pacientes con cáncer de ovario EIIb a EIV sin compromiso ganglionar sospechoso por imagen ni en el intraoperatorio, el rol de la linfadenectomía pélvica y para aórtica en pacientes con resección macroscópica completa. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en SVG (65.5 vs 69.2 m), ni en SVLP (25.5 m, para ambos grupos). Se informó una mediana de 57 ganglios linfáticos resecados, en el grupo de linfadenectomía y el diagnóstico patológico reveló metástasis microscópicas en ganglios linfáticos en 55,7% de las pacientes. Existió un aumento de las complicaciones en el postoperatorio, con mayor mortalidad para el grupo de linfadenectomía (3.1 vs 0.9%)

En suma, con la evidencia disponible, no se recomienda realizar la linfadenectomía en este grupo de pacientes.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO

QUIMIOTERAPIA

El cáncer de ovario es un tumor quimio sensible y varios agentes han demostrado ser efectivos.

En enfermedad avanzada los regímenes con platino logran RO del 70– 80 %, con 20– 50% de RC, con sobrevida a 5 años entre 10– 20 %.

En la década del 90, estudios randomizados demostraron que la combinación de cisplatino y taxano era superior en términos de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, que el tratamiento estándar de ese momento de cisplatino + ciclofosfamida.

Posteriormente un estudio del GOG demostró que el carboplatino no era inferior que el cisplatino asociado a paclitaxel, con mayor mielotoxicidad, pero sin la nefrotoxicidad y neurotoxicidad de éste. De esta manera el régimen de Carboplatino 5-7 AUC + Paclitaxel 175 mg/ m² en 3 horas iv cada 21 días, constituye el tratamiento estándar para el cáncer de ovario avanzado en primera línea.

Un estudio japonés fase III que aleatorizó a 631 mujeres asiáticas a esquema con dosis densa semanal de paclitaxel asociado a carboplatino a dosis habituales (Carboplatino 6AUC D1 + Paclitaxel 80mg/m² D1,8,15 c/21 días x 6) vs. el esquema estándar. Se observó una mejoría en la SLP (28 vs 17,5 meses, [HR] 0,76; IC 95% 0,62-0,91 y en SVG (100,5 vs 62 meses, HR 0.79, IC 95%: 0,63 a 0,99) a favor del plan con dosis densa. Este beneficio es mayor para los pacientes con enfermedad residual >1cm, en tanto no se vio beneficio para las pacientes con citorreducción óptima. En el análisis de subgrupo este beneficio no fue estadísticamente significativo en las histologías células claras o mucinosos. El plan de dosis densa se asoció con mayor anemia y con un mayor porcentaje de abandono de tratamiento (52vs37%) en comparación con el plan convencional, sin diferencias en neutropenia febril o toxicidad no hematológica. (Noriyuki Katsumata, et al. Lancet 2009; 374: 1331-38, N. Katsumata et al, Lancet Oncol 2013; 14: 1020-26)

Teniendo en cuenta estos resultado el plan con dosis densa puede considerarse en pacientes con una citorreducción subóptima (>1cm) y con histología serosa.

Otra forma de administración de quimioterapia fue analizada en el MITO-7, un estudio Italiano que aleatorizó 800 pacientes (estadio Ic a IV de cáncer de ovario) a recibir carboplatino- paclitaxel por 6 ciclos a dosis convencionales vs carboplatino (2AUC) + Paclitaxel (60mg/m²) semanal durante 18 semanas. El análisis con un seguimiento mediano de 22.3 meses mostró que no hay diferencias en SLP. En cuanto a la SG la probabilidad estimada a los 24 meses no mostró diferencia entre ambos planes. Todo esto a expensas de un mejor perfil toxicidad y calidad de vida en el plan semanal. Si bien se está a la espera de resultados de un seguimiento mayor, esta podría ser una opción a considerar, especialmente en pacientes con comorbilidades o con un estado funcional disminuido. (Sandro Pignata, et al. Lancet Oncol 2014; 15: 396-405).

DOSIS DENSAS:

El esquema a dosis densa de paclitaxel fue evaluado en población occidental en 2 estudios fase III randomizados, el GOG-0262 y el ICON8.

El estudio GOG-0262 randomizó 692 mujeres y comparó el régimen de paclitaxel a dosis densa (paclitaxel 80mg/m² semanal + carboplatino AUC 6 x 6 ciclos) vs el esquema tradicional c/3 semanas (paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 6 x 6 ciclos); es de destacar que el uso de bevacizumab estuvo permitido en ambos brazos y su inclusión quedaba a elección del paciente (un 84% de la

población lo recibió). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en SLP siendo de 14.7 vs 14 meses respectivamente (HR 0.89 IC95% 0.74–1.06 $p=0.18$), ni en SG 40.2 vs 39 meses (HR 0,94 IC 95% 0,72–1,23 $p = 0,18$). A diferencia del estudio en mujeres japonesas JGOG3016, cuando se analiza el grupo con enfermedad macroscópica residual no se observa beneficio a favor del esquema de dosis densa. El perfil de toxicidad y calidad de vida favorecieron al esquema c/3 semanas (N Engl J Med 2016;374:738–48).

El estudio ICON8 randomizó un total de 1566 mujeres a 3 brazos: grupo 1: esquema tradicional c/3 semanas (paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 5–6 x 6 ciclos); grupo 2 paclitaxel a dosis densa (paclitaxel 80mg/m² semanal + carboplatino AUC 5–6 x 6 ciclos), y un 3er grupo de tratamiento semanal (paclitaxel 80mg/m² + carboplatino AUC 2 x semanal x 18 ciclos). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SLP para ninguno de los grupos 17,7 vs 20,8 vs 21 meses respectivamente, los datos de SG no se encontraban maduros al momento de publicación del estudio (SG estimada a 2 años tampoco evidencio diferencias 80 vs 82 vs 78%). En este estudio (a diferencia del estudio JGOG3016) no fueron analizados los datos en función de la presencia de enfermedad macroscópica residual. Tanto el perfil de toxicidad y la calidad de vida fueron mejor con el régimen estándar c/3 semanas (Lancet Oncol 2020; 21: 969–77).

Dados que los resultados evidenciados en el estudio JGOG3016 no fueron reproducidos en población occidental y que el régimen de paclitaxel semanal a dosis densa se asoció con peores resultados en toxicidad y calidad de vida, sin beneficio en SLP ni en SG planteamos, el régimen c/3 semanas como el estándar de tratamiento.

En pacientes con comorbilidades el carboplatino monodroga puede considerarse una alternativa válida. Estudios recientes no han logrado demostrar beneficio en el agregado de una tercera droga (como gemcitabine, doxorubicina liposomal o topotecan) al régimen estándar de carboplatino–paclitaxel, ni tampoco al cambiar de doblete.

El estudio MITO– 2 publicado en 2010 concluyó que la asociación de carboplatino + doxorubicina liposomal no es inferior al régimen estándar con distinto perfil de toxicidad y constituye una alternativa en casos individualizados.

De acuerdo a las consideraciones realizadas las opciones de quimioterapia luego de la cirugía son:

- Paclitaxel 175 mg /m² i/v en 3 hs + Carboplatino AUC 6 i/v c/ 21 días x 6 ciclos
- Paclitaxel 80 mg/m² i/v D1, 8 y 15 (dosis densa) + Carboplatino 6 AUC i/v D1 c/21 días x 6 ciclos
- Docetaxel, 60–75 mg/m² IV + Carboplatino AUC of 5 to 6 día 1, c/21 días x 6 ciclos.
- Carboplatino 2AUC + Paclitaxel 60mg/m² semanal durante 18 semanas
- Carboplatino 6 AUC i/v monodroga cada 21 días por 6 ciclos

El aumento del número de ciclos por encima de 6 no produce beneficio adicional y determina mayor toxicidad.

Cuando en la cirugía inicial no pudo realizarse, la citorreducción secundaria está condicionada a la respuesta a la quimioterapia. En esos casos se realizará el procedimiento estandarizado para los estadios I y II.

NEOADYUVANCIA

Esta es una modalidad terapéutica que podría plantearse en aquellas pacientes con una enfermedad clínica avanzada o identificada por TAC de abdomen y pelvis y/o en quienes probablemente no es posible una citorreducción quirúrgica óptima.

Para plantear dicha modalidad terapéutica es importante la necesidad de contar con una confirmación histológica y los medios para obtenerla.

El mismo podrá obtenerse por biopsia al realizar una laparoscopia o laparotomía, en caso de ser esto factible y/o a través de la realización de una paracentesis con estudio citológico y/o con el apoyo concordante de la imagenología y/o MT elevados con un perfil compatible.

Tratamiento neoadyuvante en pacientes candidatas a citorreducción primaria estadio IIIC y IV

Potenciales ventajas: downstaging de la enfermedad, permitiendo una cirugía más conservadora, así como una menor morbilidad quirúrgica; mayor citorreducción lo que implicaría una mejoría del pronóstico ; escenario ideal para la investigación de nuevas terapias.

Potenciales desventajas: progresión de la enfermedad bajo quimioterapia ; imprecisión diagnóstica basada en una core de un implante peritoneal o del estudio del liquido ascitis o pleural (sabiendo pueden existir casos de diagnostico de tumores GI luego de la cirugía); fibrosis generada por la quimioterapia podría dificultar la resección de la enfermedad macroscópica; hipótesis de inducción de mayor quimio resistencia con quimioterapia de inicio en enfermedad voluminosa por selección de clones resistentes.

Hasta el año 2010, los resultados de los estudios disponibles eran contradictorios, favoreciendo algunos de éstos, la cirugía primaria de citorreducción, mientras otros favorecían la realización de QT neoadyuvante seguida de cirugía citoreductora de intervalo.

En la actualidad hay publicados dos estudios fase III de no inferioridad que comparan ambos procedimientos en pacientes con cáncer de ovario estadios IIIC y IV candidatas a citorreducción.

El primero fue llevado a cabo por Vergote y cols. y publicado en 2010 (EORTC 55971). Comparó la realización de cirugía citorreductora primaria, seguida de 6 ciclos de PQT con sales de platino vs. la realización de 3 ciclos de QT neoadyuvante, seguida de cirugía citorreductora de intervalo, y 3 ciclos más de PQT con sales de platino en pacientes con estadio IIIC y IV y más 70 % de las pacientes presentaron una metástasis de mayor tamaño (excluyendo el ovario) de más de 5 cm medida por TC, laparoscopia o laparotomía. El plan de PQT utilizado en casi todas las pacientes fue Carboplatino – Paclitaxel a las dosis habituales. El porcentaje de pacientes con enfermedad residual menor o igual a 1 cm fue de 42 % con cirugía primaria versus 81% en pacientes que recibieron neoadyuvancia, pero esto no impactó en los resultados ya que el estudio no mostró diferencias significativas en cuanto a la supervivencia libre de progresión, ni supervivencia global de las pacientes (SV mediana de 29 y 30 meses); sin embargo los eventos adversos postoperatorios G3–G4 (hemorragias 4.1 % vs 7.4%; infecciones 2% vs 8%; tromboembolismos 0 % vs 3%) y las muertes post operatorias (0.7 vs 2.5%) fueron menores en el brazo de neoadyuvancia. (Vergote I et al. N Engl J Med 2010;363:943–53.)

Un análisis de subgrupo no planificado de este estudio realizado en forma retrospectiva evidenció que las pacientes con menor volumen tumoral podrían obtener mayor beneficio con la cirugía primaria que con la neoadyuvancia. Así pacientes con estadio IIIC con metástasis de mayor diámetro (excluyendo al ovario) menor o igual a 45 mm se beneficiaron más de la cirugía primaria que de la neoadyuvancia (20% de los pacientes del estudio con supervivencia a 5 años 43% vs 17%, a favor de la cirugía primaria; p de interacción 0.024). Por otro lado, las pacientes con mayor carga tumoral, es decir estadio IV y metástasis de mayor diámetro mayor a 45 mm se beneficiaron más de la neoadyuvancia (16% de las pacientes del estudio con SV a 5 años : 23% vs 2% a favor de la neoadyuvancia; p de interacción 0.024). Para las pacientes en los grupos intermedios, este análisis muestra que las diferencias en SVG son menores entre ambos brazos (Eur J Cancer. 2013 ;49(15):3191–201)

El segundo estudio de no inferioridad fue llevado a cabo por Kehoe y cols. y publicado en 2015, y comparó cirugía citorreductora primaria, seguida de 6 ciclos de PQT con Platinos vs. la realización de 3 ciclos de QT neoadyuvante, seguida de cirugía citorreductora de intervalo, y 3 ciclos más de PQT con sales de Platino en 550 pacientes con EIII (72% estadio IIIC, 3% estadio IIIA y 3% estadio IIIB) y IV candidatas a cirugía de citorreducción. El plan de PQT utilizado en el 70 % de las pacientes fue Carboplatino – Paclitaxel a las dosis habituales mientras 23% de las pacientes recibieron Carboplatino monodroga (Lancet 2015 ; 386:249–257). El porcentaje de pacientes con enfermedad residual menor o igual 1 cm fue 41% con cirugía primaria versus 73% con neoadyuvancia, pero esto no impactó en los resultados finales.

Al igual que el estudio anterior, los resultados muestran que la QT neoadyuvante es no inferior en supervivencia libre de progresión ni supervivencia global (22.6 m versus 24 m) a la cirugía inicial seguida de QT, pero si se asoció a menores complicaciones perioperatorias G3–4 (14% vs 24%) y menor mortalidad postoperatorio (1% vs 6%)

De estos estudios se critica:

- que son estudios de no inferioridad (uno de los cuales, el de Vergote et al, permite que una mortalidad hasta 25% superior pueda ser considerada como no inferior)
- el tiempo mediano de la cirugía menor a lo habitual (165 mins EORTC y 120 minutos en CHORUS)
- el bajo porcentaje de pacientes con citorreducción óptima menor a 1 cm en y la menor SVLP y SVG en comparación con la reportada en otros estudios con similar criterio de inclusión en pacientes que son tratadas con cirugía primaria, reportándose en estos estudios citorreducción menor o igual a 1 cm en hasta 71% de las pacientes y SVG de hasta 50 meses (vs 29 meses en el estudio de la EORTC y 22.6 m en el estudio CHORUS) (Chi DS et al. Gynecol Onco 2012;124:10–14)

En suma: Si bien en base a los resultados no inferiores en SVG de los estudios Fase III, la PQT neoadyuvante (por 3 ciclos seguido de cirugía de intervalo y 3 ciclos adicionales) podría considerarse una opción válida para las pacientes con cáncer de ovario E IIIC y IV candidatas a una citorreducción óptima y con el beneficio agregado de una menor morbilidad post operatoria, esta estrategia no es por el momento estándar en pacientes candidatas a citorreducción, debido a las críticas mencionadas de estos estudios.

Pensamos la neoadyuvancia si es una estrategia podría considerarse en algunas pacientes con tumores serosos de alto grado (no en otras histologías menos quimiosensibles como mucinosos, células claras o serosos de bajo grado) que:

- a) son malas candidatas a la cirugía primaria por estado general o comorbilidades
- b) pacientes con estadio IV con enfermedad metastásica superior a los 45 mm (excluyendo el ovario).

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

El cáncer de ovario sigue limitándose a la cavidad peritoneal en gran parte de su evolución natural. Esta propagación intraperitoneal es la característica más común y reconocida del cáncer de ovario y hace que esta enfermedad sea candidata ideal para la estrategia de administración de fármacos intraperitoneales.

La base racional de la quimioterapia intraperitoneal (IP) es erradicar la enfermedad residual mediante la concentración del efecto citotóxico, la generación de altas concentraciones de fármacos directamente en la cavidad peritoneal, y la reducción de los efectos tóxicos sistémicos asociados con el método estándar de administración intravenosa.

Un metaanálisis que analizó ocho ensayos aleatorios, incluyó 1819 mujeres que recibían tratamiento primario para el cáncer de ovario. Los resultados del análisis demostraron que las pacientes tenían menos probabilidades de morir si recibían un componente intraperitoneal (IP), [CR] = 0,79; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,70 a 0,90) y un aumento en el intervalo libre de enfermedad (CR = 0,79; IC del 95%: 0,69 a 0,90). Los resultados de este metaanálisis proporcionan las estimaciones más fiables de los beneficios de supervivencia relativos del tratamiento IP sobre el tratamiento IV (DOI https://doi.org/10.1007/978-1-59745-195-6_3)

Posteriormente un estudio fase III (GOG 172), randomizado, incluyó 429 pacientes en estadio III con enfermedad residual $\leq$ a 1 cm. Las pacientes fueron aleatorizadas para Paclitaxel 135 mg/m² IV durante 24 hs en el D1 y Cisplatino 75 mg /m², IV en el D2 vs Paclitaxel 135 mg/ m² IV durante 24 hs en el D1 y Cisplatino 100 mg /m² IP en el D2, seguido de Paclitaxel 60 mg/m² IP en el D 8 por 6 ciclos. El mismo evidenció una SVLP: 18.3 m vs 23.8 m HR 0.80, (IC 95 % 0.64–1–00) p= 0,05 y SVG: 49.7 m vs 65.6 m HR 0.75 , CI 95 % (0.58–0.97) p= 0,03. El brazo de la QT IP presentó mayor toxicidad en términos de dolor, así como toxicidad hematológica, gastrointestinal, metabólica y neurológica (Gynecol Oncol. 2011 Sep; 122(3):527–31. Epub 2011 Jun 12)

El estudio GOG 252 (J Clin Oncol. 2019 Jun 1;37(16):1380–1390) randomizó 1560 pacientes con tumores epiteliales de ovario, trompas o primitivo peritoneal EII–IV, con PS 0–2 a recibir tratamiento intravenoso o intraperitoneal con Carboplatino o Cisplatino. El grupo control recibió Carboplatino AUC 6 cada 21 días y Paclitaxel 80 mg/m² semanal IV y las pacientes con tratamiento IP recibieron Carboplatino AUC 6 IP cada 21 días con Paclitaxel 80 mg/m² IV semanal o Cisplatino 75 mg/m² IP cada 21 días con Paclitaxel 135 mg/m² D1 y 60 mg/m² D8 IP. Todas las pacientes recibieron Bevacizumab IV 15 mg/kg cada 21 días por 21 ciclos. La SVLP fue 24.9, 27.4 (HR 0.925; IC 95%, 0.802 a 1.07) y 26.2 meses (HR 0.977; IC 95%; 0.847 a 1.13) y la SVG 75.7, 78.9 (HR 0.949; IC 95%, 0.799 a 1.128) y 74.9 (HR 1.05; IC 95%, 0.884 a 1.24) meses para QTIV, QTIP con Carboplatino y QTIP con CDDP respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas

Este estudio con diseño y planes diferentes (dosis menores de CDDP y de Paclitaxel, y agrega Bevacizumab a todos los pacientes) no confirma los resultados del estudio previo GOG 172. A pesar de los resultados negativos de este estudio la QTIP podría considerarse una opción válida en base al estudio GOG 172 para pacientes seleccionadas jóvenes con PS 0, sin comorbilidades, EII – III completamente resecaados, en las que se prevé puedan tolerar el tratamiento completo. El plan para utilizar sería el de dicho estudio, sin el agregado de Bevacizumab y estando en un centro con experiencia, dada la alta morbi–mortalidad.

Están pendientes los resultados de otro estudio fase III, iPOCC.

La posibilidad de complicaciones relacionadas con el catéter y frente al más acentuado perfil de toxicidad de este tratamiento, se recomienda realizarlo en equipos interdisciplinarios y con

experiencia en la técnica. Requiere además de equipamiento no disponible en el momento actual en nuestro medio.

QT Intraperitoneal Hipertérmica

La quimioterapia intraperitoneal durante la cirugía se puede administrar en condiciones de hipertermia – HIPEC. La hipertermia aumenta la penetrancia de la QT a nivel de la superficie peritoneal y aumenta la sensibilidad al tratamiento al producir un daño en la reparación del ADN.

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) se administra al finalizar la cirugía citorreductora laparotómica. Se llena el abdomen con una sustancia salina que circula constantemente con el uso de un bombeo a través de un calentador, logrando con dicha circulación una temperatura intrabdominal de 40°C. Se inicia luego la perfusión de CDDP a dosis de 100 mg/m² (50% de la dosis de inicio, 25% a los 30 minutos y 25% a los 60 minutos). Al finalizar la perfusión se utiliza una bomba que extrae la mayor cantidad del líquido posible, vaciando el abdomen. El procedimiento dura 120 minutos en total. Para prevenir la nefrotoxicidad se administra tiosulfato de sodio en bolo al inicio del HIPEC y en infusión continua durante 6 horas. Existe evidencia contradictoria respecto al uso de la HIPEC.

El estudio OVHIPEC (N Engl J Med 2018;378:230–40) fase III con 145 pacientes con tumores epiteliales de ovario, trompas o primitivo peritoneal EIII evaluó el agregado durante la cirugía citorreductora de intervalo de HIPEC con CDDP en pacientes con enfermedad residual menor a 2.5 mm. Si bien se mostró un beneficio en SVLR (HR 0.66, IC 95%, 0.50 a 0.87, p=0.003) con una mediana de 14.2 vs 10.7 meses y en SVG (HR 0.67, IC 95%, 0.48 a 0.94, p=0.02) con una mediana de 33.0 vs 45.7 meses, ha sido un estudio cuestionado por su metodología, así como por ser un estudio pequeño.

Otro estudio Coreano (. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5520) que evaluó el rol de la HIPEC en la cirugía de citorreducción primaria o de intervalo en pacientes con EIII–IV, no evidenció beneficio en SVLP ni SVG.

Dado que el beneficio se observó en un único estudio pequeño, con múltiples debilidades metodológicas, y de acuerdo con las guías internacionales, por el momento no se recomienda como un tratamiento estándar en el cáncer de ovario avanzado.

Se aguardan resultados de estudios en curso con el agregado de HIPEC tanto en cirugía citorreductora primaria como de intervalo.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO:

Si bien la mayoría de las pacientes logra una remisión completa de la enfermedad luego de la cirugía y la QT de primera línea, un alto porcentaje de ellas recaerá. En este sentido se ha estudiado el rol de la terapia de mantenimiento o consolidación en pacientes con una respuesta clínica o patológica completa una vez finalizado el curso de 6 ciclos de QT basada en platino.

Múltiples estudios con un bajo número de pacientes han abordado el rol de la terapia de mantenimiento en el cáncer de ovario, no habiendo consenso al respecto.

Este tema se analizó también en un revisión Cochrane publicada en 2010 y actualizada en 2013, donde analizan más de 1600 candidatas a recibir QT de mantenimiento vs observación, concluyendo que no existe beneficio ni en SLP ni en SG con la terapia de mantenimiento con QT en base a platino, doxorubicina y paclitaxel (Cochrane Database Syst Rev . 2013 Jun 29;2013(6):CD007414)

En cuanto a las terapias antiangiogénicas, existe un estudio fase III que analizó el uso de Pazopanib 800mg día durante 24 meses de forma ininterrumpida vs placebo. Tras la intervención se observó un beneficio en SLP de 5,6 meses con Pazopanib vs el placebo, a expensas de una mayor toxicidad G3 y 4. Sin embargo sin beneficio en SG (Gynecol Oncol . 2019 Nov;155(2):186–191).

Hasta el momento para las pacientes que presentan RC o RP a QT de primera línea las estrategias terapéuticas incluyen la vigilancia activa y en aquellas que recibieron QT concurrente con bevacizumab se puede considerar continuar con bevacizumab de mantenimiento. Esta última opción tiene menor nivel de evidencia y no es considerada estándar ya que demostró un beneficio marginal en SVLP y no demostró un beneficio en SVG.

El tratamiento con bevacizumab de mantenimiento exclusivo (en las pacientes que no recibieron PQT concurrente con bevacizumab) no es una opción válida.

El tratamiento con paclitaxel de mantenimiento tiene menor nivel de evidencia ya que demostró beneficio en SVLP, sin aumento en la SVG, a expensas de una mayor neurotoxicidad.

Tratamiento concurrente y de mantenimiento con Bevacizumab:

En cuanto al uso de Bevacizumab en primera línea, existen dos ensayos fase III publicados (ICON 7; GOG 0218) donde se evalúa el uso de Bevacizumab en primera línea de tratamiento, concomitantemente con la quimioterapia y luego en forma de mantenimiento. Destacamos que las dosis de Bevacizumab utilizadas en ambos estudios fueron diferentes (7.5 mg/kg ICON- 7 y 15 mg/kg en GoG 0218), así como también existieron algunas diferencias en el diseño de los mismos (como el tiempo de mantenimiento del Bevacizumab e inclusión de pacientes de en estadio precoz de alto riesgo: I o IIA a células claras o grado 3 en el estudio ICON-7) En ambos ensayos se observó un aumento en la mediana de SVLP (17,3m Vs 19,m HR de 0,81 IC 05% 0,70 – 0,93. p= 0,004 para ICON 7 (N Engl J Med 2011; 365: 2484) y 14.1m y 10.3m ; HR 0,717 IC 95% 0,625 – 0,824

P<0,001 para el GOG 0218 (N Engl J Med 2011; 365: 2473) y en la toxicidad del tratamiento. En relación a la SVG, no hubo diferencias estadísticamente significativa en la SVM entre los 2 brazos del tratamiento del GOG 0218 (39 meses) (N Engl J Med 2011; 365: 2473)

En el año 2015 fueron publicados los resultados en SVG del ICON-7 que no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los brazos con y sin Bevacizumab para toda la población estudiada (44.6 vs 45.5 meses p= 0.85). Sin embargo, un análisis no planificado del subgrupo de mayor riesgo de progresión que incluyó 502 pacientes (estadios : III con enf residual >1 cm, III inoperable y IV) muestra un beneficio en SV mediana a favor del Bevacizumab de 4.8 meses (34.5 versus 39.3 m; p= 0.03) (Lancet Oncol 2015; 16: 928-36). Se destaca que se trata de un análisis de subgrupo no planificado por lo que estos resultados deberían confirmarse con un estudio prospectivo randomizado.

Destacamos que las dosis de Bevacizumab en ambos estudios fueron distintas (7.5 mg/kg ICON- 7 y 15 mg/kg en GoG 0218), así como también el diseño de los mismos. Si bien estos datos arrojan la existencia de un beneficio biológico del Bevacizumab, creemos que aún se requiere más investigación para incorporar su uso en primera línea de tratamiento junto a la quimioterapia estándar.

Terapia de mantenimiento con Inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) en 1 línea.

Tres estudios han evaluado el rol de terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado EIII-IV independientemente de la presencia de mutación BRCA. En cada uno de los tres estudios se evaluó un fármaco diferente (niraparib, olaparib y veliparib) y una manera distinta de incorporarlo en el tratamiento actual: en un estudio se utilizó un inhibidor PARP solo (niraparib en el estudio PRIMA), en otro se añadió a bevacizumab (olaparib en el estudio PAOLA1), y en el tercero se añadió a la quimioterapia (veliparib en el estudio VELIA).

Además, contamos con un estudio que evaluó el papel de olaparib de mantenimiento en pacientes BRCA mutadas (estudio SOLO1).

Estos estudios evidenciaron un aumento en la SVLP, más evidente para pacientes BRCA mutadas o con deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) determinada mediante myChoice (Myriad).

Estos resultados, si bien son alentadores, deben interpretarse con cautela ya que están pendiente los resultados en SVG por lo que se desconoce el impacto a largo plazo de estos agentes en el tratamiento de mantenimiento. Además, se deben considerar los efectos adversos conocidos: leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos y otros efectos a largo plazo que podrían ser desconocidos, así como el posible desarrollo de resistencia cruzada con otros agentes (p. ej., platino).

Al momento de seleccionar el tratamiento debemos tener en cuenta que, si bien no existen estudios que comparen el rol de los diferentes inhibidores entre sí, el único que demostró beneficio en SVLP como agente único, independientemente de la presencia de mutación BRCA y de HRD fue el niraparib.

El estudio fase III PRIMA se aleatorizaron 2:1, 733 pacientes que habían alcanzado respuesta parcial o completa con QT de primera línea en base a platino, a recibir niraparib (200 mg día para las pacientes que pesen < 77 kg o con un recuento de plaquetas < 150 000/ μ l o 300 mg una vez al día para las que pesen $\geq$ 77 kg y con un recuento de plaquetas $\geq$ 150 000/ μ l, durante 3 años o placebo. El 50,9 % de las pacientes presentaron HRD determinada mediante myChoice (Myriad). El objetivo primario fue la SVLP en las pacientes con HRD y para la población general. Con una mediana de seguimiento de 13,8 meses, el mantenimiento con niraparib mejoró la SVLP en las pacientes con HRD: SVLP mediana 21,9 meses vs. 10,9 meses; (HR 0,43 IC 95% 0,31 – 0,59 $p < 0,0001$) y en total de las pacientes: SVLP mediana 13,8 meses vs. 8,2 meses (HR 0,62 IC 95% 0,50–0,76; $p < 0,0001$) para las pacientes que recibieron niraparib y placebo respectivamente. El análisis pre especificado por subgrupo evidenció un beneficio menor en las pacientes sin HRD, siendo la mediana de SVLP de 8,1 vs. 5,4 meses (HR 0,68 IC 95% 0,49–0,94). Están pendientes los resultados en SVG. Los efectos adversos G3–4 fueron: anemia en 31 vs. 1,6%, trombocitopenia en 28,7 vs. 0,4% y neutropenia en 12,8 vs. 1,2 % en las pacientes que recibieron niraparib y placebo respectivamente (N Engl J Med . 2019 Dec 19;381(25):2391–2402).

Niraparib es el primer inhibidor de la PARP en demostrar beneficio en SVLP en pacientes con cáncer de ovario avanzado, luego del tratamiento con quimioterapia de primera línea basada en platinos, en pacientes BRCA mutadas y no BRCA mutadas, HDR positivas y HDR negativas.

En el estudio fase III PAOLA 1 se aleatorizaron 2:1, 806 pacientes que habían alcanzado respuesta parcial o completa con QT de primera línea con platinos y taxanos más bevacizumab a recibir tratamiento de mantenimiento con olaparib 300 mg dos veces al día durante 24 meses + bevacizumab (n = 537) o placebo + bevacizumab (n = 269). El 50 % de las pacientes presentaron HRD determinada mediante myChoice (Myriad). El objetivo primario fue la SVLP. Con una mediana de seguimiento de 22,9 meses la mediana de SVLP en la población general fue de 22,1 vs. 16,6 meses (HR 0,59 IC 95 % 0,49–0,72 $p < 0,001$). El análisis pre especificado por subgrupo evidenció que las pacientes con mutación BRCA y HRD fueron las que tuvieron mayor beneficio. En las pacientes con mutación BRCA la SVLP fue de 37,2 vs. 21,7 meses (HR 0,31 IC 95% 0,20– 0,47) y en las pacientes con HRD la SVLP fue de 37,2 vs. 17,7 meses (HR 0,33 IC 95% 0,25–0,45) para el brazo de olaparib más bevacizumab y bevacizumab respectivamente. No se observó beneficio en pacientes con HRD negativo (16,6 vs 16,2 meses HR 1,00; IC 95% 0,75–1,35). Los datos de la SG no estaban maduros. Los efectos adversos de grado 3/4 más frecuentes en el brazo con olaparib más bevacizumab en comparación con bevacizumab: anemia (22% vs. 2%), neutropenia (9 % vs. 5 %), diarrea (3% vs.0%) y astenia (4 % vs. 2 %) (N Engl J Med . 2019 Dec 19;381(25):2416–2428).

En el estudio fase III VELIA se aleatorizaron 1:1:1, 1140 pacientes a recibir solo QT (carboplatino + paclitaxel) o veliparib + QT o veliparib + QT seguido de mantenimiento con veliparib. Las dosis de veliparib fueron de 150 mg dos veces por día durante la QT y las pacientes que completaron 6 ciclos sin progresión, recibieron veliparib en monoterapia a dosis 400 mg dos veces por día durante 2 años. El 63 % de las pacientes presentaron HRD determinada mediante myChoice (Myriad). El objetivo primario fue la SVLP en el brazo solo QT (carboplatino + paclitaxel) y en el brazo veliparib + QT seguido de mantenimiento con veliparib en las pacientes BRCA mutadas, con HRD y en el total de la población. Con mediana de seguimiento de 28 meses, la mediana de SVLP fue: en las pacientes BRCA mutadas 34,7 vs. 22,0 meses (HR 0,44 IC 95%, 0,28–0,68; $P < 0,001$); en las pacientes con HRD 31,9 vs. 20,5 meses; HR 0,57; (HR 0,57; IC 95% 0,43– 0,76; $p < 0,001$) y en la población de intención de tratar 23,5 vs. 17,3 meses (HR 0,68; IC 95% 0,56 –0,83; $p < 0,001$) en las pacientes que recibieron veliparib concurrente y mantenimiento vs. solo QT. El tratamiento con veliparib + QT (es decir sin mantenimiento) no mejoró la SVLP vs. la QT por sí sola. Están pendientes los resultados en SVG. Los efectos adversos de grado 3/4 más frecuentes en el brazo con veliparib de mantenimiento vs. solo QT fueron: neutropenia (58 % vs. 49 %), anemia (38 % vs. 26 %), trombocitopenia (28 % vs. 8 %) y leucopenia (18 vs. 9 %) respectivamente (N Engl J Med . 2019 Dec 19;381(25):2403–2415).

En el estudio fase III SOLO1 se aleatorizaron 2:1, 391 pacientes que habían alcanzado respuesta parcial o completa con QT de primera línea en base a platino, a recibir tratamiento de mantenimiento con olaparib 300 mg 2 veces al día o placebo durante 3 años. Todas las pacientes tenían mutaciones en la línea germinal de BRCA1 ($n = 191$) o BRCA2 ($n = 66$). El objetivo primario fue la SVLP. Con una mediana de seguimiento de 41 meses, la SVLP a 3 años fue 60 vs. 27% (HR 0,30 IC 95%, 0,23–0,41; $P < 0,001$) en el brazo de olaparib y placebo respectivamente.

Si bien el número de pacientes era pequeño en los diferentes subgrupos, todos parecen beneficiarse:

- Cirugía primaria (HR 0,31; IC 95% 0,21–0,46) y de intervalo (HR 0,37; IC 95% 0,24–0,58)
- Con enfermedad residual después de la cirugía (HR 0,44; IC 95% 0,25–0,77) y sin ella (HR 0,33; IC 95% 0,23–0,46)
- Con respuesta completa (HR 0,34; IC 95% 0,24–0,47) y respuesta parcial (HR 0,31; IC 95% 0,18–0,52) a la QT inicial.
- Con las mutaciones BRCA1 (HR 0,41; IC 95 % 0,30–0,56) y BRCA2 (HR 0,20; IC 95 % 0,10–0,37).

Están pendientes los resultados en SVG.

Los efectos adversos G 3/4 se presentaron en el 39% de las pacientes del grupo que recibió olaparib vs. 18% de aquellas que recibieron un placebo. Los efectos adversos G 3/4 más comunes fueron anemia (22 vs. 2%), neutropenia (9 vs. 5%), astenia (4 vs. 2%) y diarrea (3 vs. 0%). Se interrumpió la

administración del fármaco en el 12% de las pacientes que recibieron olaparib vs. 2 % de quienes recibieron un placebo (N Engl J Med . 2018 Dec 27;379(26):2495–2505).

Teniendo en cuenta que existe un único estudio que evidencia beneficio en SVLP para todas las pacientes (independientemente del estado de mutación BRCA y la presencia o ausencia de HRD); que todos los estudios evidenciaron un mayor beneficio en las pacientes con HRD o con mutación BRCA; la posibilidad del desarrollo de resistencia cruzada con otros agentes (p. ej., platino); los efectos adversos conocidos (leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos) y otros efectos a largo plazo que podrían ser desconocidos; creemos necesario un seguimiento más prolongado para conocer si existe un beneficio en SVG y la confirmación en otros estudios prospectivos del beneficio en la población general para incorporar el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP en todas las pacientes.

Dado la magnitud del beneficio SVLP en las pacientes en las pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado E III– IV con HRD o mutación BRCA que lograron una RC o una RP a la PQT basada en platinos pensamos que el tratamiento con inhibidores de la PARP (olaparib 300 mg cada 12 hs durante 2 años o niraparib 200/300 día durante 3 años) es una opción a considerar en este subgrupo de pacientes.

Aunque las pruebas para las mutaciones de *BRCA* se realizan desde hace mucho tiempo, se debe de fomentar la incorporación de las pruebas de HRD en la práctica clínica habitual.

No se recomienda el tratamiento de mantenimiento en pacientes con EI–II, ni el tratamiento con veliparib combinado con QT seguido de terapia de mantenimiento con veliparib, dado que no ha demostrado ser superior a la QT sola y presenta mayor toxicidad.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA

La recaída del cáncer de ovario es habitualmente incurable, y el tratamiento tiene una intención esencialmente paliativa cuyos objetivos son controlar los síntomas relacionados con la enfermedad, mantener o mejorar la calidad de vida, aumentar el tiempo hasta la progresión y prolongar la supervivencia. Salvo algunos casos seleccionados que pueden ser subsidiarios de una cirugía de rescate, el tratamiento de la recaída para la mayoría de las pacientes consiste en quimioterapia. La gran heterogeneidad en el comportamiento clínico de las recaídas y la variedad de tratamientos de segunda línea disponibles, hacen que no se pueda estandarizar el tratamiento de la recaída.

Por ello para la elección del tratamiento hay que tener en cuenta un conjunto de factores dependientes de la enfermedad y de la paciente:

- Respuesta al tratamiento previo y tiempo transcurrido.
- Respuesta y efectos secundarios de las drogas de segunda línea disponibles.

- Comodidad de administración.
- Toxicidad experimentada por la paciente con el o los esquemas previos.
- Situación clínica de la paciente.
- Comorbilidades.
- Preferencia de la paciente.

Se reconocen también algunos factores predictivos de respuesta en la recaída:

- Las recaídas que se presentan luego de los 18 meses de haber finalizado el tratamiento con sales de platino presentan tasas de respuestas semejantes al tratamiento inicial.
- Histología serosa.
- Tamaño tumoral <5cm.
- Número de localizaciones tumorales <2.

En casos seleccionados de recaídas tardías mayores de un año y enfermedad macroscópica resecable, la cirugía exclusiva puede constituir una opción terapéutica.

Debemos clasificar a la enfermedad en 1 de estas 3 categorías:

Enfermedad sensible a platinos: recaída $\geq$ 6 meses de culminada la QT con platinos.

Resistente a platinos: respuesta primaria a platinos con recaída posterior en menos de 6 meses.

Refractaria a Platinos: sin respuesta a platinos o con progresión bajo los mismos.

Con fines prácticos, las categorías segunda y tercera tienen un pronóstico y un manejo terapéutico similar.

Enfermedad sensible a Platinos:

Estos pacientes deben recibir preferentemente un plan de poliquimioterapia que incluya una sal de platino. En caso de no poder recibir plan de PQT, la mejor opción es la administración de Carboplatino monodroga.

Existen varias opciones de PQT para estas pacientes, existen 3 planes con beneficios demostrados en estudios fase III.

El Carboplatino–Paclitaxel es una opción, en igual esquema al realizado en primera línea. Dado el alto porcentaje de pacientes que presentan neuropatía periférica secundaria a una primera línea con Carboplatino–Paclitaxel, se han buscado planes alternativos al mismo para poder evitar dicha toxicidad.

El Carboplatino–Doxorrubicina Liposomal Pegilada es un plan a considerar, basado en el estudio CALYPSO, un estudio fase III de no inferioridad, que randomizó a 970 pacientes platino sensibles a dicho plan, comparado con el plan estándar, de Carboplatino–Paclitaxel, mostró beneficios estadísticamente significativos, en términos de sobrevida libre de progresión (11.3 meses vs. 9.4 meses, $p < 0.05$); con un mejor perfil de toxicidad, entre lo que se destaca la menor incidencia de neuropatía periférica (Pujade–Lauraine E, et al. J Clin Oncol 2010;28:3323–9). Los datos de SG fueron publicados con un seguimiento mediano de 49 meses, no evidenciando diferencias entre ambos grupos de tratamiento (Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Br J Cancer 2012;107(4):588–91).

El Carboplatino–Gemcitabine, se comparó en un estudio fase III a Carboplatino monodroga, mostrando mayor porcentaje de respuesta objetiva (47.2% vs 30.9%, $p < 0.05$), mayor sobrevida libre de progresión (8.6 meses vs 5.8 meses, $p < 0.05$) y con un perfil de toxicidad similar (J Clin Oncol . 2006 Oct 10;24(29):4699–707).

Planes:

- Carboplatino AUC 5 D1+ Doxorrubicina liposomal 30 mg/m² D1 cada 28 días
- Carboplatino AUC 5 D1+ Paclitaxel 175 mg/m² D1cada 21 días
- Carboplatino AUC 4 D1+ Gemcitabine 1000 mg/m² D1, D8 cada 21 días

Existen otros planes de PQT que son recomendados en todas las guías internacionales basados fundamentalmente en buenos porcentajes de respuesta con perfiles de toxicidad aceptables en estudios Fase II, o por extrapolación de resultados en primera línea en estudios fase III.

Todos ellos incluyen una sal de platino:

- Carboplatino – Docetaxel
- Carboplatino – Paclitaxel semanal dosis densa
- Cisplatino – Gemcitabine
- Oxaliplatino – Paclitaxel

Otras drogas en estudio incluyen:

El estudio OVA–301 publicado en 2010 comparó la trabectedina 1,1 mg m² + 30 mg m² adriamicina liposomal cada 3 semanas vs adriamicina liposomal 50 mg m² cada 4 semanas, en enfermedad recurrente luego de tratamiento con platinos. Los pacientes (N= 672) fueron asignados al azar a la trabectedina / PLD (n=337) o PLD (n= 335). La mediana de PFS fue de 7,3 meses con trabectedina / PLD v 5,8 meses con PLD (hazard ratio, 0,79, IC del 95% CI, 0,65 a 0,96; $P= 0,0190$). Tasa de respuesta global (ORR) fue del 27,6% para la trabectedina / PLD v 18,8% para PLD ($P .0080$), en pacientes platino–sensible, era 35,3% vs 22,6% ($P= 0,0042$), respectivamente. ORR, PFS, y la sobrevida global

entre pacientes resistentes al platino no fueron estadísticamente diferentes. La toxicidad hematológica fue mayor para el tratamiento combinado (J.Clinical Oncology 28: 3017–3114)

Tratamiento de mantenimiento con Inhibidores de la poli ADP–ribosa polimerasa (PARP) en cáncer de ovario recurrente sensible a platinos.

Olaparib, Niraparib y Rucaparib fueron evaluados en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado recurrente sensible a platinos que lograron una RP o una RC con platinos. Ninguno de ellos ha sido comparado entre sí

El estudio fase II (STUDY 19) evaluó el rol del olaparib en pacientes con y sin mutación BRCA, evidenciando beneficio en SVLP.

Los estudios fase III SOLO 2, ARIEL 3 y NOVA evaluaron el rol de: olaparib, rucaparib y neratinib respectivamente, el primero incluyó únicamente pacientes con mutación BRCA. Estos estudios, tienen un similar diseño y muestran resultados consistentes con beneficio en la SVLP (objetivo primario de los estudios), clínica y estadísticamente significativo, más evidente para pacientes BRCA mutadas y con deficiencia en la recombinación homóloga. El beneficio en SVLP es a expensas de una mayor toxicidad G 3–4 hematológica, que generalmente es manejable. Además, se deben considerar otros efectos adversos conocidos: leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos y a largo plazo que podrían ser desconocidos.

La SVG fue reportada en los 2 estudios que utilizaron olaparib (STUDY 19 y SOLO 2), si bien fue superior en las pacientes que recibieron olaparib en ambos estudios, ésta diferencia fue estadísticamente significativa únicamente para las pacientes incluidas en el estudio SOLO2 con mutación BRCA germinal confirmada por Myriad BRCA. Están pendientes los resultados en SVG del resto de los estudios.

En el estudio STUDY 19, un estudio fase II, se aleatorizaron 1:1, 265 pacientes que habían recibido dos o más líneas de QT con platino y que habían alcanzado respuesta parcial o completa con el tratamiento en base a platino más reciente, a recibir tratamiento de mantenimiento con olaparib 400 mg 2 veces al día o placebo. El objetivo primario fue la SVLP en la población general y según el estado de mutación BRCA. La SVLP mediana fue 8,4 vs. 4,8 meses (HR 0,35 IC 95%, 0,25–0,49; $P < 0,001$) en el brazo de olaparib y placebo respectivamente. (N Engl J Med 366 (15): 1382–92, 2012). El estatus BRCA fue evaluado en forma retrospectiva en todas las pacientes, el 51 % presentaba mutaciones BRCA germinal o somática. Las pacientes con mutación BRCA fueron las que tuvieron mayor beneficio. En las pacientes con mutación BRCA la SVLP fue de 11,2 vs. 4,3 meses (HR 0,18 IC 95% 0,10– 0,31 $P < 0,001$) y en las pacientes sin mutación BRCA la SVLP fue de 7,4 vs. 5,5 meses (HR 0,54 IC 95% 0,34–0,85; $p = 0,0075$) para el brazo de olaparib y placebo respectivamente (Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):852–61)

Con una mediana de seguimiento de 78 meses, no hubo diferencia en la SG entre los dos grupos para la población total ni para las pacientes BRCA mutadas. La mediana de SVG fue de 29,8 vs. 27,8 meses para el total de las pacientes HR 0,73; IC 95%, 0,55 – 0,95; P = 0,02 (no alcanzó el umbral definido para la significación estadística P <0,0095); y de 34,9 vs. 30,2 meses (HR 0,62; IC 95% 0,42–0,93 P = 0,02 (no alcanzó el umbral definido para la significación estadística P <0,0095) en los pacientes con mutación BRCA, para olaparib y placebo respectivamente. Un análisis post-hoc de la SVG en pacientes con mutaciones BRCA que excluyó a las pacientes que tuvieron crossover; es decir pacientes incluidas en el grupo placebo que a la progresión recibieron un inhibidor de PARP; demostró un beneficio en SVG en las pacientes que recibieron olaparib (HR 0,52; IC 95%: 0,28 a 0,970) (Br J Cancer 119, 1075–1085 (2018). Estos reportes finales en SVG son descriptivos y por lo tanto deben considerarse como generadores de hipótesis.

Los efectos adversos G 3/4 se presentaron en el 35,3 % de las pacientes del grupo que recibió olaparib vs. 20,3 % de aquellas que recibieron un placebo. Los efectos adversos G 3/4 más comunes fueron: astenia (6,6 vs. 3,1%), anemia (5,1 vs. 0,8%), náuseas y vómitos (2,2 vs. 0%). Se interrumpió la administración del fármaco en el 27 % de las pacientes que recibieron olaparib vs. 8,6 % de quienes recibieron un placebo.

En el estudio SOLO2, un estudio fase III, se aleatorizaron 2:1, 295 pacientes con mutación BRCA germinal o somática que habían recibido dos o más líneas de QT con platino y que habían alcanzado respuesta parcial o completa con el tratamiento en base a platino más reciente, a recibir tratamiento de mantenimiento con olaparib 300 mg 2 veces al día o placebo. El objetivo primario fue la SVLP. Con una mediana de seguimiento de 22 meses, la SVLP mediana fue 19,1 vs. 5,5 meses (HR 0,30 IC 95%, 0,22–0,41; P < 0,001); siendo la SVLP a 2 años de 43 vs. 15,1% en el brazo de olaparib y placebo respectivamente. Los efectos adversos G 3/4 se presentaron en el 36 % de las pacientes del grupo que recibió olaparib vs. 18 % de aquellas que recibieron un placebo. Los efectos adversos G 3/4 más comunes fueron: anemia (19 vs. 2%), astenia (4 vs. 2%), neutropenia (5 vs. 4%) náuseas, y vómitos (3 vs. 0%). El tratamiento fue discontinuado en el 11% de las pacientes que recibieron olaparib vs. 2 % de quienes recibieron un placebo (Lancet Oncol 18 (9): 1274–1284). En ASCO 2020 se presentaron los resultados en SVG que fueron publicados en forma de abstract, con una mediana de seguimiento de 65 meses, la mediana de SVG fue de 51,7 vs. 38,8 meses para el total de las pacientes HR 0,74; IC 95%, 0,54 – 1,00; P= 0,054 % en el brazo de olaparib y placebo respectivamente. En un análisis preplanificado la mediana de SVG fue de 52,5 vs. 37,4 meses para de las pacientes con mutación BRCA germinal confirmada por Myriad BRCA HR 0,71; IC 95%, 0,52 – 0,97 ; P = 0,031 (Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 6002–6002).

En el estudio NOVA, un estudio fase III, se aleatorizaron 553 pacientes, 2:1 (203 pacientes con mutación BRCA germinal y 350 sin mutación BRCA germinal) que habían recibido dos o más líneas de QT con platino y que habían alcanzado respuesta parcial o completa con el tratamiento en base a platino más reciente, a recibir tratamiento de mantenimiento con niraparib 300 mg 2 veces al día o

placebo. El objetivo primario fue la SVLP. Las pacientes se categorizaron de acuerdo a la presencia o ausencia de BRCA germinal; y las pacientes sin mutaciones germinal fueron valoradas en forma global y según el estatus HRD. Con una mediana de seguimiento de 16,9 meses, se evidencia un beneficio en SVPL para todos los subgrupos pre planificados, siendo mayor en las pacientes con mutación germinal BRCA o HRD positivas. La SVLP mediana fue de 21 vs. 5,5 meses (HR 0,27 IC 95%, 0,17-0,41; $P < 0,001$) para las pacientes con mutación BRCA germinal; de 12,9 vs. 3,8 meses (HR 0,38 IC 95%, 0,17-0,41; $P < 0,001$) para las pacientes sin mutación germinal BRCA HRD positivas y de 9,3 vs. 3,9 meses (HR 0,45 IC 95%, 0,34-0,61; $P < 0,001$) para todas las pacientes sin mutación BRCA independientemente de la presencia de HRD, en el brazo de niraparib y placebo respectivamente. Un análisis exploratorio evidencia mayor SVLP en las pacientes BRCA sin mutación BRCA germinal ni somática y HRD negativas :6.9 meses vs.3.8 meses (HR 0.58 IC 95%, 0.36– 0.92; $P= 0.02$) que recibieron Niraparib (cita). Fueron publicados los resultados de un análisis post hoc y los datos de SVLP actualizados según el tipo de respuesta (RP o RC) a la última quimioterapia con platinos en pacientes con y sin mutaciones BRCA germinales (J Clin Oncol 37 (32): 2968–2973, 2019). El beneficio fue a favor del niraparib en todos los subgrupos. Están pendientes los resultados en SVG. Los efectos adversos G 3/4 se presentaron en el 74,1 % de las pacientes del grupo que recibió niraparib vs. 22,9 % de aquellas que recibieron un placebo. Los efectos adversos G 3/4 más comunes fueron: plaquetopenia (33,8 vs. 0,6%), anemia (25,3 vs. 0%), neutropenia (19,6 vs. 1,7%), astenia (8,2 vs. 0%) y HTA (8,2 vs. 2,2 %). El tratamiento fue discontinuado en el 14,7 % de las pacientes que recibieron niraparib vs. 2,2 % de quienes recibieron un placebo.

En el estudio ARIEL 3, un estudio fase III, se aleatorizaron 564 pacientes, 2:1 (196 pacientes con mutación BRCA germinal o somática y 368 sin mutación BRCA germinal ni somática) que habían recibido dos o más líneas de QT con platino y que habían alcanzado respuesta parcial o completa con el tratamiento en base a platino más reciente, a recibir tratamiento de mantenimiento con rucaparib 600 mg 2 veces al día o placebo. El objetivo primario fue la SVLP en las pacientes con mutación BRCA, HRD positiva y en toda la población. Los resultados evidencian un beneficio en SVPL para todos los subgrupos pre planificados, siendo mayor en las pacientes con mutación BRCA o HRD positivas. La SVLP mediana fue de 16,6 vs. 5,4 meses (HR: 0,23; $P < 0,0001$) para las pacientes con mutación BRCA; de 13,6 vs. 5,4 meses; $P < 0,0001$) para las pacientes HRD alto, de 10,8 vs. 5,4 meses (HR 0.36, IC 95% 0.30 a 0.45; $p < 0,0001$) para el total de las pacientes. Están pendientes los resultados en SVG. Los efectos adversos G 3/4 se presentaron en el 56% de las pacientes del grupo que recibió rucaparib vs. 15 % de aquellas que recibieron un placebo. Los efectos adversos G 3/4 más comunes fueron: anemia (19% vs. 1%) y la elevación de la alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (10% vs.0 %). El tratamiento fue discontinuado en el 13 % de las pacientes que recibieron rucaparib vs. 2 % de quienes recibieron un placebo (Lancet 390 (10106): 1949–1961, 2017)

En suma: El tratamiento con inhibidores PARP en las pacientes con cáncer de ovario sensible a platinos demostró beneficio en SVLP, siendo mayor para las pacientes con mutación BRCA y HRD positivas: SVLP mediana de 21,0 vs. 5,5 meses (HR 0,27 IC 95% 0,17–0,41) para niraparib en pacientes con

gBRCA; SVLP mediana de 16,0 vs. 5,4 meses (HR 0,23 IC 95% 0,16–0,34) para rucaparib en pacientes con tumor BRCA positivo; y SVLP mediana de 19,1 vs. 5,5 meses (HR 0,30 IC 95% 0,22–0,41) para olaparib en pacientes con gBRCA y sBRCA). La SVG fue reportada en los 2 estudios que utilizaron olaparib (STUDY 19 y SOLO 2), si bien fue superior en las pacientes que recibieron olaparib en ambos estudios, ésta diferencia fue estadísticamente significativa únicamente para las pacientes incluidas en el estudio SOLO 2 con mutación BRCA germinal confirmada por Myriad BRCA. Están pendientes los resultados en SVG del resto de los estudios.

Para aquellas pacientes con mutación BRCA germinal confirmada por Myriad BRCA que no recibieron tratamiento con inhibidores de la PARP de mantenimiento de 1 línea, que presenten RC o RP a platinos puede considerarse el tratamiento de mantenimiento con olaparib a dosis de 300 mg día cada 12 hs.

El tratamiento con inhibidores de PARP no debe recomendarse en pacientes con cáncer de ovario con recaída sensible al platino que ya lo hayan recibido.

ROL DE LA CITORREDUCCION SECUNDARIA

El rol de la citorreducción secundaria en pacientes con cáncer de ovario avanzado sigue siendo un tema controversial. Existe evidencia proveniente de estudios observacionales y retrospectivos que demuestra un aumento en la sobrevida global.

Dos estudios prospectivos FIII evaluaron el papel de la citorreducción secundaria en pacientes con enfermedad recurrente sensibles a platinos, candidatas a resección completa seguida de QT con platinos vs QT con platinos sin cirugía.

Un de ellos el GOG 0213 (N Engl J Med 2019; 381:1929–1939) ya publicado no demostró beneficio en SVG en el total de las pacientes, ni en las pacientes con resección macroscópica completa, según un análisis pos hoc. La selección de las pacientes candidatas a RO fue realizada por el ginecólogo en forma individual y 67 % de las pacientes logro una resección RO.

El segundo estudio, DESKTOP III (ASCO20 Virtual Scientific Program. Abstract 6000) fue presentado en forma de abstract en ASCO 2020. Si bien tuvo un diseño similar al GOG 0213, demostró beneficio en SVG con una diferencia de 7 meses entre el brazo de cirugía y el de QT, a favor de la cirugía (53,7 vs. 46 meses HR 0,75 IC 0.58–0.96 p =0.02). Un análisis post hoc sugiere que el beneficio podría ser a expensas de las pacientes que lograron una cirugía RO (61,9 vs. 28,8 meses p <0,001). En este estudio utilizó el score AGO para seleccionar a las pacientes candidatas a citorreducción óptima, logrando la misma en el 75 % de las pacientes. Se aguarda la publicación del estudio para un mejor análisis de los resultados.

Por lo anteriormente mencionado pensamos que la citorreducción secundaria podría ser una opción para considerar en un pequeño subgrupo de pacientes seleccionadas con enfermedad platino sensible de bajo volumen, buen PS, con alta probabilidad de resección macroscópicamente completa. Sin embargo, este beneficio debe balancearse con el riesgo quirúrgico, el deterioro de la QL y las limitaciones de las técnicas de imagen disponibles para guiar la selección de las pacientes.

Enfermedad resistente o refractaria a Platinos:

Este subgrupo de pacientes tiene muy mal pronóstico, por lo que el planteo es realizar un tratamiento paliativo. Se plantea como primera opción la monoquimioterapia, y frente a una progresión, realizar planes secuenciales con otras drogas activas. Los platinos no deben ser de primera elección, aunque existen algunos estudios fase II que muestran que, cambiando el modo de administración a un plan semanal, puede aparecer cierto grado de respuesta.

Las drogas utilizadas son múltiples, y basadas sobre todo en algún porcentaje de respuesta en estudios fase II con aceptable perfil de toxicidad. Sólo 3 drogas han sido probadas en estudios fase III: Doxorrubicina liposomal pegilada, Gemcitabine y Topotecan, por lo cual deberían ser las opciones para plantear en primer lugar.

Opciones:

- Doxorrubicina liposomal pegilada 30 mg/m² D1 cada 21 días
- Gemcitabine 1000 mg/m² D1 cada 21 días
- Topotecan 1–1.5 mg/m² D1–D5 cada 21 días
- Vinorelbine 25–30 mg/m² semanal
- Paclitaxel semanal 60 mg/m² semanal
- Capecitabine 2500 mg/m² D1–D14
- Etopósido v/o 50 mg/m² día

En caso de que la paciente no esté en condiciones de realizar un tratamiento con QT, otra opción válida es la hormonoterapia. La misma ha demostrado respuestas del orden del 25–50%, con muy buena tolerancia.

- Tamoxifeno 40 mg/día
- Inhibidores de la Aromatasa (Anastrozole 1 mg/ día, Letrozole 2.5mg día).

Terapias antiangiogénicas en la enfermedad recurrente.

En cuanto al uso de Bevacizumab en la recaída de la enfermedad, existe evidencia para el uso del mismo, tanto en enfermedad sensible como en la resistente a platino.

Enfermedad sensible a platinos:

El estudio OCEANS (J Clin Oncol . 2012 Jun 10;30(17):2039–45) valoró el uso de Bevacizumab a 15 mg/kg, junta quimioterapia de segunda línea (Carboplatino – Gemcitabine), tanto concomitante con la quimioterapia como en mantenimiento, en enfermedad sensible a platino. Con una mediana de 6 ciclos de QT y de 12 ciclos para el Bevacizumab, el estudio mostró un aumento en la SVLP que fue de 8,4 y 12,4 meses a favor del uso de Bevacizumab, con un HR de 0,484 IC 0,388 a 0,605; $P < 0.0001$. En cuanto a la SVG, no se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del uso de Bevacizumab. En cambio, si se documentó, un aumento en la toxicidad (proteinuria e HTA G3 o mayor).

Si bien el endpoint del ensayo OCEANS se alcanzó, creemos que por las características de la enfermedad (pronóstico favorable en comparación con el platino resistente) y la falta de aumento en la SVG con una toxicidad no despreciable, pensamos que se requiere aún más evidencia para recomendar su uso.

El estudio fase III ICON6 (Lancet 2016; 387: 1066–74), evaluó el agregado de Cediranib (antiangiogénico inhibidor de TK) concurrente con la quimioterapia de segunda línea en base a sales de platino y como mantenimiento en la enfermedad recurrente platino sensible (ILE>6 m de la 1ra línea). Se demostró un aumento estadísticamente significativo de la SVLP con una diferencia de 2.3 meses (11m vs 8.7 m). El escaso beneficio en SVLP con Cediranib, sumado a la mayor toxicidad en ambas fases del tratamiento, concurrente (diarrea g1–3, HTA g1–3, neutropenia g1–2, hemorragias g1–2) y de mantenimiento (diarrea, HTA, neutropenia durante la QT, hemorragias g1–2) y la no demostración hasta el momento de un impacto en la SVG llevan a no recomendar este tratamiento.

Enfermedad resistente a platinos:

El estudio AURELIA (J Clin Oncol . 2014 May 1;32(13):1302–8), fase III, randomizado abierto, valoró el agregado de Bevacizumab (10mg/kg cada 2 semanas o 15mg/kg cada 3 semanas) a la monoquimioterapia convencional (doxorrubicina liposomal, paclitaxel o topotecan) en la enfermedad recurrente resistente a platinos vs la quimioterapia sola. Cabe destacar que las pacientes con riesgo de perforación intestinal fueron excluidas de estudio y que se permitió, en las pacientes del grupo de QT sola ante la progresión el uso de bevacizumab monodroga. Con un seguimiento mediano de 13 meses se observó un aumento en la SLP de 3.4 meses vs 6.7 meses a favor del uso de combinado de bevacizumab + quimioterapia, con un HR de 0.48 95% IC de 0.38 – 0.60 $P < 0.001$. Sin diferencia en la SVG. En cuanto al perfil de seguridad, se vieron los mismos efectos secundarios que con el uso de Bevacizumab que en otras indicaciones.

SEGUIMIENTO

1er. año: Controles clínicos cada 3 meses, Dosificación de CA 125 cada 3 meses, TAC abdomen y pelvis (Opcional)

2do. año: Controles clínicos cada 4 meses, Dosificación de CA 125 cada 4 meses, TAC abdomen y pelvis (Opcional)

3er. año y 4to. año: Controles clínicos cada 6 meses, Dosificación de CA 125 cada 6 meses, TAC de abdomen y pelvis (Opcional)

5to. año: Control clínico anual, Dosificación de CA 125 anual, TAC de abdomen y pelvis (Opcional)

Un estudio reciente demostró que iniciar quimioterapia de segunda línea basada en el ascenso exclusivo del CA 125 si bien adelanta el inicio del tratamiento en 5 meses no determina beneficios en sobrevida.

Sin embargo, la determinación seriada de este marcador brinda la posibilidad de detectar lesiones potencialmente resecables, considerando que frente al ascenso del mismo se solicitan estudios imagenológicos.

CÁNCER DE OVARIO EN LA PACIENTE AÑOSA

El cáncer de ovario en la mujer añosa (>65 años) merece una mención especial. Es una patología muy prevalente en este grupo etario, así como lo son aumento de las condiciones comórbidas, la dependencia funcional y la polifarmacia.

Se ha reportado que el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario empeora con la edad (Crit Rev Oncol Hematol 2000; 35:161–179) y eso está relacionado con tratamientos a dosis reducidas, el abandono precoz o el no uso de quimioterapia por miedo a las toxicidades (J Clin Oncol 2011; (29) 3921–26).

Varias estrategias se han descrito para mejorar la tolerabilidad de estas pacientes a la QT en primera línea como el uso de carboplatino monodroga o la administración de dosis semanales reducidas (MITO-7), con el objetivo de reducir la toxicidad mientras se mantiene la eficacia.

Dos estudios (EWOC1 y EWOC2) evaluaron el uso de QT en población añosa, e identificaron que la depresión es un factor de peor pronóstico en esta población.

En un análisis combinado de estos estudios (EWOC3) se desarrolló un score de vulnerabilidad geriátrica (donde se incluye albúmina sérica, linfopenia y la evaluación de la actividad diaria) que permite identificar los pacientes que presentan un peor pronóstico y que se beneficiarán de una valoración interdisciplinaria.

La quimioterapia en la paciente añosa con cáncer de ovario, fue abordado en una de las plenarias de ASCO de este año, en el cual se sugiere la importancia de una valoración geriátrica en aquellas pacientes que se valora como vulnerable, con el fin de optimizar los recursos de tratamientos para este grupo de pacientes.

Actualmente está en curso un estudio fase III (GOG 273) que se restringe a pacientes mayores de 70 años candidatas a tratamiento de primera línea en donde se evalúan tres brazos que permitirán responder la pregunta del tratamiento óptimo para este grupo de pacientes (Brazo 1: carboplatino semanal, Brazo 2: Carboplatino AUC 5 + Paclitaxel 135mg/m² cada 3 semanas o Brazo 3: Carboplatino AUC 5 + Paclitaxel semanal 60mg/m²).

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende una serie de neoplasias que tienen en común la hiperproliferación de las células trofoblásticas luego de una fertilización anormal. Esta patología incluye dos condiciones premalignas: la mola hidatiforme completa e incompleta. Las formas malignas se denominan bajo el nombre de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) que se compone de: la mola invasiva, el tumor del sitio placentario, el coriocarcinoma y el tumor trofoblástico epitelioide.

Incluye un grupo de enfermedades originadas por la proliferación del trofoblasto placentario, desde enfermedades benignas como la mola hidatiforme completa y parcial, y enfermedades malignas como el coriocarcinoma, el tumor del sitio placentario y el tumor trofoblástico epitelioide.

EPIDEMIOLOGIA

En Uruguay la incidencia de embarazo molar es similar a USA con 1 cada 1100 embarazos. Para el coriocarcinoma es de 1 cada 160.000 embarazos normales.

FACTORES DE RIESGO

Ambos extremos de la edad fértil (adolescentes y mayores de 40 años) se han asociado a un mayor riesgo de embarazo molar. Los factores dietéticos que pueden asociarse a un mayor riesgo de mola hidatiforme son: una dieta pobre en proteínas y el déficit de vitamina A.

Los antecedentes de ETG, la región geográfica (Asia) y los abortos previos, también han demostrado asociación significativa.

DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El diagnóstico es de sospecha clínica y de confirmación paraclínica e histopatológica.

Diagnóstico:

- Anamnesis y Examen Físico.
- Ecografía de abdomen y pelvis (gold standard)
- B HCG
- TSH, T3, T4 (si la BhCG es > 100,000 mIU/ml) ya que niveles altos de bhcg pueden producir un cuadro de hipertiroidismo secundario.

- Hemograma, FH y EH
- Estudio anatomopatológico y genético.
- Rx Tx (F y P)
- Otros estudios de imagen: para pacientes sin metástasis vaginales en el examen, una radiografía de tórax normal y pruebas de función hepática normal, no es necesario obtener imágenes adicionales, ya que es poco probable que haya metástasis a distancia.

Si hay evidencia de enfermedad metastásica en la evaluación inicial, la evaluación debe ampliarse para incluir uno o más de los siguientes estudios:

- TC del abdomen y pelvis (Si se visualizan metástasis en la RxTx)
- PET-TC sin rol en la estadificación. Útil en enfermedad residual o en pacientes con enfermedad de alto riesgo que persisten con bhcg elevada sin evidencia de enfermedad por otros métodos. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:505–513.
- RNM o TC de cráneo.

En CORIOCARCINOMA, debido al alto riesgo de diseminación hematológica:

- TAC o RNM Encefálica
- TAC de Abdomen y Tórax

Factores de riesgo

- Edades reproductivas extremas alteración genética
 - Antecedente de embarazo molar o anormal
- coriocarcinoma: 1/160.000 embarazos normales 1/15.000 abortos 1/40 embarazo molar
- Lejano Oriente (RR x 5–10)
 - Grupo sanguíneo (OxA, AxO, B, AB) discutido

Estadificación

Clasificación FIGO (2000)

- ESTADIO I: BhCG persistentemente elevados; tumor confinado al cuerpo uterino
- ESTADIO II: tumores que se extienden a los anexos o a la vagina, pero limitados a las estructuras genitales

- ESTADIO III: metástasis pulmonares en la RxTx, con o sin compromiso uterino, pélvico o vaginal
- ESTADIO IV: enfermedad metastásica fuera de los pulmones y la pelvis y/o la vagina

Factores pronósticos modificados por la OMS adaptados por laFIGO

CARACTERISTICAS	PUNTAJE			
	0	1	2	4
Edad	<40	≥ 40		
Embarazo previo	Mola	Aborto	Término	
Intervalo desde emba previo (meses)	<4	4-6	7-12	>12
HCG pre tto	<1000	1000-10.000	>10.000-100.000	>100.000
Tamaño de masa tumoral mayor (incl útero)		3-4	≥5	
Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, Riñón	T. digestivo	SNC, Hígado
Nº de metástasis identificadas		1-4	5-8	>8
QT previa fallida			Una droga	Dos o más

La puntuación total para un paciente se obtiene mediante la suma de las puntuaciones de cada factor pronóstico.

Puntuación total: ≤ 6 puntos: Bajo riesgo

≥ 7: Alto riesgo.

(Kohorn EI, et al Int J Gynecol Obstet 2000, 10: 84–88)

TRATAMIENTO

(ver cuadros 1 y 2)

Mola hidatiforme

- Succión de Mola con ocitocina, dilatadores y Curetaje.
- Luego control de B HCG semanal hasta que 3 dosificaciones seguidas sean negativas
- Continuar con B HCG: 1 por mes x 6 meses y finalmente 1 cada 2 meses x 6 meses más.

MANEJO DE LA MOLA HIDATIFORME (completa e incompleta)

La evacuación uterina (legrado) es el pilar de tratamiento, siendo el legrado por succión la técnica preferida, independientemente del tamaño del útero. El uso de medicación para la evacuación

(misoprostol, mifepristona, oxitocina) es controvertido, y pocos estudios han evaluado la eficacia o la seguridad de este enfoque.

La histerectomía se puede considerar una alternativa al legrado por aspiración en determinadas pacientes que no deseen conservar su capacidad reproductora.

También se puede realizar una histerectomía para el manejo de emergencia de la hemorragia aguda en el momento de la evacuación molar.

SEGUIMIENTO:

Es sumamente importante seguir a todas las pacientes tras someterse a una evacuación molar, con el fin de diagnosticar y tratar a tiempo la posible NTG. Se deben realizar determinaciones seriadas de hcg séricas

- Todas las semanas hasta que se obtengan tres valores normales consecutivos, luego
- Todos los meses durante seis meses, luego bimensual por 6 meses más.

Se recomienda el establecimiento de medidas anticonceptivas eficaces durante el seguimiento de los valores de hCG.

Otras enfermedades del trofoblasto

Quimioterapia MQT:

Actinomicina D 750 ug/m² semanal o

Metotrexate 25/35 mg/m² 2 veces por semana o Metotrexate mg/Kg/día, días alternos por 7 días con Leucovorin.

PQT:

CDDP 100 mg/m², 1 día cada 3 semanas. VP16 150 mg/m², 1 día todas las semanas.

Actinomicina D 750 ug/m², 1 día todas las semanas.

MQT: EST. I, II y ENF. METASTÁSICA DE BAJO RIESGO (pulmonar)*

PQT: ENF. METASTÁSICA DE ALTO (encefálica o hepática). Bajo Riesgo

- Metotrexate 1 mg/kg IM D1-3-5-7 RC > 95% SV 5a 100%
- Leucovorin 0,1 mg/kg VO D2-4-6-8 Alto Riesgo

EMACO:

- Etopósido 100mg/m² IV D1-2

- Metotrexate 100 mg/m² IV D1 200 mg/m² IC 12 h
- Leucovorin 15 mg/m² VO-M c/12 h D2 4 dosis RG 70 % SV 5a 86%
- Actinomicina 0,5 mg IV D1-2
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV D8
- Vincristina 1 mg/m² IV D8

NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTACIONAL:

La neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) se define por valores de hcg estables, crecientes o elevados de forma prolongada tras la evacuación de una mola; por un diagnóstico histológico de coriocarcinoma, mola invasiva, tumor del sitio placentario o tumor trofoblástico epitelioides; o por identificación de metástasis tras la evacuación de una mola.

Los criterios de la FIGO para establecer el diagnóstico de NTG posmolar son: 1- Niveles de bchg mantenidos en la meseta (+/- 10%) en cuatro mediciones, durante un mínimo de 3 semanas.

2- Aumento del nivel de bchg del 10% o superior en tres o más valores durante un mínimo de dos semanas.

3- Persistencia de bchg más de 6 meses después de la evacuación de la mola.

Luego se debe determinar si la NTG es de bajo o alto riesgo (criterios de la OMS).

Cabe destacar que el sistema pronóstico de la OMS no es aplicable a pacientes con tumor trofoblástico del sitio placentario o tumor trofoblástico epitelioides, sin embargo, se organizan según la clasificación de la FIGO.

NTG DE BAJO RIESGO

La enfermedad de bajo riesgo se caracteriza por cualquiera de los siguientes:

- Estadio FIGO I
- Estadio FIGO II o III con un puntaje de riesgo de la OMS <7

Para este grupo se aconseja el uso de monoquimioterapia con metotrexate o actinomicina D, no existe consenso de cual es superior, ambas han demostrado altas tasas de curación con diferente perfil de toxicidad.

Se han realizado pocos ensayos aleatorizados en pacientes con NTG de bajo riesgo. En 2011, un ensayo fase III randomizado, multicéntrico, del GOG, comparó la administración semanal de metotrexate con la administración de pulsos de actinomicina D en 216 mujeres. Se randomizaron a recibir metotrexate 30mg/m² IM semanal vs actinomicina D 1.25 mg/m² IV cada dos semanas. El

objetivo primario fue el porcentaje de respuestas completas, los objetivos secundarios fueron el perfil de toxicidad y si el valor de bhcg caía el primer día de tratamiento como una medida indirecta de enfermedad persistente.

Con un seguimiento de 7.5 años, el porcentaje de respuestas completas con metrotexate fue de 53.3% vs 69.7% con actinomicina D, diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.013$).

Los niveles de bhcg se normalizaron en ambos grupos en el mismo tiempo, pero los pacientes que recibieron actinomicina D requirieron un mayor número de ciclos (8 vs 4 ciclos). Efectos adversos G3 o 4 fueron infrecuentes en ambos grupos. Fueron más frecuentes y severas las náuseas, los vómitos y los eventos dermatológicos (rash o alopecia) en el grupo con actinomicina D. *J Clin Oncol*. 2011;29(7):825–831.

MONOQUIMIOTERAPIA

Metrotexate: No existe régimen óptimo, quedando a elección del oncólogo tratante. Se sugiere MTX 1 mg / kg IM o IV los días 1, 3, 5 y 7. Se administra ácido fólico 24 horas después de cada dosis de MTX. (*Gynecol Oncol* 1986;23:111–8).

actinomicina D: Mayores efectos adversos (hiperémesis, alopecia). Generalmente se indica ActD a pacientes que no logran la remisión a MTX, o contraindicaciones al mismo. Se utilizan dosis "pulsadas" 1.25mg / m² cada dos semanas (*Cancer*. 1987;60(9):2173; *BMC Cancer*. 2018; 18: 585), aunque también puede administrarse como una inyección IV (10 a 12 mcg / kg por día, durante cinco días, cada dos semanas (*Cancer*. 1975 Sep;36(3):863–6).

Durante el tratamiento es necesario vigilar los valores de bhcg cada semana.

La quimioterapia se repite hasta que los valores de bhcg se normalicen (tres valores semanales consecutivos de bhcg menos de 5mUI/ml). Se debe administrar terapia de consolidación para prevenir una recaída. Esto generalmente consiste en tres cursos del último régimen utilizado.

La bhcg debe medirse mensualmente hasta que el monitoreo haya mostrado un año de niveles normales.

Se deben utilizar métodos anticonceptivos fiables para evitar un nuevo embarazo durante la quimioterapia y durante el seguimiento, una vez lograda la remisión.

La tasa global de curación entre las pacientes con NTG no metastásica y de bajo riesgo es de casi el 100%. Con la administración de 2 o 3 ciclos adicionales de consolidación, las tasas de recidiva son inferiores al 5%. La mayoría de las mujeres que desean conservar su capacidad reproductora se pueden curar sin necesidad de histerectomía. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):38–46. doi:10.1007/s12094-017-1793-0

NTG DE ALTO RIESGO

- Incluye el estadio FIGO IV, y el II y III con puntaje de riesgo > 7

Dada la alta tasa de resistencia a la monoquimioterapia se prefiere el uso de varias drogas como tratamiento de primera línea. Es importante destacar que, de ser posible, estas pacientes deben ser tratadas por profesionales con experiencia, en centros de referencia.

POLIQUIMIOTERAPIA

El régimen preferido para estos pacientes es etopósido, metrotexate más actinomicina D alternando con ciclofosfamida y vincristina (EMA-CO). Se obtienen buenas tasas de respuesta completas (80%) y de supervivencia a largo plazo. Br J Obstet Gynaecol. 1991;98:550-557.

El tratamiento debe administrarse cada dos o tres semanas. EMA-CO:

- Etopósido: 100 mg / m² por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2
- MTX – Bolo IV de 100 mg / m² seguido de 200 mg / m² IV durante 12 horas el día 1
- ActD – Bolo IV de 0.5 mg los días 1 y 2
- Leucovorin – 15 mg por vía oral cada 12 horas para cuatro dosis, comenzando 24 horas después del inicio de MTX
- Ciclofosfamida: 600 mg / m² IV el día 8
- Vincristina – 1.0 mg / m² IV el día 8

El tratamiento debe continuar hasta que el nivel de hcg se vuelva indetectable y se mantenga así durante tres semanas consecutivas. Posteriormente se debe administrar al menos tres ciclos de EMA-CO como terapia de consolidación para reducir el riesgo de recaída.

Las metástasis encefálicas se presentan entre el 8 y 15 % de las pacientes y se asocian a un pobre pronóstico. Su tratamiento es un tema muy discutido. La RT cerebral combinada con la QT es efectiva para controlar metástasis cerebrales.

Para los pacientes con metástasis cerebrales, se sugiere consulta con neurocirujano ya que estos pacientes tienen riesgo de sufrir complicaciones relacionadas directamente con sus metástasis cerebrales o como consecuencia del tratamiento, que puede requerir tratamiento urgente o de emergencia.

Para estos pacientes puede plantearse una modificación de EMA-CO sistémica que utiliza una dosis más alta de MTX (1000 mg / m² durante 24 horas) que la que se administra de manera rutinaria. La dosis más alta de MTX parenteral permite niveles adecuados de MTX en el líquido cefalorraquídeo. La necesidad de terapia intratecal (IT) en estos pacientes es controvertida, y su uso junto con altas

dosis de EMA-CO se basa en las preferencias institucionales. Gynecol Oncol. 2007 Mar;104(3):691–4. Epub 2006 Nov 29

Es importante tener en cuenta las complicaciones cognitivas secundarias a la irradiación cerebral, sobre todo en pacientes jóvenes.

El tratamiento de las metástasis hepáticas persistentes puede ser un problema particularmente difícil y desafiante. La resección hepática o la embolización selectiva se pueden usar en casos seleccionados para controlar el sangrado o un tumor resistente. Debido a su naturaleza hipervascular, la biopsia no debe realizarse debido a la posibilidad de hemorragia potencialmente mortal. Emma, L. Barber MD y John T. Soper MD. Oncología Ginecológica Clínica. 9na ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. Capítulo 7: Enfermedad trofoblástica Gestacional;181–183.

Con respecto a la enfermedad uterina, se debe evitar la histerectomía de ser posible, especialmente para las mujeres que desean tener un futuro embarazo. Sin embargo, puede estar indicada después de la quimioterapia, especialmente en casos de sangrado abundante, enfermedad intrauterina voluminosa o en presencia de sepsis. Para las pacientes que se someten a una histerectomía, es importante tener en cuenta que la extirpación de los ovarios generalmente no está indicada, incluso en presencia de quistes de luteína.

RESISTENCIA y ENFERMEDAD RECIDIVANTE

La NTG quimio resistente ocurre cuando se presenta una meseta de la bhcg durante 3 semanas (definida como una leve disminución de bhcg del 10% o menos durante 3 semanas consecutivas) o porque se produjo un aumento de sus niveles de más del 20% durante dos semanas consecutivas con o sin desarrollo de nuevas metástasis.

La NTG recidivante ocurre cuando hay al menos dos niveles elevados de bhcg en ausencia de embarazo después de alcanzar un periodo de valores normales de bhcg con el tratamiento.

Para los pacientes con NTG recurrente o resistente, un abordaje quirúrgico puede ser curativo. Sin embargo, las decisiones con respecto a la cirugía deben ser individualizadas según el escenario clínico. La eficacia, la viabilidad y el tipo de cirugía varían según el sitio y la extensión de las metástasis.

RECURRENCIA EN TUMORES DE BAJO RIESGO:

No se han realizado ensayos aleatorios que comparen la quimioterapia de mono QT vs PQT para estos pacientes. Sin embargo, se observó que la segunda línea con mono QT es eficaz e induce la remisión en la gran mayoría de los pacientes. Para pacientes con un nivel de bhcg por debajo de 300, la actinomicina D de agente único (ActD) es su opción estándar, mientras que para las mujeres con una bhcg > 300 se prefiere EMA-CO. Para los pacientes con bhcg previo al tratamiento > 100,000 y ecografía con una gran carga tumoral en el útero la PQT también es una opción razonable. J Reprod Med. 2010;55:279–284.

RECURRENCIA EN TUMORES DE ALTO RIESGO:

PQT de segunda línea: aunque no hay pautas basadas en la evidencia aceptadas universalmente se sugiere:

- EMA-EP. generalmente se requiere soporte para el factor de crecimiento
- Los pacientes que no fueron tratados con EMA-CO en la configuración de primera línea deben someterse a un tratamiento con esta combinación en la configuración de segunda línea.

Tratamiento de segunda línea

Luego de esquemas de MQT utilizar esquema EMA-CO.

Cuando hay progresión en pacientes que recibieron EMA-CO puede utilizarse el esquema EMA-EP ; según un análisis retrospectivo que demostró RC de 80 % con éste último (Int J Gynecol Cancer 2008, 18, 357-362), (J Clin Oncol. 2000;18:854-9)

* Contraindicado: 1) Embarazo por un año, puede disminuir a 6 meses en caso de Mola de Remisión Espontánea. 2)

Dispositivos intrauterinos.

EMA-EP :

- Etopósido 100 mg / m² IV D 1-2
- Metrotexate 100 mg / m² IV D1
200 mg / m² IC 12 hs
- Leucovorin 15 mg / m² VO-M c/ 12 hs D2 4 dosis
- Actinomicina 0,5 mg IV D1-2
- Cisplatino 80 mg / m² IV D8
- Etopósido 100 mg / m² IV D8

TUMOR TROFOBLÁSTICO DE SITIO PLACENTARIO (PSTT) o TUMOR TROFOBLÁSTICO EPITELIOIDE:

Son tumores muy infrecuentes. Deben tratarse con una combinación de cirugía y quimioterapia.

El tratamiento del PSTT es en primer lugar quirúrgico, incluso ante la presencia de masas residuales. Pacientes con enfermedad metastásica requiere tratamiento de quimioterapia. Los regímenes de PQT generalmente utilizados son los previamente mencionados EMA-CO y EMA-EP .

Desafortunadamente, los pacientes con enfermedad metastásica tienen un pronóstico relativamente pobre y una tasa de mortalidad alta.

TTE es mas agresivo pero su tratamiento es igual al PSTT. Clin Transl Oncol. 2018;20(1):38-46. doi:10.1007/s12094-017-1793-0

4. Radioterapia

Puede tener su rol en minimizar complicaciones hemorrágicas a nivel de metástasis en SNC.

3. CONTROL y SEGUIMIENTO

- B HCG puede permanecer elevada hasta 6 – 8 semanas. Se han descrito situaciones de hasta 14 semanas.
- Durante el tratamiento se solicita 1 vez por semana.
- Se considera Remisión Completa (RC) cuando 3 controles seguidos son negativos.
- Una vez alcanzado el valor cero: 1 vez por meses x 6 meses.
- Luego 1 vez cada 2 meses hasta el año.
- Puede utilizar anovulatorios orales.
- Riesgo de Recidiva de Mola: 3 – 4 %.
- Riesgo de Malformación fetal: 3 a 4.5 % (igual a población general)

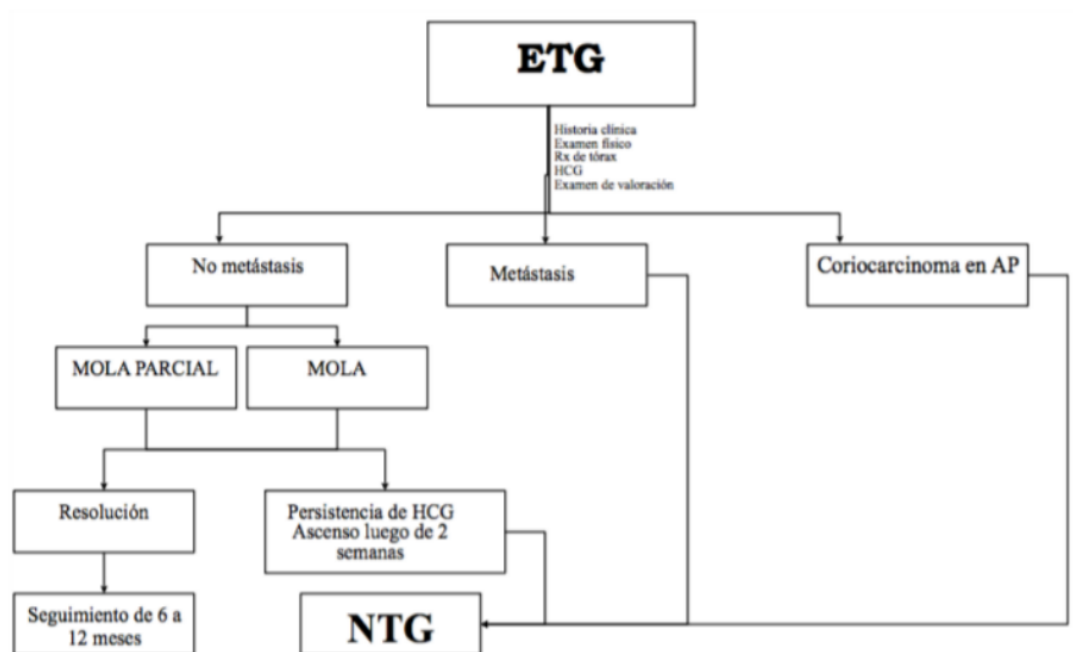
VIGILANCIA POSTERIOR AL TRATAMIENTO:

Una vez lograda la remisión, la Bhcg sérica debe medirse mensualmente hasta alcanzar un año de niveles normales de bhcg.

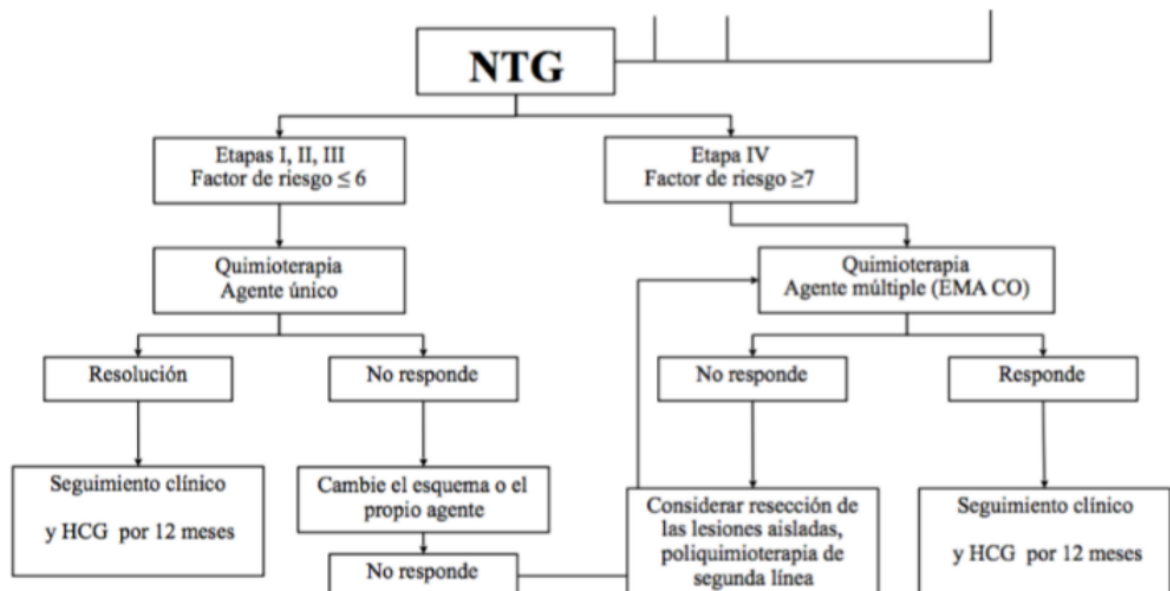
Durante este periodo no se recomienda la gestación, recomendando los anticonceptivos de estrógeno y progestágenos debido a su baja tasa de fracaso y la incidencia relativamente baja de sangrado irregular, ya que este síntoma puede aumentar la preocupación por la recurrencia.

Se pueden usar métodos de barrera, pero tienen menos eficacia anticonceptiva. Se desaconseja el uso de dispositivos intrauterinos por el potencial de perforación uterina, particularmente en pacientes en los que hay invasión uterina. Contraception. 2009 Oct;80(4):363-71. doi: 10.1016/j.contraception.2009.03.022. Epub 2009 Jun 4 Para las pacientes que quedan embarazadas antes de que el seguimiento haya sido completo y desea continuar con el mismo, se controla el desarrollo del feto y la placenta con ecografías seriadas, pudiendo continuar la gestación en casos seleccionados.

Cuadro I. Tratamiento 1



Cuadro 2. Tratamiento II



DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La incidencia del cáncer renal ha ido en aumento en forma global, en parte debido al diagnóstico más oportuno en el marco de estudios imagenológicos realizados por otras causas. Representa el 2 a 3 % de todos los tumores.

La incidencia en Uruguay en el periodo 2012–2016 fue de 1955 casos en hombres y 1077 casos en mujeres. En cuanto a la mortalidad, en el período 2009–2013, se registraron 844 muertes en hombres y 397 en mujeres. ([http:// www.comisioncancer.org.uy](http://www.comisioncancer.org.uy))

Se ha asociado a varios factores de riesgo, tales como tabaquismo, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, diálisis renal, dieta y factores ambientales. Dentro de las causas hereditarias, la más conocida es la asociada al síndrome de Von Hippel–Lindau.

En cuanto a la forma de presentación, la clásica tríada de tumor, dolor y hematuria, solo se ve en el 10 % de los casos. Otros síntomas o signos están relacionados con la invasión del sistema venoso por trombos tumorales, invasión y compresión de órganos vecinos por el tumor o la presencia de metástasis a distancia.

Síndromes paraneoplásicos pueden verse en aproximadamente el 30 % de tumores sintomáticos, siendo los síndromes paraneoplásicos más frecuentes, hipertensión arterial, caquexia y pérdida de peso.

El diagnóstico imagenológico durante el estudio de otras patologías y/o síntomas se ve en aproximadamente el 50 %.

ESTUDIOS PARACLÍNICOS

Dependerá de las características del paciente, estadio, entre otros. Usualmente incluye:

- Hemograma completo.
- Creatininemia.
- Azoemia.
- Ionograma con calcemia.
- Funcional y enzimograma hepático con LDH.
- Ecografía de aparato urinario, permite diferenciar entre una lesión quística y una sólida.
- TAC de abdomen y pelvis con contraste si la función renal lo permite: evalúa el tumor, su relación con órganos vecinos, el riñón contralateral, glándula suprarrenal, así como adenopatías profundas.
- Resonancia magnética de abdomen, es el estudio de elección ante la sospecha de compromiso venoso, insuficiencia renal o alergia al contraste.
- TAC de tórax. Alternativamente, a los pacientes con una pequeña masa renal se les puede

ofrecer una radiografía de tórax.

- Otros estudios como centellograma óseo, TAC de cráneo, se pedirán ante sospecha clínica o alteración de otros estudios.
- PET scan: estudios recientes demuestran que el PET scan tiene una sensibilidad del 60 a 70%, pero con alta especificidad, pudiendo ser útil en la estadificación y en la definición de lesiones sospechosas de metástasis.
- La confirmación anatomopatológica se podrá obtener a partir de la pieza quirúrgica de la nefrectomía, biopsia percutánea ante duda diagnóstica, o biopsia de una lesión metastásica en la enfermedad avanzada.

ESTADIFICACIÓN

Para la estadificación del cáncer de células renales se encuentra en vigencia el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer del 2017, octava edición: (American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual 8th edition ISBN 978-3-319-40617 page 739-747)

Clasificación patológica

El carcinoma renal a células claras es el subtipo histológico más frecuente, representando entre el 60 % y el 70 % y tiene su mayor incidencia en la sexta y séptima década de la vida. Afecta al hombre en una relación 2:1 con respecto a la mujer. Si bien la mayoría corresponde a cáncer esporádico, un 5 % puede presentarse en un contexto hereditario, siendo más frecuente el síndrome de Von Hippel-Lindau.

Clasificación patológica de la OMS 2016:

- Tumor de Células Renales:
- Carcinoma renal a células claras
- Carcinoma papilar renal
- Carcinoma renal cromóforo
- Carcinoma de los ductos colectores
- Carcinoma medular renal
- Carcinoma renal túbulo-quístico
- Carcinoma de células renales no clasificado
- Adenoma papilar
- Oncocitoma
- Otros
- Tumores Metanéfricos
- Tumores Mesenquimales
- Tumores mixtos epiteliales y estromales familiares
- Tumores Neuroendocrinos

- Tumores Metastásicos

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Frecuentemente el cáncer de riñón es curable cuando está localizado al riñón y al tejido circundante inmediato. Incluso cuando hay afectación de los vasos sanguíneos o ganglios linfáticos en un número significativo de pacientes se puede lograr largas sobrevividas.

Considerando todos los estadios la SVG a 5 años es de aproximadamente un 40%, lo cual se debe a que un porcentaje importante de pacientes (40–45%) es diagnosticado cuando la enfermedad está relativamente localizada.

La cirugía es el tratamiento estándar para el cáncer renal localizado con criterio potencialmente curativo.

La realización de nefrectomía parcial es una opción (opción preferida) en el manejo quirúrgico de tumores T1a (tumor limitado al riñón < 4cm). También ha demostrado ser una técnica eficaz y segura en pacientes seleccionados con masas tumorales T1b (tumor limitado al riñón > 4 cm pero no > 7cm). (Leibovich BC, et al. J Urol 2004;171:1066–70).

Debe siempre considerarse en los casos en que la preservación de la función renal es una prioridad.

Para tumores T2 o mayores, el tratamiento de elección es la nefrectomía radical (exéresis del tumor primario, la glándula suprarrenal con sus envolturas) asegurando un adecuado margen libre de tumor y vaciamiento ganglionar locorregional.

El vaciamiento ganglionar extensivo continúa siendo discutible, si bien tiene implicancias pronósticas, dado que el compromiso ganglionar traduce un peor pronóstico. (Bloom JH. Eur Urol 2009;55:28–34).

Existen modelos predictivos que permiten estimar el riesgo de recurrencia de la enfermedad tras una nefrectomía en pacientes con cáncer de riñón localizado. Permitiendo de ese modo adaptar las estrategias de seguimiento o eventual consideración de adyuvancia con inmunoterapia para aquellos que presenten un alto riesgo de recurrencia como se comentará a continuación.

Los modelos más usados en la práctica clínica son los de UISS de la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA) [J Clin Oncol 2002; 20:4559.] o el modelo de pronóstico de Mayo Clinic (Eur Urol 2018; 73:772.) Los mismos consideran no solo las características contempladas en TNM sino la edad de presentación, tipo histológico, grado de Fuhrman, grado de necrosis.

<https://cancernomograms.com/nomograms/492>

Adyuvancia con Pembrolizumab:

El estudio KEYNOTE–564 es un ensayo fase III, internacional, doble ciego aleatorio a 994 pacientes con CCR de células claras que tenían un alto riesgo (Post nefrectomía total/parcial: Riesgo intermedio/alto pT2, G4, o sarcomatoides N0M0; pT3, cualquier grado N0M0; Alto riesgo: pT4, cualquier G, N0M0, Cualquier pT, cualquier G, N+, M0; Post nefrectomía + Metastasectomía completa: M1 NED) de recurrencia después de la nefrectomía, con o sin metastasectomía (M1 NED), para recibir pembrolizumab adyuvante (a una dosis de 200 mg c/3 semanas) vs placebo por 17 ciclos (aproximadamente 1 año). Los pacientes se incluyeron hasta 12 semanas después de la

nefrectomía. (N Engl J Med. 2021;385(8):683, Lancet Oncol. 2022;23(9):1133)

Con una mediana de seguimiento de 30 meses, pembrolizumab mejoró la SVLE en comparación con el placebo en toda la población del estudio (la mediana no ha sido alcanzada, tasa de SVLE a los 2 años es de 75,2% vs 65,5 %, HR 0,63, IC del 95 % 0,50–0,80). Este beneficio en SVLE fue más pronunciado en los pacientes M1 NED HR 0, 28 (IC del 95 % 0,12–0,66)

Al momento de la publicación, los datos en supervivencia global se encuentran inmaduros., no habiéndose alcanzado la mediana para ninguno de los grupos del estudio.

Las tasas de toxicidad relacionada con el tratamiento de grado ≥ 3 fueron más altas con pembrolizumab que con placebo (19% vs 1%), sin que se observaran nuevos perfiles de toxicidad.

Los EA mas comunes en los dos grupos fueron fatiga (en el 29,7 % vs 24,2 % placebo), diarrea (en el 25,4 % y el 22,4 %) prurito (en 22,7% y 13,1%) y artralgias (en 22,1% y 18,8%). No hubo muertes relacionadas con el tratamiento.

La observación sigue siendo una estrategia razonable en esta población de pacientes.

Sobre estos datos el Pembrolizumab adyuvante puede ser una opción a considerar en pacientes con CCR de riesgo alto o pacientes M1 NED, luego de un cuidadoso asesoramiento sobre los datos inmaduros en supervivencia global y los posibles eventos adversos a largo plazo. De tomarse por esta opción, el tratamiento debe iniciarse dentro de las 12 semanas posteriores a la cirugía.

Se aguarda mayor seguimiento para que se confirme el real beneficio de este tratamiento.

Adyuvancia con ITK

El tratamiento adyuvante con inhibidores de VEGFR fue evaluado en tres estudios fase III.

En uno de estos estudios, el tratamiento adyuvante con inhibidores de VEGFR, sorafenib o sunitinib durante 54 semanas en pacientes con tumores estadio $\geq T1b$, G3–4 o N +, no mostró ningún beneficio en la supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global en relación con placebo y se asoció a una alta prevalencia de toxicidad grado 3 o más. (Lancet 2016;387:2008–16).

El segundo estudio que evaluó el tratamiento adyuvante con Sunitinib por 1 año en pacientes con tumores estadio III (T3 o N +) demostró beneficio en supervivencia libre de enfermedad estadísticamente significativo a 5 años (59.3 vs 51.3%) a favor de Sunitinib, pero sin diferencias en la supervivencia global. El modesto beneficio en SVLE asociado a la toxicidad reportada (toxicidad grado 3–4 : 60%) y la ausencia de beneficio en supervivencia hasta el momento nos inclina a no considerarlo como tratamiento estándar . N Engl J Med. 2016 Oct 9. [Epub ahead of print]

El tercer estudio, es el PROTECT, fase 3, randomizado, multicéntrico, donde evaluó la eficacia de pazopanib versus placebo en pacientes con carcinoma de células renales localmente avanzado con alto riesgo de recaída después de la nefrectomía. En un total de 1538 pacientes que recibieron aleatoriamente pazopanib a dosis de 600 mg y 800 mg por día versus placebo, (dos grupos de tratamiento), no se evidenció un beneficio significativo en cuanto a supervivencia libre de enfermedad con el tratamiento con Pazopanib a dosis de 600 mg día, (HR 0.86; 95% CI, 0.70 to 1.06; P = 0.165), mostrando una SLE a 3 años de 67% para pazopanib y 64% para placebo. En cuanto al grupo de tratamiento con Pazopanib a dosis de 800 mg se demostró beneficio para la supervivencia libre de enfermedad a favor de pazopanib (SLE a 3 años 66% vs 56% para pazopanib y placebo

respectivamente) (HR 0.69; 95%CI, 0.51 to 0.94; $p = 0.02$). Sin embargo, este grupo representó aproximadamente un tercio del grupo del estudio general, y la SLE en este grupo fue un objetivo secundario. Para la SVG las diferencias no fueron estadísticamente significativas (HR 0.79, IC 95%, 0.57 to 1.09, $p=0.16$). Estos resultados no son concluyentes, ya que aún están inmaduros. (Motzer RJ, et al. J Clin Oncol 2017;35(35):3916–3923).

Actualmente no hay evidencia que apoye la indicación de tratamiento adyuvante o neoadyuvante con ITK. En situaciones particulares, el paciente puede ser candidato a un estudio clínico.

Vigilancia post nefrectomía:

El seguimiento de los pacientes con nefrectomía (ya sea parcial o radical) secundaria a un CCR ocupa un rol clave en la detección temprana de una recaída tumoral, dado que en aquel caso se benefician de la metastasectomía para el control de la enfermedad.

Como estrategia de vigilancia se propone el protocolo de la AUA (American Urological Association) DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.121

Estadio I o T1N0/X (nefrectomía parcial o radical)

Clínico a los 6, 12, 24 y 36 meses

Post nefrectomía parcial: TC/RM abdomen a los 6, 12, 24 y 36 meses.

Post nefrectomía radical: TC/RM abdominal a los 6 m y luego imágenes según lo clínicamente indicado.

PT2–4N0/X o pTyN1

Clínico cada seis meses hasta los cinco años.

CT/RM cada 6 meses hasta cinco años, con seguimiento adicional a discreción del médico tratante.

Imágenes de tórax: TC de tórax inicialmente en el mes 6, seguido de radiografía de tórax o TC cada seis meses hasta los cinco años.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

Modelos predictivos de sobrevida (enfermedad diseminada)

Para la enfermedad avanzada se han desarrollado diferentes modelos pronósticos basados en diferentes factores.

El más conocido y utilizado desde 1999 es el del Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC) desarrollado por Motzer y col (Motzer RJ. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530). En este modelo inicial identificó 5 factores de pronóstico adverso para la sobrevida ($KPS < 80\%$, Intervalo entre diagnóstico de enfermedad avanzada y tratamiento < 1 año, Hemoglobina < 10 gr/dl, Calcemia > 10 mg/dl y LDH $> 1,5$ LSN). Con el empleo de las terapias anti factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) este modelo fue actualizado y validado a la vez que se describieron los criterios de Heng. (Mekhail TM, et al. J Clin Oncol 2005; 23:832)

El modelo de Heng valida los componentes del modelo MSKCC con la adición del recuento de plaquetas y neutrófilos. (Heng DY, et al. J Clin Oncol 2009; 27:5794, Heng DY, et al. Lancet Oncol.

2014 (2): 141–148). Se identificaron 6 factores pronósticos adversos para la sobrevida, de acuerdo a los cuales se elaboraron 3 grupos de riesgo, con sobrevidas diferentes.

El rol de los modelos predictivos de sobrevida en la era de la inmunoterapia de primera línea aún no ha sido establecido. Sin embargo, en ausencia de factores predictivos alternativos, estos modelos continúan siendo utilizados para la estratificación de pacientes con enfermedad avanzada.

La presencia de metástasis óseas también puede ser un factor independiente asociado con un mal pronóstico (Beuselinck B, et al. Ann Oncol 2011; 22:794).

FACTORES DE MAL PRONOSTICO			
KPS < 80%			
Intervalo entre diagnóstico de enfermedad avanzada y tratamiento < 1 año			
Hemoglobina < 10 gr/dl			
Calcemia > 10 mg/dl			
Neutrófilos > LSN (límite superior normal)			
Plaquetas > LSN			
GRUPO		N° FACTORES ADVERSOS	MEDIANA DE SOBREVIDA
Favorable		0	43 meses
Intermedio		1–2	23 meses
Pobre		3 o más	8 meses

TRATAMIENTO SISTEMICO.

El cáncer de riñón se encuentra entre los tumores considerados resistentes a la quimioterapia citotóxica y al tratamiento hormonal.

Las citoquinas fueron el tratamiento de referencia por muchos años.

Posteriormente nuevos fármacos dirigidos a inhibir específicamente factores involucrados en la proliferación tumoral y desarrollo de metástasis han sido estudiados. Más recientemente, el tratamiento con fármacos encargados de mediar en la respuesta inmune ha sido incorporado como una herramienta adicional para el tratamiento del cáncer de riñón.

Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Sorafenib y Cabozantinib son inhibidores de tirosina quinasa (TKI) multi-dirigidos que bloquean la señalización del receptor del VEGF y otras vías celulares a través de

varios receptores de tirosina quinasa.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un mediador esencial de la angiogénesis y progresión tumoral en el cáncer renal.

Temsirolimus y Everolimus son inhibidores del blanco de rapamicina (mTOR) implicados en la inhibición del crecimiento y angiogénesis tumoral.

Nivolumab y Pembrolizumab son anticuerpos monoclonales que inhiben selectivamente PD-1 mientras que Avelumab y Atezolizumab son anticuerpos monoclonales que inhiben PD-L1. Por su parte Ipilimumab es un anticuerpo anti CTLA-4.

Primera línea en pacientes de pronóstico favorable

La decisión de iniciar tratamiento en los pacientes con pronóstico favorable dependerá de múltiples factores como la edad, comorbilidades, estado general, carga tumoral, tasa de crecimiento tumoral y sintomatología.

Para aquellos pacientes asintomáticos, con baja carga y tasa de crecimiento tumoral, la observación con controles clínicos e imagenológicos podría considerarse una opción. En estos casos, el inicio del tratamiento se pospondrá hasta la progresión lesional o la aparición de sintomatología.

Para el resto de los pacientes con enfermedad más agresiva, el tratamiento sistémico debe ser ofrecido.

Las citoquinas pueden ser consideradas en este contexto. (Ver Rol de las citoquinas más abajo).

Tres tratamientos antiangiogénicos han demostrado en estudios fase 3 randomizados su eficacia en este contexto: Pazopanib, Sunitinib y Bevacizumab asociado a interferón.

Sunitinib: En un estudio Fase III se comparó a Interferón en primera línea, demostró una respuesta objetiva del 31 % versus 6 % del interferón, con una sobrevida libre de progresión de 11 meses versus 5 meses. Dichas diferencias fueron estadísticamente significativas para todos los grupos de riesgo, aunque mucho mayor en los grupos de riesgo bueno e intermedio, por lo cual pasó a ser el nuevo estándar para cáncer renal avanzado en primera línea, especialmente en los grupos de pronóstico bueno e intermedio. (Motzer RJ, et al. J Clin Oncol. 2009;27(22):3584.) Un análisis reciente de este mismo trabajo que evalúa la SVG realizado con 26 meses de seguimiento, no evidenció una diferencia significativa entre ambos brazos, con medianas de SV de 26.4 para el Sunitinib y 21.8 para el INF manteniéndose una diferencia significativa en SLP.

Pazopanib (PZP): En un estudio fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, 435 pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir PZP 800 mg v/o día de continuo o placebo. Se observó un aumento estadísticamente significativo de la SVLP (9,2 meses vs 4,2 meses, HR 0,46, p <0,0001), independientemente de la línea de tratamiento. El brazo experimental obtuvo además RO del 30% (p <0,001), con una mediana de duración respuesta 58,7 semanas (14 meses) a favor de PZP. La SG mediana para Pazopanib y placebo fue de 22,9 frente a 20,5 meses, respectivamente (HR = 0,91, IC 95%, 0,71– 1,16). No obstante, este análisis fue alterado por el crossover precoz de los pacientes tratados con placebo al brazo de Pazopanib y la larga duración de tratamiento con pazopanib u otros agentes después de la progresión. (Sternberg C. et al. European Journal of Cancer (2013) 49, 1287–

1296).

Dos estudios compararon sunitinib y pazopanib.

El estudio COMPARZ demostró la no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib en 1.110 pacientes. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 8,4 frente a 9,5 meses (HR= 1,04, IC del 95%: 0,09 a 1,22) y la SG fue similar, 28,4 frente a 29,3 meses (HR = 0,90, IC del 95%: 0,76 a 1,08). Sin embargo, el perfil de toxicidad y el análisis de la calidad de vida favorecieron significativamente a los pacientes tratados con pazopanib. Estos últimos presentaron pocos efectos secundarios que afectaran la calidad de la vida, pero mayor probabilidad de elevación de transaminasas, bilirrubina e hipo pigmentación capilar, mientras que los tratados con sunitinib presentaron mayor probabilidad de fatiga, síndrome mano-pie, cambio en el gusto, citopenias, hipoalbuminemia, elevación de la creatinina e hipofosfatemia (Motzer R. et.al N Engl J Med 369:722, 2013)

El estudio PISCES también comparó el tratamiento con Pazopanib frente a Sunitinib y las preferencias de médico y paciente entre las terapias. Se observó que el 61% de los médicos y el 70% de los pacientes prefirieron Pazopanib (frente al 22% de preferencia para Sunitinib), principalmente debido al menor índice de fatiga. Un análisis de calidad de vida en este estudio también benefició a los pacientes tratados con Pazopanib. Del estudio se critica que el cuestionario de calidad de vida fue realizado el D28 de cada ciclo (Escudier B. et al. J Clin Oncol 32:1412–1418)

Bevacizumab + Interferón: Fue evaluado en un estudio fase III en primera línea (AVOREN). Se comparó Bevacizumab 10 mg/kg más Interferón α 2 a 9 MU 3 veces/semana versus Interferón α 2 a 9 MU 3 veces/semana más placebo, mostrando la combinación un beneficio en la SLP de 10.2 meses contra 5.4 meses.

Otro estudio fase III más reciente (CALGB 90206) con diseño similar comparando Bevacizumab más Interferón α 2a versus Interferón α 2a que realiza una estratificación por grupos de riesgo y status quirúrgico reafirmando el beneficio del Bevacizumab con SLP de 8.5 meses contra 5.2 meses.

Sorafenib: Fue estudiado tanto en Fase II como Fase III, como segunda línea luego de progresión a modificadores de respuesta biológica, encontrándose un beneficio en la mediana de sobrevida comparada a placebo, de 5,5 meses contra 2.8 meses (estudio TARGET). Un análisis de subgrupo para comparar la toxicidad en pacientes mayores o menores de 70 años, demostró una toxicidad similar en ambos grupos. Respecto a su papel en primera línea, en un estudio de Fase II se comparó con Interferón, no observándose diferencias en la SLP (5,7 vs. 5,6 meses), aunque hubo mayo respuestas con Sorafenib y mejor calidad de vida.

Basado en los ensayos previos fue aprobado el uso de Sorafenib para el tratamiento del cáncer renal avanzado en segunda línea o en primera línea en pacientes con mala tolerancia a Sunitinib o en condiciones especiales.

Primera línea en pacientes de pronóstico intermedio y desfavorable

Nivolumab + Ipilimumab:

En el estudio CheckMate 214, fase III, 1096 pacientes con cáncer de riñón avanzado sin tratamiento

previo fueron randomizados a recibir Nivolumab más Ipilimumab o Sunitinib. La combinación de Nivolumab (3 mg/kg) más Ipilimumab (1 mg/kg) se administraba cada 3 semanas por 4 dosis (fase de inducción), seguida de una fase de mantenimiento solo con Nivolumab a la misma dosis cada 2 semanas. El otro brazo recibía Sunitinib 50 mg/día por 4 semanas cada 6 semanas. (Motzer RJ et al. N Engl J Med. 2018;378(14):1277); Lancet Oncol 2019; 20:1370; Cancer 2022 Jun 1;128(11):2085–2097)

En 2022 se actualizaron los datos de la publicación inicial tras un seguimiento de 67,7 meses con un beneficio en SG, SLP y TRO para la población de riesgo intermedio–pobre con la combinación de Nivolumab + Ipilimumab. A saber, para esta población los datos de SVGm fueron 47 meses para el grupo de Nivolumab + Ipilimumab vs 26,6 meses para Sunitinib (HR 0,68 ; IC 95% 0,58 – 0,81). En SLP 31 % vs 11 %, (HR 0,73, IC del 95 % 0,61–0,87) a favor de la combinación y en TRO 42 frente al 27 por ciento.

No se demostró beneficio de la combinación en la población de riesgo favorable. (Motzer RJ et al. Lancet Oncol 2019; 20:1370).

Si bien hubo beneficio con Nivolumab + Ipilimumab en todos los niveles de expresión de PD-L1, la magnitud del beneficio parece ser mayor en los que expresan $\geq 1\%$.

Los efectos adversos y el análisis de calidad de vida también favorecen al brazo de la combinación con Nivolumab + Ipilimumab, con menor porcentaje de efectos adversos grado 3–4 (46% vs 63%). Los eventos adversos más frecuentes con la combinación fueron fatiga, prurito, diarrea y rash. (Motzer RJ et al. N Engl J Med. 2018;378(14):1277).

Pembrolizumab + Axitinib:

En el ensayo fase III, KEYNOTE–426, 861 pacientes con CCR avanzado sin tratamiento previo fueron randomizados a recibir pembrolizumab 200 mg iv cada 3 semanas por un máximo de 35 ciclos en combinación con axitinib 5 mg cada 12 horas o sunitinib 50 mg vo día durante 4 semanas en ciclos de 6 semanas. De la población se destaca que un 56% eran de riesgo intermedio, 31% de riesgo favorable y 13% de riesgo pobre. Un 18% aproximadamente en cada grupo tenían componente sarcomatoides y un 60% un PDL1 mayor o igual a 1%.

Con una mediana de seguimiento de 12.8 meses se observó beneficio estadísticamente significativo en SG y SLP (objetivos primarios del estudio) para los pacientes de riesgo intermedio y pobre.

A los 12 meses la tasa de SG fue de 89.9% (IC 95%, 86.4–92.4) para Pembrolizumab – Axitinib y del 78.3% (IC del 95% 73.8 –82.1) en el grupo de Sunitinib con un HR de 0.53 (IC 95% 0.38–0.74, $p<0.0001$).

La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 15.1 meses (IC 95% 12.6–17.7) en el grupo de Pembrolizumab–Axitinib y de 11.1 meses (IC 95% 8.7–12.5) en el grupo de Sunitinib. (HR 0.69 IC 95%, 0.57–0.84; $p<0.0001$).

Las TRO (objetivo secundario del estudio) fueron de 59.3 vs 35.7% a favor de la combinación.

Los EA grado ≥ 3 se presentaron en 75.8% de los pacientes que recibieron la combinación de Pembrolizumab–Axitinib y en 70.6 % para los pacientes que recibieron Sunitinib, siendo la diarrea y la hipertensión los más frecuentes en ambos grupos. N Engl J Med 2019; 380:1116–1127

Nivolumab + Cabozantinib:

El estudio CheckMate 9ER es un estudio fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado, que asignó a 651 pacientes con CCR avanzado sin tratamiento previo a recibir en una proporción 1:1 Nivolumab (240 mg cada 2 semanas) más cabozantinib (40 mg una vez al día) vs sunitinib hasta progresión de la enfermedad o efectos tóxicos inaceptables, con una duración máxima de 2 años de tratamiento con nivolumab. Los pacientes se estratificaron según la puntuación de riesgo pronóstico IMDC enfermedad de riesgo favorable, intermedio o bajo, región geográfica y expresión tumoral de PD-L1. (N Engl J Med 2021;384:829-41).

De la población se destaca que un 58,2% eran de riesgo intermedio, 22.9% de riesgo favorable y 18.9% de riesgo pobre. Un 10 a 12% aproximadamente en cada grupo tenían componente sarcomatoide y un 25% un PDL1 mayor o igual a 1%. El estudio excluía pacientes con metástasis activa del SNC.

Tras un seguimiento de 33 meses, La mediana de SG fue alcanzada en ambos grupos, siendo de 37,7 meses con la combinación en comparación con 34,3 meses con sunitinib. HR 0.70 [95% CI 0.55-0.90). (Lancet Oncol 2022; 23: 888-98). La mediana en SLP fue de 16,6 meses (12,8-19,8) frente a 8,3 meses (7,0-9,7; HR 0,56 [IC del 95% 0,46-0,68], $p < 0,0001$)

En cuanto a la RO según una revisión independiente fue 55,7 % con nivolumab más cabozantinib y 27,1 % con sunitinib ($P < 0,001$) y se produjo una RC en el 8,0 % y 4,6 % respectivamente.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 más fueron en un 65% para el grupo de la combinación frente a 54% del grupo con sunitinib. Las toxicidades ≥ 3 más relevantes fueron: HTA (13% grupo Nivolumab-Cabozantinib, frente a 12% grupo de sunitinib), eritrodiseptesia palma-plantar (8 % para ambos grupos), diarrea (6% y 5% respectivamente) y alteración de ALT y AST en un 5-6% frente a una $< 1\%$ para sunitinib.

Pembrolizumab + Lenvatinib:

El estudio CLEAR, fase 3, multicéntrico, aleatorizado, evaluó pacientes con CCR avanzado, sin tratamiento previo. 1069 pacientes se aleatorizaron a recibir Lenvatinib 20mg vía oral más Pembrolizumab 200mg i/v cada 21 días con un máximo de 35 ciclos o Lenvatinib 18mg vía oral día más Everolimus 5mg vía oral día en ciclos cada 21 días o Sunitinib 50mg vía oral día cada 4 semanas y 2 semanas sin tratamiento.

De la población se destaca que un 54 a 59% eran de riesgo intermedio, 31 a 34% de riesgo favorable y un 9 a 11% de riesgo pobre. El 5,9 a 7,9 % aproximadamente en cada grupo tenían componente sarcomatoide y un 30% un PDL1 mayor o igual a 1%. El estudio excluía paciente con metástasis activas en el SNC y que recibieran corticoides para esta indicación dentro de las 4 semanas antes de comenzar el tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 12,9 meses se demostró un beneficio estadísticamente significativo en SLP a favor de ambas combinaciones vs Sunitinib. SLPm 23,9 meses para Lenvatinib-Pembrolizumab (HR 0,39; IC 95%(0,32-0,49) $p < 0,001$), 14,7 meses para Lenvatinib-Everolimus (HR 0,65; IC 95%(0,53-0,80) $p < 0,001$) vs 9,2 meses para Sunitinib. El beneficio se demostró para todos los subgrupos a favor de la combinación de Lenvatinib-Pembrolizumab.

La mediana de SG no fue alcanzada para los 3 grupos. Se ha publicado hasta la fecha la tasa de SVG a 24 meses, la cual mostró un beneficio a favor de Lenvatinib– Pembrolizumab de 79% vs 70,4% para Sunitinib (HR 0,66; IC 95% (0,49–0,88) p:0,005); siendo en análisis de subgrupo estadísticamente significativo para pacientes de riesgo intermedio–pobre. No se demostró beneficio para Lenvatinib–Everolimus (HR 1,15; IC 95% (0,88–1,50) p: 0,30).

Los efectos adversos grado 3 o mas se presentaron en un 82,4% en el grupo de Lenvatinib–Pembrolizumab y 71% para los que recibieron Sunitinib; siendo los más frecuentes HTA y diarrea.

La SG se encuentra inmadura al momento de la publicación, por lo que aguardamos esos resultados para análisis de los datos y definir su indicación en este contexto en que otras opciones terapéuticas han mostrado beneficio en SVG a la fecha.

Avelumab + Axitinib:

El estudio fase III, Javelin Renal 101, evaluó la eficacia de la combinación de Avelumab y Axitinib en pacientes con tumores de células claras avanzado, sin tratamiento sistémico previo. Se incluyeron pacientes de los tres grupos de riesgo, perteneciendo la mayoría de ellos al grupo de riesgo intermedio (67% riesgo intermedio, 20% riesgo favorable, 12% riesgo pobre). Los pacientes fueron randomizados a recibir Avelumab 10mg/kg iv c/2 semanas + Axitinib 5 mg vo c/12 hs o Sunitinib 50mg vo/día (4 semanas de tratamiento y 2 semanas de descanso).

Los objetivos primarios del estudio fueron la SLP y SVG en los pacientes con PDL1 mayor a 1% y los objetivos secundarios fueron la SLP y SVG en toda la población.

En el primer análisis interino publicado en 2019, con una mediana de seguimiento de 9 meses, se observó un beneficio en SLP para el grupo de tratamiento combinado tanto en la población PDL1 + (SLPm 13,8 vs 7,2 meses; HR 0,61; IC 95% 0,47–0,79; p <0,001); como la población global (SLPm 13,8 vs 8,4 meses; HR 0,69; IC 95% 0,56–0,84; p <0,001). N Engl J Med 2019; 380:1103–1115

La TRO fue superior para el grupo de la combinación tanto en la población PDL1 + como en la población global (en PDL1 +, 55.2% vs 25.5%; en la población general 51.4% vs. 25.7%).

En la actualización publicada en 2020, con una mediana de seguimiento de 13 meses también se observó un beneficio en SLP consistente con el primer análisis. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.010>. El perfil de toxicidad fue aceptable, siendo el EA inmunomediado mas frecuente el hipotiroidismo.

La SG se encuentra inmadura al momento de la publicación, por lo que aguardamos esos resultados para análisis de los datos y definir su indicación en este contexto.

Atezolizumab + Bevacizumab:

El estudio fase III IMmotion 151, evaluó la eficacia del tratamiento con atezolizumab en combinación con bevacizumab en pacientes con cáncer renal a células claras avanzado que no recibieron tratamiento sistémico previo. Se incluyeron pacientes con histología sarcomatoide (5 % tenía componente sarcomatoide predominante y 15% tenía algún tipo de diferenciación sarcomatoide) y de los tres grupos de riesgo de MSKCC. La mayor parte de los pacientes pertenecían al grupo de riesgo intermedio, aproximadamente 69% en ambos brazos. Los pacientes fueron randomizados a recibir atezolizumab 1200 mg IV cada 3 semanas + bevacizumab 15 mg / kg IV cada 3 semanas o sunitinib

50 mg vo al día durante 4 semanas en ciclos de 6 semanas. Se estratificaron según el grupo de riesgo, el valor de PD-L1 (<1% frente a > 1%) y la presencia de metástasis hepáticas.

Con una mediana de seguimiento de 15 meses se observó, en el grupo de pacientes PD-L1 +, un beneficio en SLP para el grupo de la combinación en comparación con sunitinib (SLPm 11.2 vs 7.7 meses; HR 0,74, IC 95% 0,57 a 0,96; p = 0.0217). En el grupo PD-L1 +, las tasas de respuesta objetiva fueron de 43% para atezolizumab + bevacizumab y de 35% para sunitinib.

Por su parte, en la población ITT, también se observó un beneficio en SLP en el brazo investigacional (SLPm 11.2 vs 8.4 meses; HR 0.83, IC 95% 0.70–0.97; p=0.0219), así como también en tasa de respuestas (37 vs 33%).

Los datos de sobrevida global se encontraban inmaduros al momento de la publicación, por lo cual aguardamos mayor seguimiento para conocerlos y definir su indicación en este contexto.

Temsirolimus:

Fue estudiado también en estudios fase II y III. En un ensayo fase III para pacientes de pobre riesgo, donde se comparó a interferón y a un tercer brazo con la combinación de ambos fármacos, se encontró

una mejoría significativa de la SG de 10.9 meses contra 7.3 meses con INF y 8.4 con la combinación de ambas. La sobrevida fue mayor en los pacientes menores de 65 años. Este estudio llevó a la aprobación por la FDA de temsirolimus en primera línea para el cáncer renal avanzado de alto riesgo (Hudes G, et al. N Engl J Med. 2007;356(22):2271)

Segundas líneas con terapias dirigidas en pacientes que recibieron tratamiento anti VEGF en primera línea.

En pacientes candidatos a recibir otra línea de tratamiento sistémico, un estudio randomizado fase III muestra que la inmunoterapia con Nivolumab, anticuerpo anti PD-1, ha demostrado ser superior en sobrevida global al Everolimus (estudio CheckMate 025), mientras otro estudio randomizado muestra que Cabozantinib, inhibidor multi-quinasa (VEGFR, MET y AXL), también es superior a Everolimus en sobrevida global, aunque a expensas de una mayor toxicidad grado 3–4.

Es de destacar que no hay estudios que comparen directamente Nivolumab con Cabozantinib.

Previo a los resultados de estos estudios, un inhibidor de mTOR como Everolimus (estudio RECORD 1) o un Inhibidor tirosina quinasa como Axitinib (estudio AXIS) eran las opciones válidas luego de una primera línea con terapias anti VEGF. Everolimus y Axitinib demostraron beneficio en sobrevida libre de progresión de aproximadamente 4–5 meses.

La mayoría de la evidencia surge de estudios en los que la primera línea de tratamiento fue Sunitinib y si bien muchas veces los datos son extrapolados para la progresión post Pazopanib por el efecto de clase específico, esto no ha sido demostrado en los estudios clínicos.

NIVOLUMAB (CheckMate 025) En un estudio fase III con 821 pacientes, tratados previamente con una o dos líneas de terapias anti VEGF (sunitinib, pazopanib, axitinib) fueron randomizados a Everolimus 10 mg/día o Nivolumab 3 mg/kg demostrándose con un seguimiento mediano de 13 meses un aumento en la sobrevida estadísticamente significativo a favor de Nivolumab con una diferencia de 5.4 meses (25 m versus 19.6 m ; HR 0.73 ; p = 0,002). El aumento en la sobrevida fue independiente

de grupo de riesgo de MSKCC y el número de terapias previas anti VEGF. No hay una relación entre la expresión de PDL-1 y el beneficio en supervivencia. Nivolumab aumentó la tasa de respuestas objetivas (25% vs. 5%; $p < 0,001$) y en muchos pacientes las respuestas fueron duraderas. No hubo diferencia significativa en la mediana de supervivencia libre de progresión 4,6 meses vs 4,4 meses ($P = 0,11$). Nivolumab fue bien tolerado, siendo los efectos adversos más frecuentes grado 1-2 (fatiga, náuseas y prurito) y los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron la fatiga y anemia (2% respectivamente) (Motzer RJ et al. N Engl J Med. 2015;373(19):1803)

Nivolumab se asoció a un beneficio en la calidad de vida comparado con Everolimus en estos pacientes. (Cella D et al. Lancet Oncology 2016 ;17(7):994-100)

CABOZANTINIB – En el estudio METEOR (N Engl J Med 2015;373:1814-23, Lancet Oncol 2016; 17: 917- 27), fase III, multicéntrico, abierto, 658 pacientes previamente tratados con al menos una línea de terapia anti VEGF ITK (sunitinib, pazopanib, axitinib) fueron asignados aleatoriamente a cabozantinib (60 mg / día) o everolimus (10 mg / día). El 72% de los pacientes había recibido una línea de tratamiento previo. Con una mediana de seguimiento de 18.7 meses se demostró un beneficio en SLP (objetivo primario del estudio) de 7,4 frente al 3,9 meses (HR 0,51, IC del 95%: 0,41 a 0,62). Los datos de supervivencia global surgen de un análisis intermedio en el que se ve un beneficio en la mediana de SVG a favor del cabozantinib de 21,4 meses versus 16,5 meses HR 0,66, IC del 95%: 0,53-0,83. El beneficio se ve también en la tasa de respuesta objetiva, sobre la revisión radiológica independiente siendo un 17% para el cabozantinib frente a 3% para everolimus.

El beneficio en SG, SLP y RO se observa a expensas de una mayor toxicidad para el cabozantinib. El 71% de los pacientes experimentaron efectos adversos grado 3 y 4, de lo que destaca hipertensión 15% vs 4%, diarrea 13% vs 2%, fatiga 11% vs 7%. Un 62% de los pacientes que recibieron cabozantinib requirieron una reducción de dosis (dosis promedio de 43mg) frente a 25% de los del grupo con everolimus.

EVEROLIMUS (RECORD 1): pacientes que habían progresado a uno o dos tratamientos con ITK (Sunitinib, Sorafenib o ambos) y pudiendo haber recibido otros tratamientos fueron randomizados a Everolimus o placebo. La administración de Everolimus evidenció una prolongación significativa de la SLP 4,6 versus 1,9 meses, sin diferencias significativas en SG. Del estudio se critica la ausencia de comparación con otras opciones de tratamiento potencialmente activo, lo cual hace difícil llegar a una correcta conclusión de su beneficio. (Lancet 2008; 372:449-56).

El estudio RECORD 3, fase II, multicéntrico, abierto, de no inferioridad, evaluó la secuencia adecuada de tratamiento cuando se utiliza sunitinib y everolimus. El estudio compara Everolimus en primera línea seguido de Sunitinib luego de la progresión vs la secuencia estándar sunitinib seguido de Everolimus, no demostrándose la no inferioridad de Everolimus con respecto al Sunitinib en primera línea y demostrando que la secuencia de tratamiento de sunitinib en primera línea seguido de everolimus a la progresión es la de mayor beneficio. (Motzer RJ et al. J Clin Oncol 2014;32(25):2765-72).

AXITINIB (AXIS): Es el único estudio que compara dos ITK luego de sunitinib. La mayor SVLP en la primera línea se asocia con mayor SVLP en segunda línea. Este estudio randomizó 723 pacientes

refractarios al tratamiento de primera línea a recibir axitinib 5 mg en 2 tomas diarias versus sorafenib 400 mg en 2 tomas diarias. El 54% de los pacientes habían recibido previamente Sunitinib, un 35% citoquinas y el 8% bevacizumab. El Axitinib mejora la SLP vs el Sorafenib (6.7 vs 4.7 meses $p < 0.0001$) en segunda línea. Este beneficio es mayor para aquellos pacientes que fueron tratados con citoquinas en primera línea (12,1 meses vs 6,5 meses $p < 0.0001$) que en aquellos tratados con Sunitinib en primera línea (4,8 meses vs 3,4 meses $p < 0.0107$). Sugiriendo que permanece el beneficio de bloquear la vía VEGFR aún en aquellos que progresan ante Sunitinib (Rini B. et al. Lancet 378:1931, 2011).

INTORSECT: Estudio de fase III, realizó una comparación directa entre diferentes clases de terapias moleculares: Temsirolimus vs Sorafenib luego de la progresión bajo Sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico. El endpoint primario fue SLP mediana, que no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos (4.3 vs 3.9 meses entre Temsirolimus y Sorafenib), pero si se evidenció un inesperado aumento significativo de la SVG con Sorafenib (16.6 vs 12.3 meses, $p < 0.01$). Los autores plantean que la ventaja en SG a favor de Sorafenib podría basarse en la hipótesis de que la terapia secuencial con inhibidores VEGFR podría mejorar la SV en pacientes con cáncer renal metastásico aunque se desconoce si pudiera ser el efecto de tratamientos posteriores no reportados. (J Clin Oncol 2014;32:760–67)

Estudio	Tratamiento	Componente Sarcomatoide	Seguimiento	SG	SLP
Checkmate 9ER	Nivolumab+Cabozantinib vs Sunitinib	10-12%	33 meses	37.7 vs 34.3 meses; HR 0.70 [95% CI 0.55–0.90])	16.6 vs 8.3 meses HR 0.56 [95% CI 0.46–0.68)
Keynote 426	Pembrolizumab+Axitinib vs Sunitinib	17.9- 18.4%	43 meses	45.7 vs 40.1 meses HR, 0.73 (95% CI, 0.60-0.88)	15.7 vs 11.1 HR. 0.68 (95% CI, 0.58-0.80)
CLEAR	Pembrolizumab+Lenvatinib vs Sunitinib	5.9- 7.9%	26.6 meses	NA vs NA HR 0.66; (95% CI, 0.49 to 0.88)	23.9 vs 9.2 HR 0.39 (95% 0.32-0.49)
CheckMate 21	Nivolumab+Ipilimumab vs Sunitinib	No reportado	67,7 meses	55.7 vs 38.4 HR; 0.72; (95% CI, 0.62-0.85).	12.3 vs 12,3 HR 0.86 (95% CI 0.73-1.01) (ITT) Riesgo intermedio/pobre: 11,6 vs 8,3 HR 0.73 (95% CI 0.61-0.87);

Segundas líneas con terapias dirigidas en pacientes que recibieron tratamiento de inmunoterapia en primera línea

Si bien aún no se han publicado estudios clínicos randomizados que evalúen los tratamientos subsiguientes luego de una primera línea de tratamiento con inmunoterapia, la utilización de ITK VEGF se podría considerar en este escenario.

Tratamiento de tercera línea con terapias dirigidas

Luego del tratamiento con dos ITK existe evidencia de la utilidad del Everolimus, ya que el estudio RECORD 1 muestra que es también activo luego de la progresión bajo Sunitinib y Sorafenib. Un análisis no planificado de los pacientes que recibieron previamente los dos tratamientos (26% de pacientes del brazo tratamiento) muestra un aumento significativo de la SVLP con respecto a placebo (4 m vs 1.8 m ; $p < 0.001$) (Eur J Cancer 2012; 48(3):333–9)

Algoritmo de tratamiento

Escenario	Pacientes	Terapia Estándar	Otras opciones
Primera Línea	Riesgo Bueno	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN	Sorafenib Ensayo clínico Observación
	Riesgo intermedio	Nivolumab + Ipilimumab Pembrolizumab + Axitinib Nivolumab + Cabozantinib:	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + INF Sorafenib Ensayo clínico Observación
	Riesgo Pobre	Nivolumab + Ipilimumab Pembrolizumab + Axitinib	Inhibidores VEGF Temsirrolimus Ensayo clínico
Segunda Línea	Previo VEGF	Nivolumab Cabozantinib	Everolimus Axitinib Sorafenib

			Ensayo clínico
	Previo Inmunoterapia		Inhibidores VEGF Ensayo clínico
Tercera línea	Previo 2 líneas de ITK VEGF	Everolimus	Ensayo clínico
	Previo ITK VEGF e inhibidor mTOR	Sin dato	Ensayo clínico
	Previo inmunoterapia e ITK VEGF	Sin dato	Ensayo clínico

Estudio	Escenario	Tratamiento	Resultado	Referencia
Fase II, abierto	2° Línea. Tratamiento previo con ITK VEGF	Lenvatinib 18 mg/día + Everolimus 5 mg/día vs Everolimus 10 mg/día	>SLP (SLPm 14·6 vs 5·5 meses; HR 0·40, IC 95% 0·24– 0·68; p=0·0005)	Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 2015; 16:1473.

ROL DE LAS CITOQUINAS

Los agentes más extensamente utilizados son el interferón alfa y la interleukina-2 (IL-2), solos o combinados ya sea entre sí o con otros modificadores de la respuesta biológica, así como con drogas citotóxicas.

La IL-2 en altas dosis (según el régimen a altas dosis del NCI) ha demostrado obtener un 9% de respuestas completas, siendo un alto porcentaje de estas respuestas prolongadas.

El esquema de IL-2 en altas dosis (NCI original), consiste en 720.000 U/kg diluida en 100 mL de SG 5%, agregando 10 mL de albúmina 20% IV, a pasar en 15 minutos cada/8 h durante el máximo de 14 dosis seguidas. Luego de 9 a 14 días, usar nuevo ciclo con las mismas dosis. Reevaluar la respuesta

después de 6 a 8 semanas. Si hay respuesta, repetir dos veces más el mismo tratamiento. Este esquema tiene una alta toxicidad, por lo que se debe seleccionar criteriosamente a los potenciales candidatos a recibirlo.

En cuanto al INF, se debe iniciar con 3 MU s/c 3 veces por semana y aumentar hasta 9–10 MU.

Hoy en día las citoquinas tienen lugar en dos situaciones específicas: aquellos pacientes en quienes el objetivo es obtener una respuesta completa y aquellos pacientes con secundarismo ganglionar y pulmonar exclusivo.

En los pacientes portadores de tumores con histología a células claras y que reciben IL-2, la variante alveolar se relaciona con un mejor pronóstico.

La presencia de características histológicas alveolares en más del 50% y la ausencia de componentes papilíferos y granulares se asocia con mayores probabilidades de obtener respuestas objetivas.

La alta expresión de la enzima anhidrasa carbónica IX (definida como > 85% de marcación por inmunohistoquímica, utilizando el anticuerpo MN-75), se asocia a mayores probabilidades de obtener respuestas objetivas en los pacientes que recibieron tratamiento con IL-2 a altas dosis. Por otro lado, las respuestas completas solo se evidenciaron en el grupo con alta expresión de esta enzima.

ROL DE LA QUIMIOTERAPIA

Si bien el cáncer renal es considerado un tumor quimio resistente, en casos seleccionados puede emplearse la QT. Los regímenes con gemcitabine y capecitabine, gemcitabine y 5FU o gemcitabine y oxaliplatino logran entre 5–20% de RO con resultados variables en SVLP y SVM. La monoquimioterapia logra menores porcentajes de RO.

CÁNCER RENAL CON COMPONENTE SARCOMATOIDE.

El componente sarcomatoide se puede encontrar en cualquier subtipo de carcinoma de células renales, tanto de células claras como en otras histologías. El pronóstico de estos pacientes es significativamente peor, la SVG varía entre 4 y 9 meses.

La cirugía citorreductora en pacientes con enfermedad metastásica no parece ofrecer ninguna ventaja debido a la rápida progresión de estos tumores.

El tratamiento sistémico óptimo en la enfermedad avanzada no está bien establecido, ya que hay pocos estudios prospectivos aleatorizados al respecto en la bibliografía (Oncologist 17:46, 2012). La combinación de gemcitabine y doxorubicina mostró un 39% de respuesta global en una pequeña serie de 18 pacientes (Cáncer 101: 1545, 2004) y el 16% de respuesta global en otro estudio fase II con 39 pacientes (J Clin Oncol 27 (suppl 15): abstr 5038, 2009).

Un estudio de fase II incluyendo 35 pacientes evaluó la combinación de Sunitinib y Gemcitabine en pacientes con componente sarcomatoide y se observó un beneficio superior en comparación con datos históricos, con una mediana de SG de 11 meses (J Clin Oncol 31 (Suppl): abstr 4512, 2013). El tratamiento con inhibidores del VEGF (sunitinib, sorafenib, o bevacizumab) también se evaluó en tumores sarcomatoides. En un estudio retrospectivo de 43 pacientes, la respuesta general fue del 19%, la mayoría en pacientes con histología de células claras. Se analizó el porcentaje de componente sarcomatoide y su correlación con la respuesta. No hubo respuesta en pacientes con componente

sarcomatoide $\geq 20\%$, en contraste con el 33% de pacientes con $<20\%$ de componente sarcomatoide ($p = 0,02$) (J Clin Oncol 27: 235, 2009), por lo cual el tratamiento con inhibidores VEGF podría considerarse en aquellos pacientes con un componente sarcomatoide de $<20\%$ del volumen tumoral.

Si bien no existen estudios clínicos específicamente diseñados para evaluar la eficacia de las nuevas estrategias de tratamiento en los pacientes con tumores con componente sarcomatoide, estos pacientes fueron incluidos en algunos de los estudios.

En el estudio Keynote 426 que evaluó la eficacia de Pembrolizumab en combinación con Axitinib en comparación con Sunitinib, aproximadamente 18% de los pacientes tenían componente sarcomatoide. La combinación demostró beneficio en pacientes con componente sarcomatoide en SG (HR 0.58; IC 95% 0.21–1.59; tasa SG a 12 meses 83.4% vs 79.5%), SLP (HR 0.54; IC 95% 0.29–1.00; mediana no alcanzada vs 8.4 meses) y TRO (58.8 vs 31.5%). (JCO.2019.37.15_suppl.4500)

En un análisis post-hoc exploratorio del estudio CheckMate 214 se evaluaron los resultados del tratamiento con Nivolumab + Ipilimumab en pacientes con componente sarcomatoide. Se observó beneficio de la combinación en TRO (56.7 vs 19.2 %, $p < 0.001$), SG (SGm 31.2 vs 13.6 meses; HR 0.55, IC 95% 0.33–0.90; $p < 0.0155$) y SLP (SLPm 8.4 vs 4.9 meses; HR 0.61, IC 95% 0.38–0.97; $p < 0.03$) en pacientes con componente sarcomatoide. (Abstract 4513 JCO.2019.37.15_suppl.4513)

En un análisis de subgrupo no planificado del estudio IMmotion 151 (Atezolizumab + Bevacizumab vs Sunitinib) se evaluaron los resultados en la población de pacientes con componente sarcomatoide. En este grupo de pacientes se observó beneficio en SLP y TRO tanto en pacientes PD–L1 positivos como negativos. Los datos en SVG son inmaduros. (Abstract 4512: JCO.2019.37.15_suppl.4512)

ROL DE LA NEFRECTOMIA CITORREDUCTORA

Previo al advenimiento de los nuevos tratamientos, 2 ensayos clínicos mostraron el beneficio de la nefrectomía en pacientes con enfermedad avanzada, previo al inicio de la terapéutica sistémica, comparado al tratamiento con Interferón sin la nefrectomía (Flanigan RC. et al ,Mickisch GH et al. Lancet 358:966, 2001). Los pacientes candidatos a dicha estrategia son aquellos pacientes con PS 0–1, sin metástasis encefálicas, hepáticas u óseas, histología sin diferenciación sarcomatoide, donde el tumor primario represente la mayor carga tumoral y sin comorbilidades asociadas.

Estudios retrospectivos que evaluaron la sobrevida en pacientes que recibieron cirugía de citorreducción y terapias dirigidas vs aquellos que recibieron únicamente tratamiento con terapias dirigidas, evidenciaron un beneficio significativo en sobrevida global, en los pacientes que fueron sometidos a nefrectomía.

Dicho beneficio se pierde en pacientes con una expectativa de vida inferior al año y en aquellos de pronóstico pobre según el modelo MSKCC validado por Heng (3 o mas de los siguientes factores adversos presentes : KPS $< 80\%$, Intervalo entre diagnóstico de enfermedad avanzada y tratamiento < 1 año, Hemoglobina < 10 gr/dl , Calcemia > 10 mg/dl, Neutrófilos $> \text{LSN}$ (límite superior normal) , Plaquetas $> \text{LSN}$) Heng D et al. Eur Urol. 2014 Oct;66 :704. Hanna N et al. J Clin Oncol 34 © 2016 Mathieu R et al. Urol Oncol. 2015 Aug;33 :339. Choueiri TK et al. J Urol. 2011 Jan;185:60

En 2018 se publicó el estudio CARMENA (N Engl J Med. 2018 Jun 3. doi: 10.1056/NEJMoa1803675.) Este estudio fase III independiente, multicéntrico, randomizado, de no inferioridad, buscó determinar el rol de la nefrectomía citorreductora en pacientes con cancer de riñón metastásico en la era pos surgimiento de los ITK.

Los criterios de inclusión del mismo fueron tener un cáncer de riñón metastásico a células claras , confirmado histológicamente, ECOG PS 0-1 , que fueran elegibles para uso de Sunitinib y que la nefrectomía fuera posible desde el punto de vista técnico, sin metástasis cerebrales o las mismas controladas y que no tuvieran tratamientos previos para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron randomizados a un brazo A, el cual se consideraba como tratamiento estándar, que consistía en hacer nefrectomía seguida de tratamiento con Sunitinib 50 mg día por 4 semanas con un descanso de dos semanas y un brazo B, el cual se consideraba experimental, en el que se hacía únicamente Sunitinib a igual esquema de dosis. El Objetivo primario fue la SVG y como secundarios fueron la SVLP , tasa de respuesta objetiva, el beneficio clínico y la seguridad.

En cuanto los resultados, destacamos que el estudio mostró ser positivo para la no inferioridad del tratamiento brazo experimental con un HR 0,89 (IC de 0,71 – 1,10; con un limite superior definido del intervalo de confianza de 1.2). También fue no inferior en SVLP con un HR de 0,82 (IC de 0,67 a 1,00), evidenciando un beneficio clínico mayor a favor del brazo de Sunitinib de 36,6 % vs 47, 9 % con una P = 0,022.

Pensamos que los resultados de este estudio pueden ser controvertidos dado el sesgo de selección de pacientes que presentó al solo incluir pacientes por criterios de resecabilidad establecidos por el urólogo tratante.

De todas formas, los resultados del mismo son claros en cuanto a la no inferioridad de hacer tratamiento exclusivo con Sunitinib y creemos que la decisión de la nefrectomía debe ser tomada en el contexto de un equipo multidisciplinario en función del cuadro clínico.

ROL DE LA METASTASECTOMIA

En pacientes seleccionados con metástasis solitarias y/o metástasis de número limitado evaluar la posibilidad de metastasectomía en el contexto de un equipo multidisciplinario ya que la cirugía ha demostrado tener un impacto favorable en el tratamiento logrando sobrevida prolongadas e incluso en ocasiones ser curativas. Esto ha sido demostrado sobretodo en pacientes con histología de células claras (Semin Oncol 1983; 10: 413; J Clin Oncol 1998; 16: 2261). Las metástasis más frecuentemente resecaadas son las pulmonares, encefálicas, óseas y de partes blandas, aunque también han sido resecaadas metástasis hepáticas, tiroideas y pancreáticas.

Son predictores de un mejor pronóstico para la metastasectomía: un intervalo libre de enfermedad desde la nefrectomía mayor a 1 año, la presencia de metástasis solitaria vs metástasis múltiples (en especial si son pulmonares) y un performance status de 0-1 de ECOG. (J Clin Oncol. 1998; 16(6):2261)

Un estudio reportó que los pacientes en que se realizaba metastasectomía presentaban un beneficio en sobrevida independientemente del grupo de riesgo del MSKCC, si bien éste era superior en aquellos pacientes con riesgo favorable o intermedio. (J Urol 2008; 180:873). Resultados similares se observaron en pacientes con recaída a nivel del lecho quirúrgico, glándula suprarrenal o en ganglios linfáticos retroperitoneales ipsilateral luego de nefrectomía radical (J Urol 2009; 181:2044).

Considerar la posibilidad de metastasectomía también en pacientes seleccionados que responden al tratamiento sistémico y presentan enfermedad residual pasible de resección. (J Urol. 2011; 185(2):439).

No se recomienda tratamiento sistémico luego de la metastasectomía.

ROL DE LA RADIOTERAPIA.

Puede jugar un papel como tratamiento paliativo, en especial en el tratamiento del secundarismo óseo, compromiso medular y secundarismo encefálico. No existen estudios clínicos randomizados que apoyen la indicación de RT adyuvante.

SCREENING.

La evidencia con la que se cuenta es insuficiente como para la recomendación de un programa de screening a nivel poblacional.

Existe dos ensayos que estudiaron el eventual beneficio de un programa de screening versus el cuidado convencional.

Un ensayo Norteamericano, el primer reporte del estudio “Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening” N Engl J Med 2009;360:1310–9) no evidenció diferencias en mortalidad entre el grupo de screening y el grupo control.

Otro estudio Europeo “The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer” (N Engl J Med 2009;360:1320–8.), , evidenció una pequeña reducción en el riesgo acumulado de cáncer de próstata en el brazo experimental, con serias consideraciones en cuanto a su diseño y conducción, que no permiten la recomendación de la implementación de esta conducta en forma rutinaria (screening con PSA y tacto rectal cada 4 años). Una actualización del ERSPC ha sido publicada recientemente (Lancet. 2014;384(9959):2027) y con un seguimiento a 13 años mantiene el pequeño beneficio (una disminución del riesgo absoluto de muertes por cáncer de próstata de 1,28 por cada 1000 individuos randomizados) pero sus autores concluyen que estos datos son insuficientes para justificar un programa de screening a nivel poblacional.

Sin embargo, la decisión de realizar TR y PSA en forma periódica a un paciente en particular con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz debe ser una decisión tomada en forma individual evaluando cuidadosamente el riesgo de cáncer de próstata del paciente así como los riesgos y beneficios de esta conducta.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN**Diagnóstico positivo**

Se basa en el Tacto Rectal, PSA, Ecografía transrectal y certificación histológica en muestra obtenida por PBP eco–guiada con determinación del grado histológico (score de Gleason).

Diagnóstico de extensión lesional

1. Tacto rectal
2. Ecografía transrectal (RNM endorrectal) (tamaño, compromiso capsular, compromiso ganglionar)
3. Estado de los ganglios linfáticos regionales: en pieza de linfadenectomía o biopsia laparoscópica (Imagenología: no permite descartar con certeza el compromiso).
3. Centellograma óseo: en pacientes con PSA > 20 ug/l y/o Gleason ≥ 7 y/o $\geq T3$ o dolores óseos. (J Urol 171:2122–2127)
4. TAC de abdomen y pelvis: en pacientes con: PSA > 20 ug/l y/o Gleason ≥ 7 y/o $\geq T3$ o síntomas (J Urol 171:2122–2127)
5. RxTx
6. Estudios biológicos: PSA, Hemograma, Fosfatasa Alcalina,
7. Creatininemia
8. PET TC Ga68–PSMA: En abril 2020 se publicó el proPSMA study, estudio fase III, randomizado,

multicéntrico.

Incluía pacientes portadores de cáncer de próstata localizado, sin tratamientos previos, confirmado por AP. Candidatos a PR o RT radical con criterio curativo, con al menos 1 característica de alto riesgo: PSA > ó = a 20 ng/ml dentro de las 12 semanas previas a la randomización, ISUP G 3–5, T3–T4. Se randomizaban 1:1 a realizar PET PSMA vs TAC + CO. Los EP eran la especificidad y sensibilidad (medidas mediante AUC de curvas ROC) de PSMA–PET/CT vs técnicas de imagen convencionales para detectar metástasis ganglionares o a distancia. Como resultados, PET PSMA mostro 27% mayor AUC $p < 0.0001$ para precisión que las imágenes convencionales 92% (95% IC 88–95) vs 65% (95% IC 60– 69). Imágenes convencionales: menor sensibilidad (38% (24–52) vs 85% (74–96) y especificidad (91% (85–97) vs 98% (95–100). Subgrupos con N+ (AUC 91% vs 59%, 32% dif abs) y metástasis a distancia (95% vs 74%, 22% dif abs) también mostro superioridad de PET PSMA. Se concluye que, en la estadificación de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo candidatos a tratamiento con criterio curativo, PET PSMA fue superior vs imágenes convencionales (Lancet. 2020 Apr 11;395(10231):1208–1216) El PET PSMA tiene también un rol en la re–estadificación, frente a pacientes con cáncer de Próstata tratado con prostatectomía radical o radioterapia con fines curativos, que en la evolución presenta criterios de recaída bioquímica, definida por aumento de PSA, con un tiempo de duplicación menor a 6 meses o que la velocidad de ascenso sea mayor a 2 ng/ml/año.

- Otros estudios: según las manifestaciones clínicas o los hallazgos de laboratorio.

Estadificación según sistema TNM (8va Edición de AJCC)

La octava edición del TNM combina información sobre la extensión del tumor primario (T), afectación ganglionar (N) y presencia o ausencia de metástasis a distancia (M), junto con el nivel sérico del PSA y el grupo de grado histológico (basado en el puntaje de Gleason) del tumor primario para clasificar a los hombres en grupos de etapas pronósticas de acuerdo con su riesgo de recurrencia (CA Cancer J Clin 2017;67:245–253.).

Como cambios importantes se destaca:

Se definió una sola categoría de pT2, eliminando las subcategorías. Esto surge de varios estudios recientes que no han demostrado el valor pronóstico de subclasificar el T2.

Se crearon los estadios pronósticos: Debido a que el grado histológico de cáncer de próstata es el factor más importante, para el pronóstico del cáncer de próstata clínicamente localizado y que el GRADE GROUP GLEASON provee una estratificación de riesgo, con un incremento en los puntos de recaída con cada incremento de grado.

En la Estadío III ahora se incluyen T1, T2, T3 confinado al órgano basada en el estado de PSA y grado grupo / Gleason.

Tumor primario (T)

Clínico (cT)

TX: No es posible evaluar el tumor primario T0: Sin evidencia de tumor primario

cT1: Tumor subclínico, no palpable ni visible mediante imágenes

cT1a: Hallazgo histológico incidental en $\leq 5\%$ del tejido resecado cT1b: Hallazgo histológico incidental en $> 5\%$ del tejido resecado cT1c: Tumor identificado mediante PBP (ej.: debido a PSA elevado)

cT2: Tumor palpable confinado a la próstata

cT2a Tumor involucra la mitad de un lado o menos

cT2b El tumor involucra más de la mitad de un lado pero no de ambos lóbulos cT2c Tumor involucra ambos lóbulos

cT3: Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática cT3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral) cT3b: Tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)

cT4: Tumor que esta fijo o invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o la pared pélvica

Patológico (pT)

pT2: confinado al órgano

pT3 Extensión extra prostática

pT3a Extensión extra prostática (unilateral o bilateral) o invasión microscópica del cuello de la vejiga

pT3b El tumor invade la (s) vesícula (s) seminal (es)

pT4 El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y/o la pared pélvica.

NOTA: No hay clasificación patológica T1.

NOTA: El margen quirúrgico positivo debe indicarse mediante un como R1, lo que indica una enfermedad microscópica residual.

Ganglios linfáticos regionales (N) (ganglios de la pelvis por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes)

NX: No es posible su evaluación

N0: No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

MX: Metástasis a distancia no son evaluables M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

M1a: Ganglios linfáticos no regionales

M1b: Óseas

M1c: Otros sitios con o sin metástasis óseas

Agrupación estadios

Estadio I

a) cT1a–c, N0, M0, GG1, PSA <10ng/ml b) pT2 N0 M0 N0, GG1, PSA <10ng/ml

Estadio II A

a) cT1a–c, cT2a N0, M0, GG1, PSA >10ng/ml, < 20 ng/ml b) pT2 N0 M0 GG1, PSA >10ng/ml, < 20 ng/ml

c) cT2b–c N0 M0 GG1 <20 ng/ml

Estadio II B

a) T1–2 N0 M0 GG2 <20 ng/ml

Estadio II C

a) T1–2 N0 M0 GG3 <20 ng/ml

b) T1–2 N0 M0 GG4 <20 ng/ml

Estadio III A

– T1–2 N0 M0 GG3 >20 ng/ml Estadio III B

– T3–4 N0 M0 GG GG 1–4 PSA cualquiera

Estadio III C

– Tc N0 M0 GG 5 PSA cualquiera

Estadio IV A

– Tc N1 M0 GG cualquiera PSA cualquiera Estadio IV B

a) Tc Nc M1 GG cualquiera PSA cualquiera

Categorías de riesgo de en pacientes con cáncer de próstata localizado

Los sistemas más comúnmente empleados para estratificación del riesgo son la clasificación en grupos de riesgo de D'Amico (D'Amico et al. JAMA 280:969, 1998) y los nomogramas.

Grupos de riesgo de D'Amico

1. Riesgo muy bajo: T1 detectable solo por biopsia con no mas de 3 muestras + y PSA < 10 y grupo de grado histológico 1 (índice de Gleason ≤ 6)
2. Riesgo bajo: T1–T2a y PSA <10 y grupo de grado histológico 1 (índice de Gleason ≤ 6)
3. Riesgo intermedio: T2b–T2c y/o PSA 10–20 y/o grupo de grado histológico 2 o 3 (puntaje Gleason 7)
4. Riesgo alto: T3a y/o PSA >20 y/o grupo de grado histológico de 4 o 5 (puntuación de Gleason de 8 a 10).
5. Riesgo muy alto: T3b–T4 y/o patrón primario de Gleason ≥ 5 y/o más de 4 muestras + para Gleason 8–10

Nomogramas: (Disponibles online y gratuito en:

www.mskcc.org/applications/nomograms/prostate/)

Predicen con mayor certeza que la agrupación de riesgos la probabilidad de recaída post-tratamiento.

La mayoría predice el riesgo de progresión de la enfermedad a 5–7 años post-tratamiento radical.

Los más comúnmente empleados, validados en estudios clínicos, están disponibles en los siguientes artículos:

- a) Nomograma pre prostatectomía radical (Kattan et al. J Natl Cancer Inst 90:766–771, 1998)
- b) Nomograma post prostatectomía radical (Kattan et al. J Clin Oncol ;17:1499–1507, 1999)
- c) Nomograma pre radioterapia tridimensional conformada (Kattan et al. J Clin Oncol 18:3352–3359, 2000)
- d) Nomograma pre braquiterapia (Kattan et al. Urology 58: 393–399, 2001)

Score de Gleason.

El grado de Gleason se encuentra basado en características arquitecturales de células de cáncer de próstata y se correlaciona con un comportamiento clínico. Un score mas elevado indica una mayor probabilidad de enfermedad más allá de la próstata, así como peores resultados luego de tratamiento localizado (J Urol. 1974;111(1):58).

Basado en el patrón de crecimiento y grado de diferenciación los tumores se gradúan de 1 a 5, siendo grado 1 el mas diferenciado y 5 el menos diferenciado.

El score de Gleason se deriva de adicionar los valores numéricos de los dos patrones mas prevalentes de diferenciación (un grado primario y un grado secundario). Por ejemplo si una biopsia consiste predominantemente de grado 3 y secundariamente de grado 4 su score combinado es “3+4” o Gleason 7. Scores de Gleason de 2, 3 y 4 se consideran “bien diferenciados”; scores de 5, 6 o 7 “moderadamente diferenciados”; y 8, 9 o 10 “pobrementemente diferenciados”.

En Noviembre 2014 la International Society of Urological Pathology Consensus Conference (ISUP) adoptó un nuevo sistema de graduación basado en el score de Gleason modificado. El nuevo sistema no está diseñado para remplazar el score de Gleason, sino que se basa en el mismo y provee una

estratificación de riesgo mas acertada. (Am J Surg Pathol. 2016 Feb;40(2):244–52)

Los tumores son separados en cinco categorías basados en el patrón de Gleason primario y secundario. Existe un incremento en el riesgo de recaída con cada incremento de grado.

- Grade group 1: Gleason pattern 3+3
- Grade group 2: Gleason pattern 3+4 (HR 1.9 r relativo al grupo 1)
- Grade group 3: Gleason pattern 4+3 (HR 5.4 r relativo al grupo 1)
- Grade group 4: Gleason pattern 4+4 (HR 8.0 r relativo al grupo 1)
- Grade group 5: Gleason pattern 4+5, 5+4, or 5+5 (HR 11.7 relativo al grupo 1)

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

La elección de RT o prostatectomía radical depende de una decisión informada del paciente que incorpore el conocimiento sobre las posibles ventajas y desventajas asociadas con cada alternativa terapéutica, junto con las preferencias personales. Los grupos de riesgo ayudan a orientar el tratamiento de la enfermedad localizada. En esta guía se abordarán conceptos generales en el tratamiento localizado.

TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA DE BAJO RIESGO

Para los hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, la braquiterapia, la radioterapia externa y la prostatectomía radical proporcionan un grado extremadamente alto de ausencia de recidiva local o distante con un seguimiento prolongado. Para pacientes cuidadosamente seleccionados con bajo o muy bajo riesgo de recurrencia, la vigilancia activa con tratamiento definitivo diferido si es necesario también es una opción adecuada .

Los datos más extensos que comparan las diferentes opciones de tratamiento para el cáncer de próstata localizado provienen del estudio fase III, randomizado, multicéntrico ProtecT (Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1415). En el mismo, 1643 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres regímenes: monitorización activa, prostatectomía radical o RT externa (74 Gy en 37 fracciones) con tratamiento neoadyuvante y concurrente con terapia de deprivación androgénica durante tres a seis meses si corresponde. La monitorización activa utilizó niveles séricos de PSA cada tres meses en el primer año y cada 6 a 12 meses a partir de entonces a fin de considerar la re-evaluación del paciente y un eventual cambio en el tratamiento. (El monitoreo activo es diferente de la vigilancia activa en que se basa principalmente en la progresión del grado histológico, en lugar de un aumento en el PSA sérico, para provocar una intervención terapéutica).

El 76 % de los pacientes eran portadores de enfermedad estadio T1c. El puntaje de Gleason fue de 6 en el 77% de los casos, y de 7 en el 21 % de los casos. La mediana del PSA sérico fue de 4,6 ng/ml. Por los datos de la población incluida, se desprende que los resultados son aplicables a pacientes portadores de enfermedad de bajo riesgo.

Con una mediana de seguimiento a 10 años, las tasas de supervivencia específica de cáncer, objetivo primario del estudio, fueron para la monitorización activa, la prostatectomía radical y la RT de 98.8%, 99.0% y 99.6 %, respectivamente. Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas.

El desarrollo de metástasis, objetivo secundario del estudio, fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados con monitorización activa (33 pacientes versus 13 y 16 para los asignados a prostatectomía radical o RT, respectivamente, correspondiendo a 6,3 versus 2,4 y 3,0 por 1000

persona/año.

La incidencia de progresión clínica fue más frecuente en los que se manejaron con monitorización activa, y el 40 % de los hombres asignados a este grupo fueron sometidos a tratamiento radical dentro de los primeros cinco años. La progresión clínica se produjo en 112, 46 y 46 hombres asignados a monitorización activa, prostatectomía radical o RT, respectivamente (22,9, 8,9 y 9,0 por 1000 personas/año).

De estos datos se desprende por tanto que hay un grupo de pacientes, muy bien seleccionados en los que puede diferirse el inicio del tratamiento oncoespecífico. Esta no es una estrategia universal para todos los pacientes de bajo riesgo y requiere un compromiso activo por parte del paciente y el médico tratante.

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO LOCORREGIONAL (T1–4/NX O N1/M0)

Tratamiento sistémico – Hormonoterapia neoadyuvante

– PRE PROSTATECTOMÍA RADICAL: no se recomienda (sin ventaja en la SV libre de recaída bioquímica ni la SV global).

– PRE RADIOTERAPIA RADICAL + CONCURRENTES CON LA RT: en el cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio el bloqueo androgénico completo (agonista LhRh + antiandrógeno) 2 meses antes, 2 meses durante y 2 meses luego de finalizada la RT logra un aumento en la SVG en comparación con el tratamiento de RT radical exclusivo. Este beneficio se pierde en el grupo de pacientes con comorbilidad moderada–severa (según clasificación ACE–27; formulario disponible en internet para descarga del mismo en formato PDF en <http://www.rtog.org/members/protocols/0815/ACE-27.pdf> Una puntuación mayor igual de 2 en cualquier dolencia clasifica al paciente dentro del grupo de comorbilidad moderada–severa. Online también en <http://oto.wustl.edu/clinepi/calc.html>), observándose inclusive una SVG menor (estadísticamente significativa) cuando se utiliza el tratamiento combinado (JAMA. 2008;299(3):289–295 (N Engl J Med 2011; 365:107–118).

En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado la HT neoadyuvante y concurrente con Goserelina y Flutamida x 4 meses seguida del mismo tratamiento en forma adyuvante x 2 a 3 años se asocia a mejorías en las tasas de control local, a distancia, sobrevida libre de enfermedad a 5 años y sobrevida global sin incremento en la mortalidad por toxicidad cardíaca (N Engl J Med 2009; 360:2516–2527)

TIPO Y DURACION DE LA HT: Goserelina 3,6 mg s/c cada 28 días asociada a Flutamida 250 mg v/o c/8 h durante el 1er mes (comenzado una semana antes), a comenzar entre 2 y 4 meses previo al comienzo de la radioterapia y manteniéndola durante la misma y continuándola entre 2 (riesgo intermedio) a 24–36 meses (riesgo alto y muy alto). (J Clin Oncol 33,

Tratamiento sistémico – Hormonoterapia adyuvante

Beneficio demostrado en términos de sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SVG) en las siguientes situaciones:

- Luego de RADIOTERAPIA: en pacientes con enfermedad localizada de muy y alto riesgo (y eventualmente riesgo intermedio) o localmente avanzada (T3/4) o N1 (+/- hormonoterapia neoadyuvante y/o concurrente)
- Luego de PROSTATECTOMÍA RADICAL: en pacientes con compromiso ganglionar regional (N1)

TIPO Y DURACION DE LA HT:

Goserelina 3.6 mg sc (o leuprolide 3.6 mg im) cada 28 días +/- Flutamida o Ciproterona por 6 meses

a 3 años o hasta progresión lesional. Bicalutamida 150 mg v.o por 2 años o hasta progresión lesional (alternativa en pacientes que desean conservar la actividad física y sexual)

No existe evidencia suficiente para hacer mayores recomendaciones sobre el esquema de tratamiento (adyuvancia exclusiva o asociada a neoadyuvancia y/o a HT concurrente), el tipo de HT y su duración.

Intensificación del tratamiento local en pacientes de alto riesgo.

La mayoría de los hombres que mueren por cáncer de próstata son diagnosticados inicialmente con enfermedad no metastásica. Buscando mejorar los resultados a largo plazo y el control de la enfermedad en pacientes con enfermedad de alto riesgo se han explorado la intensificación de tratamientos con el agregado de abiraterona o quimioterapia con docetaxel.

Adición de Abiraterona + Prednisona a la TDA: un meta-análisis que surge de la plataforma STAMPEDE incluyó dos estudios que tenían criterios de elegibilidad superpuestos y analizaron el agregado de la abiraterona a la TDA en pacientes de cáncer de próstata no metastásico alto riesgo. (Lancet 2022; 399: 447-60)

Se incluyeron pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo definida como: Pacientes portadores de N+ (aproximadamente 40%), o al menos dos de los siguientes factores de riesgo T3 o T4, ISUP 4 a 5, PSA $\geq$ 40 ng/mL. Los criterios de inclusión admitían pacientes tras una prostatectomía radical o candidatos a RT, siempre que cumplieran los criterios de riesgo previamente expuestos. La RT se administró como estándar de atención en el 85% de la población.

El primer ensayo incluyó 914 hombres de cáncer de próstata localizado de alto riesgo que fueron randomizados a recibir TDA adyuvante por 3 años vs TDA + Abiraterona-Prednisona durante 2 años. El segundo ensayo incluyó 1060 hombres con cáncer de próstata localizado de alto riesgo que fueron randomizados a recibir TDA adyuvante por 3 años o abiraterona + enzalutamida durante 2 años.

Dado que se trataron de estudios con criterios de elegibilidad y grupo control común, se combinaron para el análisis. Con una mediana de seguimiento de 72 meses se demostró que el agregado de abiraterona (con o sin enzalutamida) mejora la Sobrevida libre de metástasis (SLM), End Point primario del estudio, con un HR 0,53, IC del 95 %: 0,44 a 0,64; la SLM a seis años 82% frente al 69 %. Por otro lado, el agregado de enzalutamida a la abiraterona no determina un beneficio (HR 1,02, 95% IC 0,70-1,5).

El agregado de la abiraterona- prednisona a la TDA también demostró aportar beneficio en SG (HR 0,6, IC del 95 %: 0,48 a 0,73), así como en otros End Point 2rios del estudio como la supervivencia específica del cáncer de próstata (HR 0,49, IC del 95 %: 0,37 a 0,65), supervivencia libre de recaída bioquímicas (HR 0,39, IC del 95 % 0,33-0,47) y mediana de SLP (HR 0,44, IC del 95 % 0,36-0,54).

La toxicidad relacionada con el tratamiento fue claramente peor con la combinación de abiraterona más enzalutamida (HTA G3 14%, en el brazo combinado vs 5% en el brazo de abiraterona sola en comparación con el 1% en la TDA)

En base a estos datos, el agregado de dos años de Abiraterona- Prednisona a la TDA adyuvante debe considerarse en pacientes con cáncer de próstata no metastásico con características de alto riesgo.

Adición de Quimioterapia: La quimioterapia adyuvante con Docetaxel también ha sido explorada en el escenario de cáncer de próstata localizado de alto riesgo en múltiples trabajos, destacando que la mayoría de ellos incluyó población ganglios negativos. (Eur Urol: 2018 Jun;73(6):870-876, JAMA Oncol. 2019 May 1;5(5):623-632, J Clin Oncol.2019 May 10;37(14):1159-1168,J Clin Oncol 38, 2020 (supleto 6; abs 333).

Hasta el momento no existe una clara evidencia de beneficio de la quimioterapia en el escenario adyuvante por lo cual no lo recomendamos.

Radioterapia post Prostatectomía Radical.

El momento de realizar la Radioterapia luego de la prostatectomía en pacientes con factores de riesgo en la anatomía patológica (T3/4, Gleason 8–10, margen positivo o pN+) se encuentra en pleno debate a nivel internacional. En el año 2020 se publicaron 3 estudios aleatorizados fase 3 que compararon la radioterapia adyuvante es decir, la Radioterapia aplicada luego de la prostatectomía, con un PSA indetectable pero con factores de riesgo en la pieza de anatomía patológica, versus la radioterapia de rescate temprano, es decir aplicar radioterapia una vez que se constata una recaída bioquímica, siendo fundamental que ese rescate fuese “temprano”, definido al alcanzarse un PSA mayor a 0.1 o 0,2 ng/ml según el criterio de cada estudio (Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Lancet 2020; 396: 1413., Rodilla A, Fraser–Browne C, Duchesne GM, et al. Lancet Oncol 2020; 21: 1331., Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I y col. Lancet Oncol 2020; 21: 1341.).

Un tercio de los pacientes desarrollan enfermedad recurrente, (Pisansky TM. Pract Radiat Oncol 2019; 9: 208–13.) aunque con una mejor selección y técnicas quirúrgicas contemporáneas, la proporción podría ser menor. El riesgo de recurrencia es mayor entre los hombres con características de alto riesgo, que incluyen extensión extra–prostática, invasión de vesículas seminales, márgenes quirúrgicos positivos y Scores de Gleason mayor de 7.

Tres ensayos controlados aleatorizados han informado una reducción a la mitad de la progresión bioquímica con el uso de radioterapia adyuvante, en comparación con la cirugía sola, en pacientes con características de alto riesgo después de prostatectomía radical (Thompson IM et al, J Urol 2009; 181: 956–62. Bolla M, et al. Lancet 2012; 380: 2018–27., Wiegel T. et al. Eur Urol 2014; 66: 243–50). Uno de estos ensayos también mostró una mejora en la supervivencia libre de metástasis y la sobrevida global (Wiegel T. et al. Eur Urol 2014; 66: 243–50).

Aunque estos ensayos han demostrado un beneficio de la radioterapia adyuvante sobre la observación, el uso posterior de radioterapia adyuvante también se ha asociado en estos estudios a mayor toxicidad genitourinaria tardía y se ha identificado una proporción de pacientes que no se beneficia de la radioterapia adyuvante pudiendo estar sobre–tratando a pacientes de la población.

Esto ha abierto las puertas a la posibilidad de que la radioterapia de rescate temprana en el lecho prostático pueda proporcionar un control equivalente a la radioterapia adyuvante. (Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 3648–54.)

En octubre 2020 Andrew Kneebone et al publica los resultados del ensayo RAVES (1), fase 3, randomizado multicéntrico de no inferioridad que tuvo como objetivo probar la hipótesis de que para pacientes con enfermedad pT3 o con márgenes positivos luego de la PR, la observación y RT de salvataje es no inferior que la RT adyuvante respecto a la progresión bioquímica. En ambos grupos se implementó tratamiento de RT con 64 Gy en 32 fracciones en el lecho prostático, sin terapia de deprivación androgénica (TDA). La terapia adyuvante se administró dentro de los 6 meses post PR y el salvataje cuando el PSA aumentaba a 0,20 ng/ml o más. Los criterios de inclusión: > 18 años PR por adenocarcinoma de alto riesgo (márgenes +, extensión extra prostática o invasión de las vesículas seminales), PSA post PR <0,10 ng/ml, empezar RT dentro de los 4 meses posteriores a la PR y PS 0 o 1. El objetivo primario fue la ausencia de progresión bioquímica. La radioterapia de rescate se consideraría no inferior a la radioterapia adyuvante si la ausencia de progresión bioquímica a los 5 años estuviera dentro del 10% de la de la radioterapia adyuvante con un cociente de riesgos instantáneos (HR) para la radioterapia de rescate frente a la radioterapia adyuvante de 1,48. El análisis principal se realizó por intención de tratar. Se asignaron al azar 333 pacientes (166 a radioterapia adyuvante; 167 a radioterapia de rescate). La mediana de seguimiento fue de 6.1 años. El comité de monitoreo de datos independiente recomendó el cierre prematuro de la inscripción debido a las tasas de eventos inesperadamente bajas. 84 (50%) pacientes en el grupo de RT de rescate recibieron RT

desencadenada por un PSA de 0,20 ng / mL o más. La ausencia de progresión bioquímica a 5 años fue del 86% (IC del 95%: 81–92) en el grupo de radioterapia adyuvante frente al 87% (82–93) en el grupo de radioterapia de rescate (HR estratificado 1, 12, IC del 95% 0,65– 1,90; p no inferioridad = 0, 15). La tasa de toxicidad genitourinaria de grado 2 o superior fue menor en el grupo de radioterapia de rescate (90 [54%] de 167) que en el grupo de radioterapia adyuvante (116 [70%] de 166), aunque debemos recordar que la mitad del grupo asignado a RT rescate no recibió RT lo que disminuye el porcentaje al analizarlo por intención de tratar. La tasa de toxicidad gastrointestinal de grado 2 o superior fue similar entre el grupo de radioterapia de rescate (16 [10%]) y el grupo de radioterapia adyuvante (24 [14%]). Para los autores la radioterapia de rescate no cumplió con los criterios de no inferioridad especificados en el ensayo. Sin embargo, estos datos apoyan el uso de la radioterapia de rescate, ya que da como resultado un control bioquímico similar al de la radioterapia adyuvante, evita que alrededor de la mitad de los hombres reciba radiación pélvica y se asocia con una toxicidad genitourinaria significativamente menor.

En el mismo mes se publica el ensayo GETUG–AFU 17, ensayo de fase 3 aleatorizado, abierto, multicéntrico. Hombres de al menos 18 años que tenían un estado funcional ECOG de 1 o menos, adenocarcinoma de próstata localizado tratado con prostatectomía radical, que tenían pT3a, pT3b o pT4a en estadio patológico (con invasión del cuello de la vejiga), pNx (sin disección de los ganglios linfáticos pélvicos) o enfermedad pN0 (con disección de los ganglios linfáticos negativos), y quienes tenían márgenes quirúrgicos positivos eran elegibles para su inclusión en el estudio. Se asignaron al azar (1: 1) a radioterapia adyuvante inmediata o radioterapia de rescate diferida en el momento de la recaída bioquímica. Todos los pacientes recibieron 6 meses de triptorelina (inyección intramuscular cada 3 meses). El objetivo primario fue la supervivencia libre de eventos. Se realizaron análisis de eficacia y seguridad en la población por intención de tratar. Se había planeado inscribir a 718 pacientes, con 359 en cada grupo de estudio. Sin embargo, el comité de monitoreo de datos independiente recomendó la terminación anticipada de la inscripción debido a las tasas de eventos inesperadamente bajas. La mediana de seguimiento fue de 75 meses. En el grupo de radioterapia de rescate, 115 (54%) de 212 pacientes iniciaron el tratamiento del estudio después de una recaída bioquímica. 205 (97%) de 212 pacientes comenzaron el tratamiento en el grupo adyuvante. La supervivencia libre de eventos a 5 años fue del 92% (IC del 95%: 86–95) en el grupo de radioterapia adyuvante y del 90% (85–94) en el grupo de radioterapia de rescate (HR 0,81; p = 0,42) En cuanto a la toxicidad, se destacan los eventos adversos genitourinarios tardíos de grado 2 o peor en 58 (27%) de 212 pacientes en el grupo de radioterapia adyuvante versus 14 (7%) de 212 pacientes en el grupo de radioterapia de rescate (p <0, 0001) de los cuales 115 comenzaron efectivamente la RT. La disfunción eréctil tardía fue de grado 2 o peor en 60 (28%) de 212 en el grupo de radioterapia adyuvante y 17 (8%) de 212 en el grupo de radioterapia de rescate (p <0, 0001) debemos hacer la misma salvedad que para la toxicidad urinaria. La disfunción eréctil tardía fue de grado 2 o peor en 60 (28%) de 212 en el grupo de radioterapia adyuvante y 17 (8%) de 212 en el grupo de radioterapia de rescate (p <0 · 0001). A pesar de el que análisis carecía de poder estadístico, los autores consideran que la radioterapia adyuvante no mostró beneficio en sobrevida libre de eventos por lo que una política de radioterapia de rescate temprana podría evitar que los hombres reciban un tratamiento excesivo con radioterapia y los eventos adversos asociados.

En septiembre de 2020 se publica el ensayo RADICALS–RT, un ensayo controlado aleatorizado, de superioridad, que incluyó pacientes con al menos un factor de riesgo para la progresión bioquímica después de la prostatectomía radical (estadio patológico T3 o T4, puntuación de Gleason de 7 a 10, márgenes positivos o PSA preoperatorio ≥ 10 ng / ml). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente

en una proporción 1: 1 a radioterapia adyuvante o una política de observación con radioterapia de rescate para la progresión bioquímica del PSA ($\text{PSA} \geq 0,1 \text{ ng/mL}$ o tres aumentos consecutivos). La radioterapia consistió en 52,5 Gy en 20 fracciones o 66 Gy en 33 fracciones al lecho quirúrgico, permitiendo la irradiación ganglionar, a discreción del médico tratante. Se permitió hormonoterapia con bicalutamida. El objetivo primario fue la ausencia de metástasis a distancia, diseñada con un poder estadístico del 80% para detectar una mejoría del 90% con radioterapia de rescate (control) al 95% a los 10 años con radioterapia adyuvante. Un cociente de riesgos instantáneos (HR) de menos de 1 favorecía la radioterapia adyuvante. Se asignaron al azar 1396 pacientes, 699 (50%) a radioterapia de rescate y 697 (50%) a radioterapia adyuvante.

La mediana de seguimiento fue de 4,9 años. Con 169 eventos, la supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 años fue del 85% para los del grupo de radioterapia adyuvante y del 88% para los del grupo de radioterapia de rescate (HR 1,10, IC 95% 0,81–1,49; $p = 0,56$). En cuanto a la toxicidad, la incontinencia urinaria auto informada fue peor al cabo de 1 año para los del grupo de radioterapia adyuvante ($p = 0,0023$). Se notificó estenosis uretral de grado 3–4 a 2 años en el 6% de los individuos del grupo de radioterapia adyuvante frente al 4% del grupo de radioterapia de rescate ($p = 0,020$).

Para los autores, estos resultados iniciales no apoyan la administración rutinaria de radioterapia adyuvante después de la prostatectomía radical. La radioterapia adyuvante aumenta el riesgo de morbilidad urinaria. Una política de observación con radioterapia de rescate para la progresión bioquímica del PSA debería ser el estándar actual después de la prostatectomía radical.

Los pacientes con enfermedad N + tras la prostatectomía tienen un alto riesgo de recaída. El manejo óptimo de este grupo de pacientes no está establecido. No hay grandes estudios aleatorios que evalúen la función de la RT adyuvante tras la PR en hombres con ganglios linfáticos positivos.

En abril 2021 Tilki et al. publica un estudio transversal de cohorte con 26118 hombres, con mediana de edad de 62 años, portadores de un cáncer de Próstata pT2-4N0 o N1M0 (Journal of Clinical Oncology 39, no. 20 (July 10, 2021) 2284–2293). Se evaluó la RT de rescate a la recaída vs radioterapia adyuvante después de prostatectomía radical en paciente de muy alto riesgo (pN1, Gleason 8–10, pT3–4)

Criterios de Inclusión: Edad de 57 a 67 años, pT2–4N0 o N1M0, Cirugía con evaluación de los ganglios linfáticos pélvicos y luego posible tratamiento con RT adyuvante o RT temprana de salvataje. De los 26.118, 819 (3,14%) recibieron RT adyuvante (aRT) (es decir, nivel de PSA $< 0,1 \text{ ng / ml}$) generalmente dentro de los 6 meses posteriores a la PR, y 4.601 (17,72%) se sometieron a RT de salvataje (sRT) temprano con una mediana de PSA de $0,30 \text{ ng / ml}$ (IQR: 0,20 –0,62). De los 4.601 hombres que recibieron RT temprana, 655 tenían un PSA persistente (14,24%) definido como el nivel de PSA $> 0,1 \text{ ng / ml}$ posoperatorio y se clasificaron en el grupo de sRT temprano. La aRT se administró a una mediana de 3,55 meses (IQR: 2,79–4,50 meses) después de la PR en el lecho prostático (dosis media: 68,4 Gy) y 45,0 Gy en los ganglios linfáticos pélvicos si estaban involucrados o a criterio del médico tratante.

Entre 26.118 hombres, se encontró que 1.491 (5,71%) tenían pN1 (número medio de ganglios linfáticos extirpados: 12 [IQR: 7–19]), de los cuales 319 (21,4%) recibieron aRT

Los hombres con patología adversa incluyendo pN1 que recibieron aRT en comparación con sRT temprana tuvieron una proporción significativamente mayor de pT3a o más alta ($P = 0,002$) y margen positivo ($P < 0,001$)

La aRT en comparación con la sRT temprana se asoció con un riesgo de Muerte por Cualquier Causa (MCC) significativamente menor entre los hombres con patología adversa en la PR dándose pN1 ($P = 0,01$) o con pN1 ($P = 0,01$), mientras que no se observó asociación significativa en hombres sin

patología adversa en PR (P=0,28).

Al definir la patología adversa según los criterios de selección de pacientes de los tres Ensayos Clínicos Randomizados (RADICALS-RT, RAVES y GETUG-AFU), la aRT vs sRT temprana no se asoció significativamente con un menor riesgo de MCC.

Encontramos que entre los hombres con patología adversa en la PR, incluida la puntuación pN1 o pGleason 8-10 y $\geq$ pT3a, la aRT en comparación con la sRT temprana se asoció con una reducción significativa en el riesgo de MCC. Esta asociación de reducción del riesgo de MCC se ve reforzada dado que aRT tenían factores pronósticos menos favorables, lo que debería haberlos puesto en mayor riesgo de necesitar hormonoterapia de salvataje (sADT) y morir. Sin embargo, tenían tasas más bajas de uso de sADT y un menor riesgo de MCC.

Los autores concluyen que se debe considerar la radioterapia adyuvante en hombres con puntuación de pN1 o pGleason de 8 a 10 y PC pT3 / 4 dada la posibilidad de que exista una reducción significativa en el riesgo de MCC.

En conclusión, los estudios clínicos aleatorizados (ECA) publicados en el 2020 han demostrado la seguridad y eficacia de la radioterapia de rescate. Debemos tener presente que el punto de corte de la radioterapia de salvataje en estos estudios fue de 0.1 o 0.2 ng/ml por lo que debemos abogar por un estricto control con PSA de los pacientes prostatectomizados con factores de riesgo de recaída en la pieza de anatomía patológica. A su vez, en estos estudios la subpoblación de muy alto riesgo (pGleason $\geq$ 8, pT4, pN1) fue de un 8 a 18%, 1 a 4 % y de 1 a 4% respectivamente. En este grupo de pacientes de muy alto riesgo, basándonos en el estudio de Tilki, la radioterapia adyuvante podría ser de elección. Debemos esperar estudios randomizados que involucren este escenario de pacientes de muy alto riesgo para tener evidencia de mayor calidad.

Tratamiento sistémico – Hormonoterapia exclusiva

No existe evidencia a la fecha sobre el beneficio del uso de HT exclusiva en el cáncer de próstata localizado (JAMA. 2008;300(2):173-181). Podría considerarse su uso en pacientes con enfermedad localmente avanzada (T3-4) o con compromiso ganglionar regional (N1) en los que no recibirán tratamiento local ya sea por negativa del paciente o en función de su edad y comorbilidades.

Prevención de la ginecomastia dolorosa

Considerar Radioterapia previa a la hormonoterapia

Seguimiento en pacientes sometidos a manejo expectante:

PSA cada 3-6 meses TR cada 6-12 meses

Considerar la eventual repetición de la biopsia prostática para descartar aumento del grado histológico (la primera re-biopsia aproximadamente al año de la inicial)

Seguimiento luego de prostatectomía radical +/- HT

PSA a los 2-3 meses y luego cada 6-12 m (El PSA debe ser indetectable pasados los 2 meses de la prostatectomía radical)

TR cada 6-12 meses

Seguimiento luego de radioterapia +/- HT

PSA cada 6-12 m. El PSA debe alcanzar el nadir (ideal menor a 1 µg/l) dentro de los 18-24 meses que siguen a la radioterapia radical.

TR cada 6-12 meses

RECAÍDA BIOQUÍMICA: DEFINICIONES Y DIAGNÓSTICO.

Definiciones.

– Recaída bioquímica post–prostatectomía radical: Existen múltiples definiciones. La que se asocia en mejor medida a mortalidad por cáncer de próstata y aumento subsiguiente del PSA es: ascenso del PSA por encima de 0,4 ng/ml en algún momento de la evolución post prostatectomía radical.

– Recaída bioquímica post–radioterapia radical: Se aplica la definición de ASTRO de 2006. Elevación por encima de 2 ng/ml por encima del nadir.

Predicción de la evolución y del sitio de recidiva.

La recaída bioquímica no es sinónimo de recaída clínicamente relevante ni de muerte por cáncer de próstata. Sólo un 30–40% de los pacientes con recaída bioquímica presentarán una recaída clínica. En vistas a la definición del pronóstico y tratamiento es importante predecir que pacientes pueden presentar una recaída clínica así como el sitio de recidiva. Para ello se deben considerar:

Características de la enfermedad al diagnóstico: PSA pre–tratamiento radical, score de Gleason, estadio TNM, estado de los márgenes quirúrgicos en pacientes prostatectomizados Características de la recaída: tiempo a la recaída, valor absoluto de PSA, tiempo de duplicación del PSA. Este último es el principal factor predictivo de recurrencia clínica y mortalidad por cáncer de próstata. En www.mskcc.org/applications/nomograms/prostate/ está disponible un calculador del tiempo de duplicación del PSA.

TRATAMIENTO DE LA RECAIDA BIOQUÍMICA

Las opciones terapéuticas son:

Tratamiento local de rescate

Radioterapia radical de rescate en pacientes previamente prostatectomizados o prostatectomía de rescate en pacientes previamente irradiados: su indicación debe limitarse a pacientes en los cuales las características de la enfermedad al diagnóstico y las características de la recidiva sugieren una recaída exclusivamente local. Los candidatos ideales serían aquellos con:

- Características de la enfermedad al debut: PSA pre–tratamiento radical menor a 10 ng/ml, T1– 2a, Gleason $\leq$ 7, márgenes quirúrgicos positivos, ganglios e invasión vesículas seminales negativos
- Características de la recidiva: tiempo a la recidiva mayor a 2 años, tiempo de duplicación del PSA mayor de 12 meses; y
- Expectativa de vida mayor a 10 años.

La experiencia en nuestro medio con prostatectomía de rescate es muy limitada por lo que los potenciales candidatos usualmente reciben hormonoterapia.

Hormonoterapia:

De elección en pacientes en los cuales las características de la enfermedad al diagnóstico y las características de la recidiva predicen un riesgo elevado de recaída clínicamente relevante y mortalidad por cáncer de próstata. Por ejemplo: (1) Características de la enfermedad al debut: T3, Gleason 8–10, PSA pre–tratamiento radical mayor de 20, ganglios positivos, invasión vesículas seminales; (2) tiempo a la recidiva menor de 12–24 meses, tiempo de duplicación del PSA menor a 12 meses.). Opción también en todo pacientes no candidato a tratamiento local de rescate.

Observación

Opción en pacientes con bajo riesgo de recaída clínica y muerte por cáncer de próstata, especialmente

en aquellos con expectativa de vida corta.

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA METASTÁSICO SENSIBLE A LA CASTRACIÓN.

La hormonoterapia antiandrogénica es el tratamiento inicial de base en todo paciente con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico. Históricamente, la TDA (química o quirúrgica) se utilizó como monoterapia para el tratamiento de hombres con cáncer de próstata sensible a la castración metastásico. Actualmente se ha demostrado un beneficio en sobrevida con el uso de terapias combinadas, otorgándole un beneficio el agregado de docetaxel, abiraterona o antiandrógenos de segunda generación (apalutamida, enzalutamida, darolutamida) a la TDA clásica según sea la situación clínica del paciente como se desarrollará a continuación.

La TDA con reducción de la testosteronemia es el enfoque primario del tratamiento del cáncer de próstata avanzado, ésta se puede lograr mediante una castración quirúrgica (orquiectomía) o mediante una castración médica, usando Superagonistas LHRH (Goserelina, Leuprolide, Buserelina, Triptorelina) o Antagonistas GnRH (Degarelix–Firmagon®), estos últimos logran una rápida supresión de los niveles de testosterona sin producir el fenómeno de flare (2008 BJU international/102, 1531–1538). Ambos son métodos efectivos, la decisión entre el tratamiento médico y quirúrgico debe basarse en múltiples factores entre los que se incluye la preferencia del paciente.

Las siguientes opciones terapéuticas tienen similar eficacia pero diferente perfil de toxicidad/efectos adversos/ complicaciones:

- Orquiectomía bilateral
- Superagonistas LHRH (Goserelina, Leuprolide, Buserelina, Triptorelina)
- Antagonistas GnRH (Degarelix–Firmagon®): logra una rápida supresión de los niveles de testosterona y no produce fenómeno de flare (2008 BJU international/102, 1531–1538).
- Antiandrógenos no esteroideos (Flutamida, Bicalutamida, Nilutamida)
- Antiandrógenos esteroideos (Ciproterona)

El bloqueo androgénico completo con antiandrógenos de primera generación (Antiandrógenos no esteroideos: Flutamida, Bicalutamida, Nilutamida o Antiandrógenos esteroideos: Ciproterona) se asocia a un beneficio marginal en sobrevida con un incremento significativo de los efectos adversos por lo que no se recomienda rutinariamente. Actualmente su uso está limitado para evitar el fenómeno de flare.

En pacientes sintomáticos que comienzan un tratamiento con superagonistas LHRH debe administrarse antiandrógenos en forma previa/concomitante por un período de aproximadamente un mes para evitar el fenómeno de flare.

En cuanto al momento de inicio del tratamiento, un metaanálisis recientemente publicado evidencia que el inicio inmediato (enfermedad asintomática) de la hormonoterapia de primera línea en el cáncer de próstata avanzado con enfermedad en progresión (no se incluye progresión exclusiva por PSA) ofrece una mínima reducción del riesgo de muerte por cáncer de próstata frente al inicio en diferido (enfermedad sintomática) de la misma, que no se traduce en un aumento de la SVG (J Clin Oncol. 2007;25:1596–1605).

Los pacientes con enfermedad clasificada como agresiva (desarrollo de metástasis en los primeros 3 años luego de cirugía) podrían ser los que más se beneficiarían del inicio temprano de la HT de primera línea (JAMA. 1999;281:1591–1597).

La terapia hormonal intermitente aún se considera una estrategia experimental por lo que no debe

aplicarse en la práctica clínica estándar en forma rutinaria. Sin embargo, podría tener indicación en situaciones específicas como por ejemplo pacientes con indicación de tratamiento con superagonistas LHRH que deseen mantener una vida sexual activa.

Enfermedad voluminosa (4 o más lesiones óseas con una de ellas al menos que no involucre la columna o cadera y/o enfermedad visceral) y/o alto riesgo

La combinación de la terapia de privación androgénica (TDA) con docetaxel o abiraterona ha demostrado prolongar significativamente la supervivencia global en comparación con la monoterapia con ADT en pacientes con enfermedad voluminosa. Sin embargo, estos dos enfoques no se han comparado directamente, y la elección del régimen debe incluir una discusión con el paciente sobre las posibles toxicidades asociadas con cada agente.

Terapia de privación androgénica + Docetaxel:

Recomendamos la combinación de Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas por 6 ciclos en combinación con terapia de privación hormonal (agonistas LHRH, antagonistas LHRH o castración quirúrgica).

La privación hormonal debe mantenerse hasta progresión o intolerancia. Esta recomendación surge del estudio ECOG 3805 (CHAARTED), (Christopher J. N Engl J Med 2015;373:737–46.) En este estudio se comparó la introducción de la quimioterapia en base a Docetaxel al debut de la enfermedad, manteniendo la privación hormonal (DH), comparado con el brazo estándar de tratamiento hormonal exclusivo. Se demostró un beneficio en supervivencia global (SG) (57.6 meses versus 44 meses; HR=0.61; 95% CI: 0.47–0.80; p=0.0003). El beneficio en SG fue mayor aún en el subgrupo con enfermedad voluminosa (49.2 meses versus 32.2 meses; HR=0.60; 95% CI: 0.45–0.81; p=0.0006). En contraste, el beneficio en SG no se presenta en los pacientes con bajo volumen tumoral.

En un informe posterior con una mediana de seguimiento de 54 meses, la SG aumentó significativamente (mediana de 58 frente a 47 meses, HR 0,72, IC del 95%: 0,59 a 0,89). Se mantiene el beneficio para los pacientes con alto volumen de enfermedad con una SG mediana 51 versus 34 meses, HR 0,63, (IC 95% 0,50–0,79). En contraste, para los hombres con enfermedad de bajo volumen, no hubo diferencias significativas en la SG (mediana de 64 meses versus no alcanzada, HR 1.04, IC 95% 0.70–1.55). (J Clin Oncol. 2018;36(11)1080).

Un segundo estudio, el GETUG-AFU 15, con 385 pacientes fueron randomizados a TDH +/- Gravis G, Eur Urol. 2016 Aug;70(2):256–62), docetaxel por 9 ciclos (Lancet Oncol 2013; 14: 149–58, con una mediana de seguimiento de 84 meses, no demostró un beneficio en SG (brazo de TDH + Docetaxel 62 meses frente a 49 meses brazo TDH exclusivo, HR 0.88, IC 95% 0.68–1.14). En un análisis de subgrupos no planificado en relación a la carga tumoral, se analizó retrospectivamente la SG en los pacientes con alta carga tumoral no pudiéndose demostrar la significación estadística. Cabe destacar de este estudio que solo un 47% aproximadamente de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa vs un 66% del estudio CHAARTED y además un 80% de los pacientes del brazo DH exclusiva habían recibido docetaxel luego de ser resistentes a la castración.

Un tercer estudio, "Tratamiento sistémico en cáncer de próstata avanzado o metastásico, evaluación de eficacia de drogas (STAMPEDE)" publicado en marzo 2016. Con un seguimiento de 43 meses, El HR = 0,76 (IC 95% 0,63–0,91) p= 0,003 para el brazo de DH+Docetaxel vs DH exclusiva, con un aumento en la mediana de supervivencia de 10 meses para el brazo de DH+Docetaxel. No hubo una mejora en SVG ni SLP con la adición de ácido zoledrónico al docetaxel más DH (mediana 76 frente a 71 meses, HR 0,82, IC del 95%: 0,69 a 0,97). El beneficio se observó en pacientes con cáncer de próstata metastásico donde el HR fue de 0,73 (IC 95% 0,59–0,89) y un aumento en la mediana de supervivencia de 22 meses (43 vs 65m) a favor del brazo que asocia Docetaxel. (Lancet 2016; 387: 1163–

77).

Estos resultados son congruentes con los resultados de los ensayos mencionados anteriormente, donde docetaxel mostró una mejora en la supervivencia principalmente en el subgrupo de pacientes metastásicos. Cabe destacar que en este estudio no se analizaron los pacientes metastásicos de acuerdo a la carga tumoral y el beneficio reportado es para toda la población metastásica. Con lo cual queda la duda cual es el grupo que beneficia del agregado de docetaxel.

Los eventos adversos reportados con la adición de docetaxel fueron toxicidad hematológica, fatiga y toxicidad gastrointestinal. La mielosupresión grave fue un problema particular, la adición de docetaxel se asoció con una mayor incidencia de neutropenia febril: 8%, 6% y 12% en los ensayos GETUG-AFU 15, CHAARTED-E3805 y STAMPEDE.

Recientemente se publicó un meta-análisis (Tucci M. Eur Urol. 2016 Apr;69(4):563–73.) que analiza los tres estudios en conjunto. Concluyendo que el agregado de docetaxel a la terapia de deprivación hormonal es una opción razonable para este subconjunto de pacientes candidatos a recibir quimioterapia. Es necesario considerar la toxicidad del tratamiento dado el uso de la

Terapia de deprivación androgénica + Abiraterona + Prednisona:

El estudio LATITUDE analizó 1199 hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración recién diagnosticado; se asignaron aleatoriamente a TDA más abiraterona y prednisona o a ADT más placebo. Los pacientes incluidos tenían enfermedad de alto riesgo (al menos dos de los tres parámetros de alto riesgo: puntaje de Gleason de ≥ 8 , al menos tres lesiones óseas o la presencia de metástasis viscerales). El ensayo finalizó luego de un análisis planificado con un seguimiento de 30 meses. Se alcanzaron los objetivos primarios: la SVG aumentó la hipertensión grado 3 (22% vs 10%) e hipokalemia (10% vs 4%).

El estudio STAMPEDE, analizó 1917 hombres aleatorizados a recibir TDA + abiraterona o TDA + placebo. Se incluyeron pacientes metastásicos en reciente diagnóstico (49,1%), pacientes con diseminación ganglionar (N1M0 en un 29%) y pacientes con cáncer de próstata locorregionalmente avanzado de alto riesgo (T3–T4N0M0 con PSA ≥ 40 ng / mL o score Gleason 8 a 10, en un 26.6). Un 5,1% correspondía a pacientes previamente tratados con prostatectomía quimioterapia basada en docetaxel junto con deprivación hormonal se asocia con un aumento significativo en la incidencia de toxicidad grave (grado 3 a 5).

En ASCO 2017 se presentaron dos trabajos que analizan el rol de la abiraterona más la TDA en pacientes sensibles a la castración, ambos trabajos están publicados a texto completo: de abiraterona (no se alcanzó la mediana de supervivencia frente a 34,7 meses, [HR] 0,62, IC del 95%: 0,51–0,76). A su vez la SVL de progresión radiológica también mejoró con el uso de abiraterona (mediana de 33,0 frente a 14,8 meses, HR 0,47, IC del 95%: 0,39–0,55). Se destaca que los pacientes significativamente en el brazo con abiraterona presentaron un aumento significativo de

Una actualización de los datos con una mediana de seguimiento de 52 meses, se informó que la SG aumentó significativamente con la adición de abiraterona más prednisona (mediana de supervivencia 53.3 versus 36.5 meses, [HR] 0.66, IC 95% 0.56 –0,78).

El estudio STAMPEDE, analizó 1917 hombres aleatorizados a recibir TDA + abiraterona o TDA + placebo. Se incluyeron pacientes metastásicos en reciente diagnóstico (49,1%), pacientes con diseminación ganglionar (N1M0 en un 29%) y pacientes con cáncer de próstata locorregionalmente avanzado de alto riesgo (T3–T4N0M0 con PSA ≥ 40 ng / mL o score Gleason 8 a 10, en un 26.6). Un 5,1% correspondía a pacientes previamente tratados con prostatectomía radical o radioterapia actualmente recaídos. El objetivo primario fue la SG y la SL fallos. Con una mediana de seguimiento

de 14 meses se evidenció: aumento en la SVG con la adición de la abiraterona HR 0,63, IC del 95%: 0,52– 0,76. Con resultados similares para aquellos con enfermedad no metastásica y metastásica (HR 0,75 y 0,61, respectivamente). La supervivencia libre de fallos también aumentó significativamente en el grupo con abiraterona 75 vs 45 %, (HR 0,29, IC del 95% 0,25–0,34). El tratamiento con abiraterona fue bien tolerado, si bien debe considerarse los efectos de los glucocorticoides a largo plazo.

En ausencia de datos comparativos (TDA + Abiraterona vs TDA + Docetaxel), la elección del tratamiento requerirá considerar en conjunto con el paciente las toxicidades asociadas (abiraterona: uso crónico de corticoides, hipocalcemia, hipertensión, edema, hepatotoxicidad y docetaxel: mielosupresión, neutropenias febriles, neuropatía) y comorbilidades, así como el costo y disponibilidad de los fármacos.

Terapia Trimodal

Los estudios ARASENS y PEACE-1 han demostrado un beneficio en sobrevida con el agregado de Darolutamida o Abiraterona en pacientes candidatos al uso de docetaxel en primera línea para el cáncer de próstata metastásico de inicio sensible a la castración, como se describe a continuación:

Darolutamida más docetaxel y ADT – El estudio ARASENS es un Fase 3, doble ciego que evaluó el agregado de Darolutamida 600mg vía oral dos veces al día a la terapia con Docetaxel + TDA. Se aleatorizaron 1306 pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración en primera línea a recibir Darolutamida vs placebo.

El agregado de Darolutamida a la TDA y docetaxel demostró beneficio en SG (End point primario del estudio). El análisis de SVG fue realizado después de que 533 pacientes habían fallecido, 229 en Darolutamida y 304 en placebo. El riesgo de muerte fue 32.5 % menor en el grupo Darolutamida (HR, 0.68; 95% [CI], 0.57 a 0.80; $P < 0.001$), mediana de SG no alcanzada para Darolutamida frente a 48,9 meses para el grupo que recibió placebo. Este aumento se dio a pesar de los tratamientos subsecuentes en el grupo placebo. La tasa de SG a 4 años fue 62,7% en el grupo Darolutamida (95% CI, 58.7– 66.7) y 50,4%(95% CI, 46.3– 54.6) en grupo placebo. También se vio un beneficio con el agregado de Darolutamida en el Tiempo a la progresión del dolor HR 0,79 (95% CI 0,66–0,95) $P = 0,001$ y tiempo a la resistencia a la castración HR 0.36 (95% CI 0,30–0,42) $P < 0,001$, así como en los otros eventos secundarios(sobrevida libre de evento óseo sintomático, tiempo a primer evento óseo sintomático y tiempo a inicio de terapia subsecuente)

La incidencia de efectos adversos grado 3 o mas fue similar en ambos grupos. La misma se vio en su mayor parte durante el período de tratamiento con Docetaxel. (N Engl J Med 2022; 386:1132.)

Abiraterona más docetaxel y ADT – El ensayo PEACE-1 utilizó un diseño factorial 2x2 para probar el valor de la RT de la próstata, la abiraterona, o ambos, más el estándar de atención. Reclutamiento fue de noviembre de 2013 a diciembre de 2018. Criterios de valoración co–primarios fueron la SLPr y la SG. No se evidenciaron interacción entre la abiraterona y la RT, lo que permitió el análisis de la eficacia de la abiraterona.

Un 60% de los pacientes incluidos en el estudio recibieron docetaxel (el estudio comenzó a reclutar en 2013, previo a que el docetaxel fuera el estándar de tratamiento en la enfermedad de alto volumen). En el análisis de la población general la adición de abiraterona al estándar de atención +/- RT mejoró significativamente la mediana de supervivencia libre progresión radiográfica (rPFS; 4,5 vs 2,2 años, HR 0,54, 99,9% IC 0,41–0,71). En el subgrupo pre– planificado que recibió docetaxel también se mantuvo el beneficio del agregado de abiraterona (HR 0,50. 99,9%IC 0,34– 0,71).

Para la SG, el otro objetivo co–primario, se había estimado que el agregado de la Abiraterona a la

TDA + docetaxel determinaría una mejora del 30% con una mediana de seguimiento de 53 meses. Al momento de la publicación del trabajo se comunica que el agregado de Abiraterona otorga beneficio en SG tanto en toda la población (mediana 5,7 frente a 4,7 años, HR 0,82, 99,9% IC 0,69–0,98) (P=0,030) como en el subgrupo que recibe ADT más docetaxel como estándar de atención (mediana no alcanzada frente a 4,4 años, HR 0,75, IC 99,9% 0,59. (P=0,017). Este beneficio se dio a expensas de pacientes con alta carga tumoral. Lancet 2022; 399: 1695–07

La incidencia de eventos adversos grado 3 o más que se informaron en ≥ 5 % de los pacientes fue similar en ambos grupos a excepción de la hipertensión y la hepatotoxicidad para el grupo de abiraterona, acorde con los eventos adversos conocidos para la droga. El agregado de abiraterona no aumentó la toxicidad por docetaxel.

Queda sin resolver si este beneficio demostrado con el agregado en el estudio ARASENS o PEACE-1 en población metastásica de novo es extrapolable a aquellos pacientes en los que se presentan con la enfermedad metastásica en la evolución así como los que presentan compromiso ganglionar exclusivo de inicio.

Enfermedad no voluminosa (enfermedad que no reúne los criterios para enfermedad voluminosa)

Para los pacientes con enfermedad de bajo riesgo/bajo volumen o que no son elegibles para docetaxel la TDA más abiraterona, apalutamida o enzalutamida ha demostrado beneficio en SG en comparación con la TDA sola.

TDA más anti-andrógenos de segunda generación:

Recientemente se publicaron los primeros análisis interinos de 3 ensayos fase III que analizan el rol de los anti-andrógenos de segunda generación (Apalutamida y Enzalutamida) en el CP metastásico sensible a la castración en primera línea.

El diseño de estos estudios estratificó los pacientes por volumen de enfermedad así como por el uso de quimioterapia previa.

Apalutamida: El estudio clínico TITAN, fase 3 doble ciego, asignó al azar a 1052 pacientes con cáncer de próstata metastásico, sin tratamiento previo, sensibles a la castración, a recibir TDA con apalutamida (240 mg/día) o placebo.

Los pacientes fueron estratificados por Gleason, la región geográfica, enfermedad de alto volumen (62% en cada brazo) y bajo volumen (38%) y el tratamiento previo con docetaxel (10%).

Tras un seguimiento de 22,7 meses se realizó un análisis interino en el que ambos objetivos primarios (SVG y SVLP) alcanzaron significancia estadística, por lo que el comité de monitorización recomendó desenmascarar el estudio y permitir el entrecruzamiento de los pacientes que habían progresado a TDA + placebo. Hubo crossover de 39.4%.

En 2021, se publicaron datos del análisis final en el que la mediana de SVG no fue alcanzada para el grupo de Apalutamida siendo de 52.2 m para el grupo placebo, con un HR 0,65 (IC 95%, 0.53–0.79; $p < 0,0001$). Ajustado al crossover se vio que la mediana de SVG no fue alcanzada para el grupo de Apalutamida vs 39.8 m para el grupo placebo con un HR 0,52 (IC 95%, 0.42–0.54; $p < 0,0001$). La tasa de SVG a 48 meses fue de 65,1% vs 51,8% para apalutamida vs placebo en la población por intención de tratar y de 65,2% para Apalutamida vs 37,9% para placebo ajustado al crossover. (Journal of Clinical Oncology 39, no. 6_suppl (February 20, 2021) 11–11)

Enzalutamida: ENZAMET, es un estudio clínico fase 3, abierto, que comparó enzalutamida (160

mg/día) mas TDA vs TDA sola en 1125 hombres con cáncer de próstata metastásico sin tratamiento previo. Los pacientes se estratificaron por volumen de enfermedad (52% de alto volumen), uso de docetaxel temprano (45%), puntaje Gleason (60% 8–10). Con una mediana de seguimiento de 34 meses, no se alcanzó la SG, la enzalutamida se asoció con una SG a tres años de 80 % vs 72 % (HR 0,67, IC 95%, 0,52–0,86).

Los efectos adversos más comunes con enzalutamida incluyeron: hipertensión (8%vs4%), fatiga (6%vs1%) y convulsiones (<1%vs0%). (N Engl J Med. 2019;381(2):121). En ASCO 2022 se presentó el análisis de SG pre-planificado tras 470 muertes, con una mediana de seguimiento de 68 meses, la mediana de SG en la enzalutamida no fue alcanzada en comparación con el grupo de control de 73,2 meses (IC del 95% 64,7 – no alcanzado). La SG a 5 años en el brazo de enzalutamida fue del 67 % en comparación con el 57 % en el grupo de control, HR 0,70. (95% IC 0,58–0,84). P<0.001. J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 17; abstr LBA5004).

El estudio ARCHES también evalúa el uso de Enzalutamida en el CPHS metastásico en primera línea. Se trata de un estudio clínico fase 3 aleatorizado doble ciego, 1150 hombres fueron randomizados a recibir TDA con enzalutamida (160 mg / día) o placebo. Los pacientes fueron estratificados por volumen de enfermedad y uso previo de docetaxel. El objetivo primario fue la SLP radiográfica. La SLP radiográfica mejoró en el grupo de enzalutamida después de una mediana de seguimiento de 14.4 meses (19.0 meses versus no alcanzado; HR, 0.39; IC 95%, 0.30–0.50; P <.001. En 2022 se actualizaron los datos en SG tras una mediana de seguimiento de 44,6 meses la mediana de SG para enzalutamida no ha sido alcanzada vs 49,7 meses para el grupo placebo [HR], 0,66; IC del 95 %, 0,53 a 0,81; P < 0,001). La tasa de SG a 24 meses es de 86% para enzalutamida vs 82% para el grupo placebo. (N Engl J Med. 2019;381(1):13, J Clin Oncol. 2022 May 20;40(15):1616–1622).

Estudio	N	Población	Seguimiento	Tratamiento	Resultado
CHAARTED J Clin Oncol. 2018;36(11):1080.	790	CPHS Se estratificó enfermedad alto volumen vs bajo volumen	53,7 meses	Docetaxel 75 mg/m2 cada 21/d por 6 ciclos + TDA	Beneficio en SG: 57.6 meses vs 47.2 meses;[HR], 0.72; 95% CI, 0.59 to 0.89; P = .0018) Pacientes alto volumen: 51.2 meses vs 34.4 months (HR, 0.63; 95% CI, 0.50 to 0.79; P , .001). Pacientes con bajo volumen: No hubo beneficio con la QT (HR, 1.04; 95% CI, 0.70 to 1.55; P = .86).
LATITUDE Lancet Oncol. 2019;20(5):686	1199	Enf. Alto Riesgo	52meses	TDA+abiraterona –prednisona vs ADT más placebos	Beneficio en SG 53.3 vs 36.5 meses, [HR] 0.66, IC 95% 0.56 –0,78). Beneficio en SLP radiológica (mediana de 33,0 frente a 14,8 meses, HR 0,47, IC del 95%: 0,39–0,55).
ENZAMET N Engl J Med. 2019;381(2):121 J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 17; abstr LBA5004).	1125	CPHS (enf. alto y bajo volumen) usó de Docetaxel 45%.	68 meses	TDA + Enz vs TDA + AA	La SG a 5 años en el brazo de enzalutamida fue del 67 % en comparación con el 57 % en el grupo de control, HR 0,70. No se alcanzó la mediana de SG con enzalutamida vs 72 meses en el grupo control.

Estudio	N	Población	Seguimiento	Tratamiento	Resultado
ARCHES N Engl J Med. 2019;381(1):13 J Clin Oncol 2022; 40:1616-1622.	1150	CPHS	44,6m	TDA + Enz vs TDA + Placebo	SG para enzalutamida no ha sido alcanzada vs 49,7 meses para el grupo placebo [HR], 0,66; IC del 95 %, 0,53 a 0,81; P < 0,001). La tasa de SG a 24 meses es de 86% para enzalutamida vs 82% para el grupo placebo.
TITAN N Engl J Med. 2019;381(1):13	1052	CPSC (enf. alto y bajo volumen) Docetaxel 10%.	44 meses	TDA + Apalutamida vs TDA + Placebo	mediana de SVG no fue alcanzada para el grupo de Apalutamida siendo de 52.2 m para el grupo placebo, con un HR 0,65 (IC 95%, 0.53-0.79; p < 0,0001)
Resumen de trabajos analizan terapias sistémicas en primera línea para el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.					

Estudio	N	Población tratada con docetaxel (%)	Agente investigado	Forma administración del Docetaxel	Resultados
PEACE 1	1127	710 (60%)	Abiraterona	Concurrente	SLPr HR 0,50. 99,9%IC 0,34– 0,71 SG mediana no alcanzada frente a 4,4 años, HR 0,75, IC 99,9% 0,59. (P=0,017
ARASENS	1300	1300 (100%)	Darolutamida	Concurrente	El riesgo de muerte fue 32.5 % menor en el grupo Darolutamida (HR, 0.68; 95% [CI], 0.57 a 0.80; P<0.001), mediana de SG no alcanzada para darolutamida frente a 48,9 meses para el grupo que recibió placebo.
ENZAMET	1125	503 (45%)	Enzalutamida	Concurrente	No mostró beneficio en esta población
Resumen de trabajos que analizan las terapias trimodales con TDA, Docetaxel + un tercer agente en el CPSCm					

Otras opciones de tratamiento en CP Metastásico sensible a la castración.

RADIOTERAPIA PROSTÁTICA

En cuanto a la radioterapia prostática en el contexto de enfermedad metastásica hormonosensible, contamos con el meta-análisis y revisión sistemática STOPCAP que incluye el análisis de los estudios HORRAD y STAMPEDE (también incluye al ensayo PEACE-1 pero se encuentra pendiente el análisis de los datos de este estudio). En este pooled análisis, no se evidencia beneficio en sobrevida global con

el agregado de radioterapia prostática a la ADT (HR 0.92, 95% IC 0.81–1.04, p 0,195). Sin embargo, evidencia para el grupo con menos de 5 metástasis óseas un beneficio absoluto del 7% en la tasa de supervivencia global a 3 años con el agregado de RT. (European Urology 76 (2019) 115–124). Este análisis de subgrupo no fue pre planificado en el estudio HORRAD, mientras que en el STAMPEDE el beneficio de la RT fue analizado según grupos pre planificados en baja y alta carga tumoral, extrayendo dicha definición del estudio CHAARTED.

Sugerimos esperar la publicación del PEACE 1 que incluye dosis más actualizadas de RT (74 Gy en 37 fracciones durante 7–8 semanas) para definir valor de la RT prostática en este escenario.

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA RESISTENTE A LA CASTRACION

Definición: Enfermedad progresiva (aumento del PSA en suero, nuevas metástasis o progresión de las metástasis existentes) a pesar de la castración quirúrgica o química (testosteronemia <50 ng / dL).

No existen criterios ampliamente aceptados para definir el CPRC fuera del entorno de un ensayo clínico, particularmente cuando la única evidencia es un aumento en el PSA sérico. En el contexto de un ensayo clínico se sigue el consenso de PCWG3 (The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3): pacientes con testosterona en rango de castración y un aumento de PSA mayor al 25% y mayor a 2 ng/ml desde el nadir, conformando dicho aumento a las 3 semanas. (Howard I. et al. J Clin Oncol 2016;34:1402–18.)

Pacientes con CPRC sin metástasis.

La población con un cáncer de próstata resistente a la castración sin metástasis (CPRCnm) es una población heterogénea.

La progresión del PSA después de la TDA puede ocurrir antes de la detección de metástasis en presencia de: una recidiva local en el lecho prostático después de una prostatectomía o enfermedad local persistente después de radioterapia radical; o de enfermedad no detectable en el sitio primario o a distancia (por RMN, no se consideran los ganglios de 1,5 cm en el eje corto en la pelvis). Si bien ambos escenarios técnicamente constituyen un estado no metastásico y resistente a la castración, el término CRPCnm generalmente se refiere a este segundo escenario.

Para los pacientes con tiempo de duplicación de PSA mayor a 10 meses se recomienda la observación con mantenimiento del bloqueo androgénico, dado que ningún tratamiento mostró beneficio en extender la supervivencia. En pacientes que no aceptan la observación se recomienda rotar antiandrógeno (Fujii Y, BJU Int 2006; 97: 1184; Fujikawa K, Eur Urol 2000; 37:218; Kojima S, J Urol 171:679; Miyake H, BJU Int 2005;96:791) o ketoconazol 200mg, 3v/d más corticoide (Harris KA, J Urol 2002; 168: 542; Nakabayashi M, Cancer 2006; 107: 975; Ngo LS, Ann Acad Med Singapore 2007; 36: 811; Scholtz M, J Urol 2005; 173: 1947; Small EJ, Cancer 1997; 80: 1755).

Existe un subgrupo de éstos pacientes con un alto riesgo de desarrollar metástasis para los cuales se han estudiado nuevas estrategias terapéuticas. Recientemente se han publicado tres estudios fase III que analizan el uso de anti-andrógenos de 2da generación (enzalutamida, apalutamida o darolutamida) en pacientes portadores de CPRCnm con un tiempo de duplicación de PSA menor o igual a 10 meses, en quienes se vio que el tratamiento sistémico prolonga el tiempo libre de metástasis en casi dos años comparado con el placebo.

Enzalutamida y apalutamida son anti-andrógenos de segunda generación, comparten mecanismo de acción. Los mismos bloquean la unión de la testosterona al receptor de andrógenos e inhiben la translocación nuclear del receptor de andrógenos y la unión al ADN. La darolutamida es un antagonista del receptor de andrógenos con una estructura distinta que determina una baja penetración de la barrera hematoencefálica lo que podría determinar un perfil de seguridad favorable.

Apalutamida: El estudio SPARTAN analizó la población portadora de CPRC libre de metástasis, N0 o N1 pélvico menor a 2 cm (por TC y CO) con un tiempo de duplicación de PSA menor o igual a 10 meses y un último PSA > 2 ng/ml. Se trata de un estudio fase III, doble ciego, donde se aleatorizaron 1207 pacientes (proporción 2:1) a recibir apalutamida (240mg/día) vs placebo manteniendo la terapia de privación androgénica en ambos brazos. El estudio fue positivo para el objetivo primario: Sobrevida libre de metástasis, datos que se confirman con la actualización del trabajo con una mediana de seguimiento de 52 meses. La mediana de duración del tratamiento fue de 32,9 meses para el grupo de Apalutamida vs 11,2 meses para el placebo. La mediana de SG fue más prolongada con apalutamida versus placebo, alcanzando una significación estadística preespecificada (73,9 versus 59,9 meses, HR: 0,78, IC 95 % 0,64–0,96]; $p = 0,016$). Los objetivos secundarios como: tiempo hasta la metástasis, la sobrevida libre de progresión y el tiempo hasta la progresión sintomática, también fueron significativamente mejores con la apalutamida.

El tratamiento fue bien tolerado. Los eventos adversos grados 3–4 más frecuentes reportados fueron la HTA (14,3 vs 11,8) y el Rash (5,8 vs 0,3). Otros eventos secundarios generales atribuidos al fármaco incluyen fatiga (30,4 vs 21%), caídas (15,6 vs 9%), fracturas (11,7 vs 6,5), hipotiroidismo (8,1 vs 2,0) y convulsiones reportadas en 0,2 % de los pacientes tratados con apalutamida. N Engl J Med 2018; 378:1408–1418, J Urol. 2021 Jan;79(1):150–158.

Darolutamida: El estudio ARAMIS, fase III randomizado doble ciego controlado con placebo, analizó 1509 hombres con CRPCnm y un tiempo de duplicación de PSA < 10 meses. Se aleatorizaron a recibir darolutamida 600 mg vía oral dos veces al día o placebo (continuando ambos grupos la TDA primaria). Con una mediana de seguimiento de 18 meses, la mediana de supervivencia libre de metástasis (objetivo primario) fue de 40,4 meses para la darolutamida versus 18,4 meses para el placebo (HR 0,41, IC 95% 0,31–0,50). El beneficio se extiende a todos los criterios de valoración secundarios: tiempo hasta la progresión del dolor, tiempo necesario para la quimioterapia y tiempo hasta un evento esquelético sintomático. La SG fue actualizada tras un seguimiento de 29 meses. Al momento del desenmascaramiento 170 pacientes del grupo placebo cruzaron al grupo de darolutamida. La SG a 3 años fue de 83% para el grupo de Darolutamida vs 77% en el grupo placebo. HR 0,69; IC del 95 %, 0,53 a 0,88; $P = 0,003$).

El tratamiento fue bien tolerado en general, y la darolutamida no se asoció con una mayor incidencia de convulsiones (0,2% vs 0,2%), caídas (4,2% vs 4,7%), fracturas (4,2% vs 3,6%), trastornos cognitivos (0,4% vs 0,2%) o hipertensión (6,6% vs 5,2%). Darolutamida no está disponible en Uruguay. (N Engl J Med. 2019;380(13):1235. Eur J Cancer. 2021 Sep;154:138–146.)

Enzalutamida: El estudio PROSPER, fase III randomizado doble ciego controlado con placebo, analizó una población similar, hombres portadores de CPRC libre de metástasis con un tiempo de duplicación del PSA menor o igual a 10 meses un PSA más reciente ≥ 2 ng/ml. Se aleatorizaron 1401 pacientes a recibir enzalutamida 160mg/día vs placebo. El objetivo primario fue la sobrevida libre de metástasis la cual fue superior con el uso de enzalutamida con una mediana de 36,6 versus 14,7 meses, HR 0,29; IC del 95%: 0,24 a 0,35. Sin diferencia en la sobrevida global en el primer análisis interino, no habiéndose alcanzado la mediana para ambos grupos (datos para los que se requiere mayor seguimiento). Los objetivos secundarios también fueron alcanzados: tiempo hasta el uso de un nuevo agente antineoplásico (39,6 versus 17,7 meses, HR 0,21, IC 95% 0,17–0,26), y el tiempo hasta la progresión del PSA (37,2 versus 3,9 meses, HR 0,07, 95% CI 0,05–0,08).

En cuanto al perfil de toxicidad fue el esperado para la droga, siendo el evento más frecuente la fatiga con un 33% vs 14% para el placebo. Otros eventos de interés reportados fueron HTA (12 vs 5%), eventos CV mayores (5 vs 3%), convulsiones en 3 de los pacientes tratados con enzalutamida. N Engl

J Med 2018; 378:2465–2474

En 2020 se publica una actualización del estudio, se evidencia con un seguimiento de 48 meses, una SVG de 67 meses (IC 95%, 64.0 vs no alcanzado) en grupo que recibió enzalutamida y 56.3 meses (IC 95%, 54.4 a 63.0) en grupo con placebo (HR, 0.73; 95% IC, 0.61 a 0.89; P = 0.001). Los pacientes que más se beneficiarían del uso de la enzalutamida en CPRC sin metástasis serían los que tienen un tiempo de duplicación del PSA <6 meses. Enzalutamida se asoció con un retraso en el uso de un nuevo agente antineoplásico (HR, 0.29; 95% IC, 0.25 a 0.35), el tiempo hasta uso de un nuevo agente fue de 66.7 meses con enzalutamida y 19.1 con placebo. En cuanto a los efectos adversos fueron similares a los previamente relatados para la droga. Se sugiere valoración cardiovascular previo al inicio de tratamiento. (N Engl J Med 2020; 382:2197–2206).

El estudio PROSPER es el primer trabajo publicado que muestra impacto en SVG en este escenario. Los pacientes que más se beneficiarían del uso de la enzalutamida en CPRC sin metástasis, serían los que tienen un tiempo de duplicación del PSA <6 meses (análisis pre planificado), cuyo balance riesgo beneficio fuera favorable a recibirlo (teniendo en cuenta fundamentalmente el incremento del riesgo cardiovascular con la enzalutamida).

Cabe destacar que en estos estudios la valoración de la extensión de la enfermedad se realizó con estudios de imágenes convencionales (CO, TC o RNM) y no fueron realizados estudios PET–TC. Por tanto queda sin aclararse que porcentaje de esta población podría haber presentado enfermedad activa ante la valoración con un método de imagen más sensible. Para avanzar en este punto se debería incluir en la definición de CPRCnm (y por consiguiente en los posteriores estudios clínicos que analicen esta población) el uso de estudios PET, los cuales hasta la fecha el PCWG no lo ha considerado.

Considerando los datos previamente referenciados, la apalutamida, enzalutamida y darolutamida pueden ser considerada en pacientes con CPRC con alto riesgo de desarrollar metástasis una vez analizados los posibles riesgos y beneficios así como la disponibilidad de acceso al fármaco. La opción de la observación sigue siendo una opción válida para pacientes con un tiempo de duplicación de PSA menor o igual a 10 meses con un estado frágil o con una esperanza de vida limitada. (Mateo J. Eur Urol. 2018 Aug 14. pii: S0302–2838(18)30557–8. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.035.)

Dado el perfil de toxicidad descrito para estas drogas en el que se vio incrementado el numero de eventos óseos se recomienda el agregado de acido zoledrónico o denosumab en el seguimiento de estos pacientes. (Smith MR, N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2542.)

Estudio	N	Población	Seguimiento	Tratamientos	Resultados
SPARTAN N Engl J Med 2018; 378:1408– 1418 Eur J Cancer. 2021 Sep;154:138–146.	1207	CPRC sin metástasis NOO o N1 pélvico no mayor < 2 cm, tiempo de duplicación de PSA <6 meses, PSA >2 ng/ml	52m	Apalutamida 240 mg/día + TDA vs placebo + TDA	SVL metástasis 40.5 vs 16.2 m SVG (73,9 versus 59,9 meses, HR: 0,78, IC 95 % 0,64–0,96]; p = 0,016)

Estudio	N	Población	Seguimiento	Tratamientos	Resultados
ARAMIS N Engl J Med. 2019;380(13): 1235 Eur J Cancer. 2021 Sep;154:138–146.	1509	CPRC sin metástasis, tiempo de duplicación de PSA < 10 m	29 meses	Darolutamida 600mg/día + TDA vs placebo + TDA	SVL metástasis 40.4 vs 18.4 m SVG La SG a 3 años fue de 83% vs 77%. HR 0,69; IC del 95 %, 0,53 a 0,88; P = 0,003).
PROSPER N Engl J Med 2018; 378:2465– 2474	1401	CPRC sin metástasis, tiempo de duplicación de PSA ≤ 10m, PSA > 0 = a 2 ng/ml	18.5 m Actualización en 2020, SVG seguimiento 48m	Enzalutamida 160 mg/día + TDA vs placebo + TDA	SVL metástasis 36.6 vs 14.7 m SVG 67 vs 56.3 m
Resumen de trabajos que en Pacientes con CPRC sin metástasis.					

Pacientes con CPRC con metástasis, asintomáticos u oligosintomáticos, sin tratamiento previo con Docetaxel

DOCETAXEL

El docetaxel es un potente inhibidor de la formación de los microtúbulos. En el estudio TAX-327, Tannock et al, con 1.006 hombres con mCPRC, se randomizaron para recibir prednisona 5 mg, dos veces al día, junto con docetaxel 75mg/m² cada tres semanas o docetaxel semanal 30mg/m² o mitoxantrona 12mg/m² semanal. Los pacientes que recibieron docetaxel + prednisona cada tres semanas tuvieron una sobrevida significativamente mayor que aquellos que recibieron mitoxantrona (HR: 0,75, p=0,009). La SV mediana con docetaxel + prednisona cada tres semanas fue de 18,9 meses frente a 16,5 meses en el grupo de mitoxantrona. No se observaron diferencias significativas de SV entre el grupo de prednisona más docetaxel semanal y el grupo de mitoxantrona. En un segundo estudio SWOG 9916, se randomizó docetaxel mas estramustina y

mitoxantrona mas prednisona en 674 hombres con mCPRC. Los pacientes en el brazo de docetaxel tuvieron una mejoría en la SV mediana (17,5 contra 15,6 meses , p = 0,02) y el tiempo hasta la progresión (6,3 v 3,2 meses , p < 0,001) y una reducción del 20 % en el riesgo de la muerte

ABIRATERONA

En el estudio COU- AA- 302, Ryan et al, (Ryan CJ, N Engl J Med 2013; 368: 138) aleatorizaron 1.088 hombres con mCPRC que no habían recibido quimioterapia previa para recibir 1000 mg de abiraterona más prednisona 5 mg diarios dos veces al día o placebo más prednisona 5 mg dos veces al día. Los objetivos primarios del estudio fueron la progresión radiográfica y la SG. Los participantes asignados a recibir abiraterona + prednisona tuvieron una mejoría estadísticamente significativa en publicaron los datos finales de SG, donde se confirma un beneficio en sobrevida estadísticamente

significativo a favor del uso de abiraterona (34,7 meses versus 30,3 meses; HR 0,81; 95% IC, 0,70–0,93; p 0,0033). Un 44% del grupo placebo finalmente recibieron abiraterona en la evolución. (Ryan CJ, et al. Lancet Oncol 2015; 16: 152–60) Aunque los efectos adversos grado 3–4 relacionados con la elevación de mineralocorticoides y alteraciones de la función hepática fueron más frecuentes en el grupo de abiraterona, el agente fue generalmente bien tolerado.

Dosis de abiraterona: La dosis aprobada de abiraterona es de 1000 mg por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío, una hora antes o dos horas después de una comida. Un estudio fase II de no inferioridad en pacientes con CPRC M1 aleatorizó a 72 hombres a recibir la dosis estándar de Abiraterona a 1000mg día con ayuno prolongado + 5 mg de prednisona cada 12 hs vs 250mg día administrado 30 min después de un desayuno bajo en grasas. El objetivo primario del estudio fue comparar la actividad antitumoral de la abiraterona, evaluada por el cambio en el PSA sérico. Como objetivos secundarios se destaca la SLP, tasa de reducción del PSA menor al 50%, seguridad y parámetros farmacodinámicos según la reducción de DHEA-S. El objetivo primario fue cumplido (cambio logarítmico en el PSA, -1,59 para la dosis baja frente a -1,19 para la dosis estándar), al igual que la tasa de respuesta del PSA (58% frente al 50%), con una SLP igual de 8,6 meses en ambos brazos. Es de destacar que si bien el estudio cumplió con el objetivo primario, éste no es un objetivo validado en la clínica y por tanto la dosis de Abiraterona a 250mg día acompañado de comida baja en grasa no puede considerarse al día de hoy una práctica habitual ni ser extrapolada a otros escenarios de uso de la droga. Los resultados de equivalencia en SLP son datos alentadores que requerirán de un estudio diseñado para dar respuesta a esa pregunta.(Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, et al. J Clin Oncol 2018; 36:1389.)

ENZALUTAMIDA

Fue evaluado a la dosis de 160 mg por día v/o versus placebo en un estudio randomizado que incluyó 1.717 pacientes con enfermedad metastásica refractaria a la castración, asintomáticos u oligometastásicos sin tratamiento previo con docetaxel (N Engl J Med 2014; 371:424–33). El brazo tratado con enzalutamida demostró una reducción en el riesgo de progresión radiológica (HR=0.19; 95% CI: 0.15–0.23; p<0.0001) así como una reducción en el riesgo de muerte (HR=0.70; 95% CI: 0.59– 0.83; p<0.0001). Estos pacientes también mostraron un retraso en el comienzo de la quimioterapia de 17 meses en comparación con el placebo (28.0 meses versus 10.8 meses; HR=0.35; p<0.0001).

SIPULEUCEL T (Inmunoterapia)

El sipuleucel T en un estudio único estudio fase III resistentes a la castración asintomáticos mínimamente sintomáticos y sin metástasis viscerales mostró beneficio estadísticamente significativo en SVG vs placebo (diferencia SV mediana 4.1 meses) pero sin efecto antitumoral medible (en PSA, síntomas o imagenológico). Este estudio fue realizado en pacientes previo a la quimioterapia con Docetaxel prednisona (Kantoff PW et al N Engl J Med 363(5):411–22). La disponibilidad y costos pueden ser limitantes para su indicación.

Pacientes con CPRC con metástasis, sintomáticos y sin tratamiento previo con Docetaxel.

Se debe utilizar como primera opción docetaxel cada 3 semanas. (N Engl J Med 2004;351:1502–12)

Pacientes con CPRC con metástasis, sintomáticos y con tratamiento previo con Docetaxel.

ABIRATERONA

En un estudio fase III Abiraterona + Prednisona (AP) demostró ser más efectivo que Prednisona + Placebo (en términos de SVG, TTP, SVLP, RO) en CPHR avanzado que progresa luego de al menos una línea de QT con docetaxel (NEJM 2011; 364;21). Este estudio incluyó principalmente pacientes con

buen estado general (ECOG PS 0–1) y que recibieron una línea de QT sin tratamiento previo con ketoconazol. Abiraterona + Prednisona es una terapia bien tolerada y es la terapia de elección cuando el paciente no es elegible para una QT de segunda línea para el CPHR. (Bahl A, Abst 44 ASCO GU 2012)

La Abiraterona se administra v/o a dosis de 1g/d 1h antes o 2 hs después de las comidas.

ENZALUTAMIDA

Estudio fase I y II, mostraron respuestas serológicas y radiológicas de los pacientes no tratados previamente con quimioterapia, así como aquellos que habían recibido quimioterapia (Scher HI, Lancet 2010; 375:1437).

Un estudio posterior fase III, doble ciego, que comparo con placebo, AFFIRM (Scher HI, N Eng J Med 2012; 367:1187), se realizó con 1.199 pacientes que habían recibido antes docetaxel. Los pacientes recibieron enzalutamida 160 mg/día por vía oral o placebo, siendo la SG estadísticamente mayor a favor de enzalutamida (18,4 meses vs 13,6 meses). También hubo una superioridad estadística de enzalutamida para todos los endpoints secundarios, 3i8n5cluyendo porcentaje de pacientes con reducción del 50 % de PSA, tasa de respuesta en tejidos blandos , la tasa de respuesta en calidad de vida , tiempo hasta la progresión de PSA , SLP radiográfica y el tiempo hasta el primer evento esquelético. La toxicidad de enzalutamida se relaciona principalmente a la fatiga, la diarrea y los sofocos, aunque 5 de 800 pacientes que recibieron el fármaco desarrollaron episodios de convulsión.

CABAZITAXEL

En un estudio fase III publicado en 2010 (de Bono et al. Lancet 2010;376:1147), la combinación Cabazitaxel + prednisona (CBZP) demostró ser más eficaz que Mitoxantrona Prednisona (MP) (en términos de SVG, SVLP, RO) en CPHR avanzado que progresa luego de 1era línea de QT con docetaxel. En caso de estar disponible puede indicarse en pacientes con buen estado general (ECOG PS 0–1). El cabazitaxel deberá utilizarse a dosis de 25 mg/m² iv c/3s asociado a la prednisona.

CBZP no parece ser más eficaz que MP en paliación del dolor en 2da línea de QT para CPHR.

CBZP parece presentar significativamente mayor toxicidad (NF, diarrea)

El estudio PROSELICA, se trata de un Fase III en el que se randomizaron 1200 pacientes portadores de CPRC metastásicos que habían progresado al docetaxel a recibir 20mg/m² de cabazitaxel vs 25mg/m² de cabazitaxel más prednisona. Se trata de un estudio de no inferioridad. (J Clin Oncol. 2017 Oct 1;35(28):3198–3206). La mediana de supervivencia global fue similar en ambos brazos (13.4 vs 14.5 meses, HR 1.024). Demostrándose la no inferioridad para la dosis de 20 mg/m² (tomado como limite superior de 1,214 como margen de no inferioridad). El perfil de seguridad fue favorable para dosis de 20mg/m² con una reducción general de los eventos adversos reportados, con una reducción de la neutropenia grado 4 de 21.3 vs 48,6% y de la sepsis neutropénica de 2,2 vs 6,1%.

El rol del cabazitaxel en pacientes nativos de quimioterapia con CPRC fue estudiado en un estudio fase III, (FIRSTANA). En él se compara el cabazitaxel vs docetaxel en primera línea. El estudio no mostró diferencia en SVG entre ambas drogas, con un perfil de toxicidad más desfavorable para el uso de cabazitaxel. Por lo cual se confirma que el rol del cabazitaxel en este grupo de pacientes sigue siendo a la progresión con docetaxel y no debería ofrecerse en primera línea. (J Clin Oncol. 2017;35(28):3189.)

El ensayo clínico CARD, fase III abierto, randomizado, analizó 255 pacientes con CPRCm, que previamente recibieron docetaxel y abiraterona o enzalutamida (presentando progresión a la enfermedad dentro de los primeros 12 meses). Se aleatorizaron a recibir cabazitaxel 25 mg/m² i/v cada 3 semanas + prednisona 10mg/día (utilizando siempre factores estimulantes de colonias profilácticos, a elección del investigador) vs enzalutamida 160 mg/día o abiraterona 1000 mg/día +

prednisona 10mg. La SVLP imagenológica, end point primario del estudio, fue 8.0 meses con cabazitaxel y 3.7 meses con enzalutamida/abiraterona (HR 0.54; IC 95%, 0.40 a 0.73; $P < 0.001$). La SVG (end point secundario) fue 13.6 meses con cabazitaxel y 11.0 meses con enzalutamida/abiraterona (HR, 0.64; IC 95%, 0.46 a 0.89; $P = 0.008$). La SVLP (end point secundario) fue 4.4 meses con cabazitaxel y 2.7 meses con enzalutamida/abiraterona (HR, 0.52; IC 95%, 0.40 a 0.68; $P < 0.001$). La incidencia de efectos adversos grado 3 o más fue similar en ambos grupos (56.3% con cabazitaxel y 52,4% con abiraterona/enzalutamida). Se observó neutropenia entre los pacientes que recibieron cabazitaxel a pesar de la utilización factores estimulantes de colonias de forma profiláctica. Los eventos adversos que llevaron a discontinuación en el tratamiento ocurrieron en 19.8% con cabazitaxel vs 8.9% con enzalutamida/abiraterona.

OTRAS OPCIONES

LUTECIO 177

El ensayo clínico VISION (DOI: 10.1056/NEJMoa2107322) publicado en NEJM 2021, es un estudio fase 3, randomizado que tiene como objetivo evaluar el tratamiento con Lutecio 177 en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, previamente tratados con al menos un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos (Enzalutamida y/o Abiraterona) y uno o dos regímenes de taxanos. Los pacientes incluidos debían tener lesiones positivas por PET-TC PSMA.

Se incluyeron un total de 831 pacientes que se randomizaron 2 a 1 en: 551 pacientes al grupo 177 Lu-PSMA-617, 7,4 GBq cada 6 semanas por 4 a 6 ciclos + tratamiento estándar vs 280 pacientes a tratamiento estándar exclusivo (grupo control).

Los objetivos primarios del trabajo fueron la SVG y la SLP radiográfica, ambos objetivos alcanzados. Con una mediana de seguimiento de 20,3 meses en grupo con 177Lu-PSMA y de 19,8 meses en grupo control se evidencio una SVGm de 15,3 meses vs 11,3 (HR 0,62; IC del 95%, 0,52 a 0,74; $P < 0,001$) a favor del grupo tratado con 177Lu-PSMA-617 + tratamiento estándar.

La SLPm fue de 8,7 vs 3,4 meses a favor del grupo tratado con 177Lu-PSMA (HR 0,40; IC del 99,2%, 0,29 a 0,57; $P < 0,001$). El beneficio a favor del grupo tratado con 177LuPSMA se extiende a los otros endpoints secundarios (extensión del tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático y se prolongó el tiempo hasta la afectación de la calidad de vida).

En cuanto a la tolerancia, los eventos adversos más frecuentes reportados fueron fatiga, boca seca, y nauseas, con una incidencia mayor en el grupo tratado con 177Lu-PSMA. La toxicidad grado 3 o superior también se presentó con mayor frecuencia en el grupo con 177Lu-PSMA que en el grupo de control (anemia 12.9 vs 4.9; trombocitopenia 7.9 vs 1.0). Aún así, es de destacar, que esto no afectó la calidad de vida.

Tras el análisis de la evidencia disponible, creemos que el tratamiento con 177Lu-PSMA es una buena opción terapéutica para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásicos resistentes a la castración que han recibido múltiples líneas de tratamiento sistémico y que presentan lesiones metastásicas positivas por PET-PSMA. Se destaca que aún en el escenario de pacientes multitratados se evidenció una mejoría en la sobrevida, en la sobrevida libre de progresión así como en la calidad de vida.

RADIUM-223

Radium-223 (alpharadin): Radio-223 es un radiofármaco α -emisor capaz de inducir roturas dobles en el ADN en las células cancerosas. Un ensayo de fase III con radio-223 (Parker C, N Engl J Med 2013;369:213-23) en los hombres sintomáticos con mCPHR con enfermedad progresiva con o sin exposición previa al docetaxel, reportaron una mejoría en la sobrevida media, 14,9 meses v 11,3

meses (HR 0,695, IC 95% 0,581 – 0,832, $p = 0,00007$) a favor de radio-223 sobre el placebo. El tiempo hasta el primer evento esquelético mejora de 9,8 meses con placebo a 15,6 meses, con el radio-223 (HR 0,658, IC 95% 0,522 – 0,830, $p = 0,00037$). Los parámetros de calidad de vida, también mostraron mejoría significativa con radio-223. Las tasas de grado 3 o 4 de neutropenia y trombocitopenia fueron bajas en el 2,2% y el 6,3%, respectivamente. (Dosis: 50 KBq/kg, cada 4 semanas por 6 inyecciones)

OLAPARIB:

Para hombres con una mutación deletérea germinal o somática en genes de reparación de ADN (BRCA 1-2, ATM).

Una estrategia para el tratamiento de la CRPCm se basa en el tratamiento con inhibidores de la PARP para aquellos pacientes en los que se identifica una deficiencia en la reparación por recombinación homóloga. Esta deficiencia se asocia con cánceres de próstata más agresivos. (J Clin Oncol 2013;31:1748-57.)

Un 15-25% de los pacientes con CRPCm tienen mutaciones en alguno de los genes de la vía de reparación homóloga del ADN. Uno de cada 10 hombres con cáncer de próstata metastásico tiene una mutación germinal en la reparación del ADN.

La evidencia disponible sugiere que las tasas de respuesta a los inhibidores de PARP son más altas en aquellos con mutaciones de línea germinal o somáticas BRCA1 / 2 y ATM.

El estudio PROfound (N Engl J Med 2020; 382:2091-2102) es un ensayo fase III randomizado, abierto, multicéntrico, publicado en mayo 2020, comparó olaparib (300 mg dos veces al día) versus abiraterona o enzalutamida (a elección del médico). Se randomizaron 2:1, un total de 387 pacientes con CRPCm (todos con deficiencia de genes de recombinación homóloga), que tuvieron progresión a tratamiento de enzalutamida o abiraterona, independientemente del uso de taxanos previo, a recibir olaparib (n 256) vs enzalutamida o abiraterona + prednisona (n 131). A su vez los pacientes se subdividieron en dos cohortes; cohorte A incluyó 245 pacientes con al menos una mutación en BRCA1,2 o ATM, mientras que en la cohorte B se incluyó 142 pacientes con alguna mutación en otros 12 genes involucrados en la reparación homóloga del ADN (BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D y RAD54L). Tras la progresión a enzalutamida o abiraterona + prednisona, se permitió el cruzamiento al brazo de olaparib. Todos los pacientes estaban castrados (castración quirúrgica o química mediante un análogo de GnRH).

La SVLP imagenológica, end point primario del estudio, fue para la cohorte A, 7.4 meses en el grupo de olaparib vs 3.6 meses grupo control (HR 0,34 IC 95%, 0,25 a 0,47; $P < 0,001$).

Cuando se analizan ambas cohortes, la mediana SVLP imagenológica fue: 5.8 meses en el grupo de Olaparib vs 3.5 meses en el grupo control (HR 0.49; 95% CI, 0,38 a 0,63; $P < 0,001$)

Los datos de SVG, end point secundario del estudio, se publicaron en una actualización en setiembre del 2020. (N Engl J Med 2020 Sep 20.) Para la cohorte A, SVG fue de 19.1 meses con olaparib y 14.7 meses en el brazo control (HR 0.69; 95% CI, 0.50 a 0.97; $p=0.02$). Para la cohorte B, SVG fue de 14.1 meses con olaparib y 11.5 meses con el brazo control (HR 0.96; 95% CI, 0.63 a 1.49). En la población total, (cohorte A+B) la SVG fue de 17.3 meses vs 14 meses (HR 0.79; 95% CI, 0.61 a 1.03).

El tiempo medio hasta una segunda progresión o muerte en la cohorte A, fue de 15,5 meses con olaparib y 10,6 meses en el brazo control (HR 0,64; IC 95%, 0,45 a 0,93). Para la cohorte B, fue de 9.9 vs 7.9 m (HR 0.77, IC 95%, 0.50 a 1.21) estadísticamente no significativo. En la población total, 13.4 vs 9.7 m (HR 0.68, IC 95%, 0.51 a 0.90).

En relación a las terapias subsiguientes, en la cohorte A, un 67% recibió olaparib y un 10% recibió una terapia contra el cáncer diferente, sin uso de olaparib. Un 23% del grupo control no recibió una

terapia posterior. La terapia subsiguiente en el grupo de Olaparib fue docetaxel (16%), cabazitaxel (12%) y enzalutamida (10%).

Los efectos adversos más comunes con el uso de olaparib fueron anemia (46 % vs 15 %, grado 3 o más: 23 vs 5%), náuseas (41% vs 19 %), fatiga (3 vs 5%) y anorexia (30 % vs 18%)

Dados los resultados obtenidos en este estudio fase III, el Olaparib podría considerarse como opción terapéutica en pacientes con CPRCm con mutaciones patogénicas BRCA1, BRCA2 y ATM germinal o somática que hayan progresado a enzalutamida o abiraterona.

Si bien los pacientes incluidos en el estudio podían no haber recibido taxanos previamente, consideramos que, basados en la evidencia previa conocida, el docetaxel debería estar incluido en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásica previo a un eventual uso de olaparib. Basamos esta recomendación en que el brazo comparador (enzalutamida/abiraterona + Prednisona), al momento no ha demostrado beneficio tras la progresión a un tratamiento previo con abiraterona o enzalutamida, en tanto el docetaxel sí tiene un beneficio definido en la secuencia de tratamiento.

Olaparib + Abiraterona: En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Basados en modelos preclínicos y un fase II previo que sugieren actividad antitumoral combinada de los inhibidores de la PARP con hormonoterapia de próxima generación se diseña el estudio PROpel, un ensayo aleatorizado de fase 3, doble ciego, que randomizó pacientes a recibir abiraterona y olaparib versus abiraterona y placebo en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPRCm. El criterio principal de valoración fue la SLP basada en imágenes (SLPbi). (DOI: 10.1056/EVIDoa2200043) En 2022 se publican en New England Journal of Medicine (NEJM) Evidence, un análisis primario en el que se evidencia que la SLPbi fue mayor en el brazo de la combinación con abiraterona + Olaparib con 24,8 meses vs a 16,6 meses para el placebo; (HR 0,66; IC 95 0,54 a 0,81; $P < 0,001$) y fue consistente con la revisión central independiente cegada (HR 0,61; IC del 95 %, 0,49 a 0,74). Con datos de SG inmaduros. En ESMO 2022 se actualizan datos en el que se confirman los datos de beneficio en SLP en la población global. Se actualizan datos de SG con una maduración del 41% de los datos, en donde no hay diferencias significativas entre ambos grupos en estudio con un HR 0,83 IC 95% 0,66–1.01) $P = 0.11$. En relación al análisis de los subgrupos de pacientes por estatus de mutaciones se destaca que para los pacientes BRCA mutados el beneficio con el agregado de abiraterona fue ampliamente beneficioso al agregado de Olaparib HR 0,23 IC 95% 0,12–0,43) con una mediana no alcanzada para el grupo de la combinación vs 8,4 meses para el grupo placebo. El perfil de seguridad de olaparib y abiraterona coincidió con los perfiles de seguridad conocidos de los fármacos individuales. Los eventos adversos más comunes en el brazo de abiraterona y olaparib fueron anemia, fatiga/astenia y náuseas.

Aguardamos los datos finales de la publicación para emitir una recomendación formal en el agregado de olaparib en esta población. En principio entendemos que la información disponible a la fecha no configura un cambio de práctica en la población general y que el agregado de olaparib debe reservarse para pacientes portadores de mutaciones en los genes de recombinación homóloga.

Como otras opciones pueden emplearse:

Mitoxantrona 12 mg/ m² i/v D1 cada 3 semanas + Prednisona 10 mg v/o día.

Otros regímenes de quimioterapia potencialmente útiles (mejoría subjetiva, reducción del PSA) incluyen la ciclofosfamida v/o, vinorelbine y combinaciones de estramustina con agentes anti microtúbulo (paclitaxel, vinblastina) y con etopósido.

Considerar tratamiento analgésico con radioisótopos como samario-153 (J Clin Oncol 16:1574, 1998) y estroncio-89 (Eur J Nucl Med 27:1487, 2000) ante pacientes con dolor por metástasis óseas no controlable con analgésicos; con respuesta en hasta 70–80% de los pacientes y una duración mediana

del orden de 4 meses.

Si bien se han comenzado a asociar las distintas terapias (abiraterona–enzalutamida: ALLIANCE A031201) aún está en etapa experimental y por ende no deben utilizarse fuera del marco investigacional

Mecanismos de resistencia a drogas:

AR-V7 es una variante trunca del receptor de andrógenos que carece del dominio de unión al ligando (LBD), target de la enzalutamida y abiraterona.

Esta variante del receptor puede detectarse en forma fiable en sangre a partir de células tumorales circundantes y parecería estar vinculada con la resistencia al tratamiento con enzalutamida y abiraterona. AR-V7 Está surgiendo como un potencial biomarcador predictor de resistencia a enzalutamida y abiraterona, facilitando la selección de tratamientos y posible diana para el desarrollo de futuras drogas (N Engl J Med 2014;371:1028–38).

MANEJO DE METÁSTASIS ÓSEA

BIFOSFONATOS

El bifosfonato indicado en el cáncer de próstata metastásico hormonorrefractario con metástasis óseas es el Ácido Zoledrónico basado en un estudio fase III Ac Zoledrónico vs Placebo, donde demostró ser más efectivo en reducir eventos óseos (diferencia absoluta 11%; p 0.028), tiempo a la aparición del primer evento óseo (diferencia mediana 5.5 meses; p0.009) y subsecuentes eventos óseos, aunque sin diferencias en SVG (JNCI 2004; 96 (11):879–882)

Los estudios que compararon Pamidronato vs. Placebo no demostraron beneficio significativo en aquellos pacientes que recibieron Pamidronato por lo que este bifosfonato no debe emplearse en el cáncer de próstata hormonorrefractario.

No existen a la fecha estudios que demuestren el beneficio de los bifosfonatos en el cáncer de próstata hormonosensible.

DENOSUMAB

El denosumab es anticuerpo monoclonal humanizado que se une al RANKL, e inhibe las funciones del osteoclasto maduro y su diferenciación. Es de administración subcutánea, no requiere monitoreo de la función renal ni produce reacciones de fase aguda .Su efecto adverso más importante es la osteonecrosis mandibular (hasta 5%) e hipocalcemia por lo que se aconseja administrar con calcio y vitamina D

En un estudio fase III en pacientes con enfermedad resistente a la castración y al menos una metástasis ósea radiológica, Denosumab comparado con Ac Zoledrónico demostró aumentar significativamente el tiempo a la aparición del primer evento óseo (diferencia de tiempo mediano de 3.6 meses) y subsecuentes eventos óseos, aunque sin producir diferencias significativas en la incidencia de eventos óseos, la progresión de la enfermedad o SVG. (Lancet 2011;377(9768):813–822).

El denosumab se administra vía s/c a 120 mg c/4s requiriendo complemento de calcio y vitamina D. En pacientes resistentes a la castración, sin metástasis óseas pero de alto riesgo de desarrollarlas un estudio fase III muestra que el Denosumab aumenta significativamente la SVL de metástasis óseas (diferencia mediana 4.2m) el tiempo a la primera metástasis óseas sintomáticas o no (diferencia de t mediano 3.9m). No produjo diferencias significativas en SVG, TP, SLP 379:39–46)

RADIOTERAPIA LOCALIZADA

Se recomienda la radioterapia localizada en metástasis ósea, significativamente sintomática, principalmente con compromiso de regiones de riesgo (columna con compromiso de muro posterior

o invasión del canal, huesos largos). Es importante que la RT sea dirigida solamente a las áreas críticamente afectadas, con intención de preservar al máximo la reserva medular y su recuperación frente a la acción mielosupresora de los tratamientos quimioterapéuticos posteriores, en particular los taxanos.

EN CONCLUSIÓN PARA CPMRC

En el manejo del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración planteamos que

- Debe mantenerse la terapia de deprivación androgénica indefinidamente (química o quirúrgica).
- Docetaxel/prednisona debe recomendarse balanceando riesgo de toxicidad (incrementa la SV).
- Sipuleucel puede ofrecerse a pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos (incrementa SV).
- El 177Lu- PSMA es una buena opción terapéutica para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásicos resistentes a la castración que han recibido múltiples líneas de tratamiento sistémico (al menos un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos Enzalutamida y/o Abiraterona y uno o dos regímenes de taxanos) y que presentan lesiones metastásicas positivas por PET-PSMA. (incrementa la SV).
- El Olaparib podría considerarse como opción terapéutica en pacientes con CPMRC con mutaciones patogénicas BRCA1, BRCA2 y ATM germinal o somática que hayan progresado a enzalutamida o abiraterona y hayan recibido Docetaxel previo. (incrementa la SV).

Múltiples nuevas terapias han incrementado el arsenal terapéutico en el cáncer de próstata resistente a la castración en estos últimos años (abiraterona, sipuleucel, cabazitaxel, enzalutamide, 177Lutecio, alfaradin, olaparib) con incrementos significativos en sobrevida. No han sido publicados aun estudios comparativos entre ellas o con su asociación. Hasta tanto no tengamos dichos estudios, planteamos utilizar distintos parámetros (estado general del paciente, tratamientos previos y respuesta a los mismos, intervalo libre de progresión y tipo de diseminación, preferencias del paciente, comorbilidades, adherencia al tratamiento, costos, toxicidad) para decidir cuál opción utilizar para cada caso individual. (Sartor O. Educ ASCO 2012, 289–291) (American Urological Association (AUA) Guideline, April 2013).

DIAGNÓSTICO**Diagnóstico positivo**

El diagnóstico presuntivo se basa en la anamnesis y examen clínico, la ecografía testicular y la determinación de marcadores tumorales (AFP, β HCG y AFP). El diagnóstico definitivo se obtiene a través de la Orquiectomía radical por vía inguinal, la cual constituye una maniobra diagnóstica, terapéutica y estadificadora.

En pacientes con un diagnóstico presuntivo de tumor germinal en base a los estudios mencionados, y con una enfermedad metastásica que amenace la vida a corto plazo, debe considerarse la realización de poliquimioterapia en forma urgente, aún en ausencia de confirmación a través de la Orquiectomía.

Diagnóstico de extensión lesional

- Anamnesis y examen físico
- Estudio anatómo-patológico de la pieza de Orquiectomía: permite la definición del pT.
- Marcadores tumorales pre y postorquiectomía: en caso de elevación de la AFP el manejo terapéutico postorquiectomía y el seguimiento debe ser el de un tumor germinal no seminomatoso (TGNS) aún ante la ausencia de elementos no seminomatosos en la pieza de Orquiectomía. Para la estadificación S se tomarán los valores postorquiectomía. Recordar vida media de los MT: AFP 5–7 días, β HCG 18–36 horas.
- TAC tórax–abdomen–pelvis y Rx tórax
- Otros estudios (TAC/RMN cráneo, centellograma óseo, etc.): en base a las manifestaciones clínicas o los signos de laboratorio.

Exámenes de valoración general

Hemograma, creatininemia, azoemia, ionograma, funcional y enzimograma hepático.

Otras consideraciones

Discutir con el paciente acerca de la posibilidad de esterilidad post–QT y en consecuencia de la opción de la criopreservación de semen.

ESTADIFICACIÓN Y DETERMINACIÓN DE RIESGO**Estadificación TNM**

En base a la clínica, los exámenes mencionados y el estudio de la pieza de Orquiectomía se realiza

la estadificación basándose en el sistema TNM:

T: tumor primario (se clasifica luego del estudio de la pieza de orquiectomía radical)

pTx: no se puede evaluar el tumor primario (si no se realizó orquiectomía radical se asigna esta categoría)

pT0: no hay evidencias de tumor primario pTis: carcinoma in situ

pT1: tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular o linfática ni de la vaginal

pT2: tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular o linfática o de la vaginal.

pT3: tumor que invade el cordón espermático pT4: tumor que invade el escroto

N: ganglios linfáticos regionales (paraaórticos, preaórticos, interaortocava, precavos, paracavos, retrocavos, retroaórticos y los localizados a la largo de la vena espermática. Los ganglios ilíacos comunes, ilíacos externos e internos e inguinales se consideran regionales sólo después de una cirugía escrotal o inguinal)

Nx: no se pueden evaluar

N0: no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales N1: metástasis en uno o más ganglios ≤ 2 cm

N2: metástasis en uno o más ganglios > 2 cm pero ≤ 5 cm N3: metástasis en uno o más ganglios > 5 cm

M: metástasis a distancia

M0: sin evidencias

M1a: metástasis en ganglios no regionales o pulmonares M1b: metástasis viscerales no pulmonares

S: marcadores tumorales séricos (determinados inmediatamente antes de la quimioterapia)

S0: marcadores tumorales normales

S1: MT elevados pero AFP <1.000 , β HCG <5.000 , LDH $<1,5$ x límite superior normal

S2: AFP 1.000–10.000, β HCG 5.000–50.000, LDH 1.5–10 xN S3: AFP >10.000 , β HCG >50.000 , LDH >10 xN

En base a esta clasificación se propone la siguiente agrupación en estadios:

Estadio I: tumor limitado al testículo. Se subdivide en IA (T1,N0,M0,S0), IB (T2–4,N0,M0,S0), IS (T1–4,N0,M0,S1–3).

Estadio II: enfermedad con compromiso ganglionar retroperitoneal pero no más allá de éste. El estadio II se subdivide en IIA (T,N1,M0,S0–1), IIB (T,N2,M0,S0–1), IIC (T,N3,M0,S0–1). Los pacientes con compromiso retroperitoneal exclusivo pero un nivel de marcadores S2 o S3 se clasifican como estadio III.

Estadio III: enfermedad diseminada a ganglios no regionales, o metástasis parenquimatosas, o metástasis retroperitoneales exclusivas con marcadores S2 o S3. Se subdivide en: IIIA (T,N,M1a,S0-1), IIIB (T,N1-3,M0,S2 - T,N,M1a,S2), IIIC (T,N1-3,M0,S3

- T,N,M1a,S3 - T,N,M1b,S)

Determinación del riesgo

Debe asignarse en todo paciente con enfermedad metastásica. Para ello se tienen en cuenta: topografía tumor primitivo, topografía metástasis, nivel de marcadores tumorales.

La clasificación internacional de riesgo del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) es la siguiente:

	TGNS	SEMINOMA
RIESGO BUENO (todos presentes)	Primario testicular o retroperitoneal No met. viscerales extrapulmonares AFP<1.000 ng/ml HCG<5.000 mU/ml LDH<1, 5 lim. sup. normal	Cualquier valor HCG No met. viscerales extrapulmonares Cualquier topografía primario
RIESGO INTERMEDIO	Primario testicular o retroperitoneal No met. viscerales extrapulmonares AFP1.000-10.000 ng/ml HCG 5.000-50.000 mU/ml LDH1, 5-10 lim. sup. normal	Cualquier valor HCG Si met. viscerales extrapulmonares Cualquier topografía primario
RIESGO POBRE (al menos 1 presente)	AFP>10.000 ng/ml HCG > 50.000 mU/ml LDH >10 lim. sup. normal	No aplicable

	Si met. viscerales extrapulmonares Primario mediastinal	

	RIESGO BUENO % pac. aal diag./SV 5 a.	RIESGO INTERMEDIO % pac. al diag./SV a 5 a.	RIESGO POBRE % pac. al diag./SV 5a a.
TGNS	60% / 90-95%	26 % / 80%	14 % / 48%
SEMINOMA	90% / 90-95%	10% / 70-80%	No aplicable

TRATAMIENTO DEL SEMINOMA

SEMINOMA ESTADIO I

La mayoría de los pacientes con seminoma estadio I son curados con la Orquiectomía sola. La SV enfermedad específica para el estadio I es de 99 – 100% independientemente de la estrategia pos-orquiectomía realizada. (J Natl Cancer Inst 2011; 103:241-249)

Existen 3 opciones de manejo postorquiectomía, no hay estudios randomizados que demuestren superioridad de seguimiento o tratamiento adyuvante:

Radioterapia para aórtica ± ilíaca

Quimioterapia con Carboplatino AUC 7 x I serie Seguimiento exclusivo sin tratamiento

Para la decisión terapéutica deben considerarse fundamentalmente:

- Preferencias del médico tratante y del paciente
- Morbilidad aguda y tardía de los tratamientos
- Posibilidades institucionales y compromiso del paciente con el seguimiento clínico-imagenológico y humoral a largo plazo. Tener en cuenta que los pacientes que reciben RT son los que requieren un seguimiento menos intensivo mientras que en los que se elige el Seguimiento exclusivo se requiere un seguimiento clínico-imagenológico más intenso.

Adicionalmente puede considerarse:

Riesgo de recidiva en pacientes con seguimiento: 15-20%.

Un estudio de varios años, reportó que el tamaño tumoral > 4 cm y/o la invasión de la rete testis eran factores que predecían recaída en estos pacientes, el riesgo de recaída en pacientes con estos

dos factores era de 30 – 35%, por lo que estos factores han sido utilizados por grupos y guías terapéuticas desde entonces. (Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 22 (November 15), 2002: pp 4448–4452). Un estudio de validación presentado en forma de poster en ASCO 2010, con una serie retrospectiva de 687 casos, no pudo validar este modelo previo aunque concluyeron que el tamaño tumoral sigue teniendo importancia pronóstica. (Chung P. W. et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: Abstract 4535). El Swedish–Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA) publicó en 2015 datos de su programa de inclusión y tratamiento de pacientes con cáncer de testículo estadio 1. Si bien es un estudio observacional, confirmaron de manera prospectiva el bajo riesgo de recaída en pacientes sin estos factores de riesgo. (G.Cohn–Cedermarck et al. *Andrology*, 2015;3:102–110) Por lo tanto, el uso de estos factores de riesgo es aún controversial para la toma de decisiones.

SEGUIMIENTO: no hay estudios randomizados que implementen el seguimiento, se cuenta con estudios observacionales. Se ha visto que con la terapia de salvataje los resultados en sobrevividas son excelentes. (Chung P. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Feb; 22(1): 6–16.) Un estudio retrospectivo publicado en 2015, con 2483 pacientes con cáncer de testículo estadio 1, de los cuales 1344 eran seminomas sometidos a seguimiento exclusivo reportó con un seguimiento mediano de 52 meses una tasa de recaída de 13 % y un tiempo mediano a la recaída de 14 meses. El 92% de las recaídas se diagnosticaron en los primeros 3 años. Durante el seguimiento no hubo muertes relacionadas a la enfermedad y un 99% de los pacientes estaban vivos sin enfermedad. Los autores concluyeron que el seguimiento es seguro y efectivo con excelentes resultados a largo plazo. (Kollmannsberger C, et al. *J Clin Oncol*. 2015; 33(1):51.)

RADIOTERAPIA vs QUIMIOTERAPIA: un estudio publicado en 2011 provee información de 3 estudios randomizados que evaluaron el tratamiento adyuvante en seminoma estadio I. (Graham M. Mead et al. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:241–249). El estudio TE 10 randomizó 478 pacientes a RT para-aortica vs RT para-aortica + iliaca ipsilateral (dogleg) con dosis de 30 Gy. Se demostró la no inferioridad de la RT para-aortica en cuanto a tasa de recaída global. (Fossa SD., et al. *J Clin Oncol* 1999; 17(4):1146–1154). El estudio TE 18 randomizó 1094 pacientes a RT con 30 Gy vs 20 Gy predominantemente para-aortica. La tasa libre de recaída no fue inferior luego del tto con 20 Gy. (Jones WG et al. *J Clin Oncol* 2005; 23(6): 1200–1208). El tercer estudio (TE 19) randomizó 1477 pacientes, evaluó la RT adyuvante vs Carboplatino x 1 AUC 7 (relación 5:3). Los centros podían elegir 20 o 30 Gy y el campo de RT fue mayormente para-aórtico. Se demostró la no inferioridad del Carboplatino en cuanto a tasa libre de recaída a 2 años. (Oliver RTD et al, *Lancet* 366:293–300, 2005). El análisis conjunto de estos 3 estudios, indican que la SV cáncer específica global fue de 99,8%. Se demuestra la no inferioridad de la dosis de RT 20 Gy vs 30 Gy y del Carboplatino vs RT en lo que respecta a tasa libre de recaída. Los autores concluyeron que las tasas de curación no son un problema en el manejo del seminoma estadio I debiéndose poner mayor atención en la morbilidad relacionada con el tratamiento a corto y largo plazo, esquemas y duración del seguimiento.

En 2011 se publicó una actualización del estudio TE 19 previamente citado con mayor seguimiento

(mediana de seguimiento de 6,5 años) confirma la no inferioridad del Carboplatino, ofreciendo una alternativa menos tóxica y que puede sustancialmente reducir la incidencia de tumores de testículo contralateral (RT 15 casos vs QT 2 casos HR 0,22; IC 95 % 0,05–0,95; p 0,03). (R. Timothy D. Oliver et al. J Clin Oncol 29; 957–962, 2011)

Con ya sea RT o Carboplatino x 1 ciclo la tasa de recaída es de aproximadamente 5%.

(Peter Chung et al. JNCI February 2011; VOL 103, ISSUE 3) (Mead GM., et al. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(3):241–249.)

En caso de seguimiento, el esquema de seguimiento sugerido es:

	Años 1–3	Años 4–7	Años ≥8
HC y EF	3–4 m	6 m	Anual
AFP, βHCG, LDH	3–4 m	6 m	Anual
TAC abd–pelvis	3–4 m	6 m	Anual
Rx tórax	3–4 m	6 m	Anual

En los pacientes con seminoma estadio I que recaen luego del tratamiento o durante el seguimiento, el tratamiento de la recidiva es en función de la extensión de la misma. Pueden recibir RT (en caso de recidiva retroperitoneal exclusiva) o PQT (PEBx3 o EPx4 o PEBx4 según el riesgo)

SEMINOMA ESTADIO IIA–B (no bulky)

El tratamiento estándar postorquiectomía es la RT a nivel lumboaórtica e ilíaca.

Puede considerarse la quimioterapia (EPx4 o PEBx3) en pacientes seleccionados con contraindicaciones para la RT o que no deseen recibirla.

SEMINOMA ESTADIOS IIC y III

Pacientes de riesgo bajo: PEB x 3 o EP x 4 Pacientes de riesgo intermedio: PEB x 4

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS (TGNS)

TGNS ESTADIO I A–B

Existen 3 opciones de manejo postorquiectomía para los TGNS estadio I A–B: Poli quimioterapia (PEB x 2)

Seguimiento exclusivo sin tratamiento Linfadenectomía retroperitoneal

La tasa de cura en el estadio IA que recibe seguimiento o LRP excede el 95%. Sin embargo, de optarse por el seguimiento la adherencia por parte del paciente es fundamental.

Las dos primeras opciones son las más empleadas en nuestro medio. Para la decisión terapéutica deben considerarse:

- Riesgo de recidiva sin tratamiento. El riesgo de recidiva es globalmente de un 30 %. El único factor de riesgo validado es la invasión vásculo – linfática (IVL). (DeVita, Hellman and Rosenberg´s, Cancer, 9th edition, 2011). Ante su presencia (factor de mayor impacto, presente en un tercio de los casos), el riesgo de recaída es cercano al 50% y aquellos sin IVL de 15 a 20%. (Kollmannsberger C., et al. J Clin Oncol. 2015; 33(1):51.) (G. Cohn– Cedermark et al. Andrology. 2015 Jan; 3(1):102–10). Otros factores de riesgo citados son: carcinoma embrionario mayor a 50%, ausencia de tumor del saco vitelino, ausencia de teratoma (Klepp O., et al. JCO Mar 1, 1990:509–18). En casos sin IVL pero con predominancia de carcinoma embrionario el riesgo de recaída puede ser de 30 a 50% (DeVita, Hellman and Rosenberg´s, Cancer, 9th edition, 2011). La mayoría de las recurrencias ocurren en el retroperitoneo y son diagnosticadas en los primeros 2 años del diagnóstico (Kollmannsberger C, et al. J Clin Oncol. 2015; 33 (1): 51–57).
- Posibilidades institucionales y compromiso del paciente con el seguimiento clínico– imagenológico y humoral a largo plazo.
- Morbilidad aguda y tardía de los tratamientos.

SEGUIMIENTO: en ausencia de factores de riesgo de recidiva y/o en el estadio IA considerar firmemente la posibilidad de seguimiento en pacientes comprometidos. Un estudio retrospectivo que incluyó 1139 casos de no seminoma estadio 1 con vigilancia, reportó con un seguimiento de 62 meses, un 19% de tasa de recaída global con una mediana de tiempo de recaída de 6 meses. Dentro de las recaídas que presentaban IVL, recayeron un 44% vs 14 % de los que no la tenían. La SV enfermedad específica fue de 99, 4% (Kollmannsberger C, et al. J Clin Oncol. 2015; 33(1):51–57).

LRP: herramienta diagnóstica y terapéutica. La mayor morbilidad asociada con la disección ganglionar bilateral es la eyaculación retrograda resultando en infertilidad. La tasa de complicaciones es baja en centros con alto volumen de casos.

QUIMIOTERAPIA: no hay estudios randomizados que evalúen 1 o 2 ciclos de PEB. Varios estudios fase II y retrospectivos que utilizaron 2 ciclos de PEB han reportado SLR mayor al 95% (Cullen MH., et al. J Clin Oncol. 1996 Apr; 14(4):1106–13) .Olver RT., et al. Urology 2004; 63:556–561). Para la enfermedad pT2 se recomienda en general la QT debido al alto riesgo de recaída con la IVL (Pont J, et al. J Clin Oncol. 1996; 14(2):441). Con QT el riesgo de recaída es menor a 5% (DeVita, Hellman and Rosenberg´s, Cancer, 9th edition, 2011).

En caso de realizarse linfadenectomía retroperitoneal, se recomienda PQT (PEBx2) en caso pN2–3.

En caso de seguimiento, el esquema de seguimiento sugerido es:

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Año ≥ 6
HC y EF	1–2 m	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual
AFP, βHCG, LDH	1–2 m	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual
TAC abd-pelvis	2–3 m	3–4 m	4 m	6 m	Anual	Anual
Rx tórax	1–2 m	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual

TGNS ESTADIO IS

PQT: EP x 4 o PEB x 3

TGNS ESTADIO IIA–B (no bulky)

En caso de:

MT postorquiectomía elevados: PQT (PEB x 3–4 o EP x 4; elección en función del riesgo determinado por el nivel de elevación MT).

MT postorquiectomía normales: PQT (PEB x 3 o EP x 4). En casos seleccionados puede considerarse la linfadenectomía retroperitoneal seguida o no de PQT en función del estadio pN.

TGNS ESTADIO IIC y III

Pacientes de riesgo bajo: PEB x 3 o EP x 4 Pacientes de riesgo intermedio/alto: PEB x 4

Consideraciones:

La eficacia del carboplatino es inferior a la del cisplatino

El plan PEB estándar es el de administración en 5 días. Puede considerarse la utilización de PEB en 3 días (ver esquema al final del capítulo); su eficacia es similar a la del plan en 5 días pero la toxicidad aguda es mayor

La eficacia el plan VeIP es similar a la del PEB pero tiene mayor mielotoxicidad. Puede considerarse en casos que desee evitarse la toxicidad pulmonar de la bleomicina.

No se recomienda administrar más de 4 series de PQT. En caso de persistencia MT elevados post-4ª serie → PQT 2ª línea. En caso de MT normales post-4ª serie → cirugía (ver abajo)

Los pacientes de alto riesgo de la IGCCCG tienen tasas de SV de 50 – 60%. Con el objetivo de mejorar estos resultados, se han llevado a cabo algunos estudios que evalúan ya sea el agregado de otra droga al plan PEB, como el paclitaxel, la intensificación de dosis, o un cambio en el plan de QT. A la fecha no se ha encontrado mejoras ni en SLE ni SVG (De Wit R., et al. J Clin Oncol 2012; 30:792–799)

(G. Daugaard et al. Annals of Oncology 22; 1054 – 1061, 2011). (FizaziK. et al. J Clin Oncol 2013; 31 (suppl; abstr LBA4500). En los pacientes con riesgo intermedio o pobre el plan PEB x 4 permanece como tratamiento estándar.

MANEJO DE LAS MASAS RESIDUALES POST-QUIMIOTERAPIA

SEMINOMA

La histología de las masas residuales en el seminoma es: fibrosis/necrosis en 70–85% de los casos, tumor residual en 15–30% de los casos.

El manejo sugerido es:

Masa residual menor de 3 cm: seguimiento imagenológico

Masa residual mayor o igual a 3 cm: cirugía de resección de masa residual. Si se dispone de la posibilidad de realizar PET scan debe realizarse a las 6 semanas de culminada la QT: en caso de positividad se sugiere la cirugía de resección; de ser negativo se sugiere el seguimiento imagenológico.

TGNS

La histología de las masas residuales en los TGNS es: fibrosis/necrosis en 50% de los casos, teratoma en 35% y tumor residual en 15% de los casos.

El manejo de las masas residuales depende del nivel de MT post-quimioterapia:

MT elevados: QT segunda línea (VelP, TIP, QT altas dosis)

MT normales: cirugía de resección de todas las masas residuales.

No existe característica clínica, patológica o paraclínica que prediga con certeza la histología de las masas residuales post-QT por lo que el seguimiento imagenológico no es una conducta estándar.

En caso de masas residuales abdominales y torácicas, la discordancia histológica entre una y otra se ve en el 30–60% de los casos. La conducta estándar es la resección de todas las masas residuales pero los hallazgos del retroperitoneo podrían guiar la conducta respecto al tórax; es decir que en caso de hallazgo de necrosis en retroperitoneo podría considerarse el seguimiento imagenológico de las masas torácicas. Por el contrario, la histología de las masas torácicas no es predictora de la del retroperitoneo.

En caso de hallazgo de tumor viable a nivel de las masas residuales: QT consolidación (EP x 2 series).

QUIMIOTERAPIA DE RESCATE

Incluso en la enfermedad avanzada, el 70 % de los cánceres de testículo son curados con QT de

primera línea. Para el 30% que recae las opciones de tto incluyen la QT de dosis estándar basada en cisplatino e ifosfamida o QTAD con soporte de células autólogas (Darren R. Feldman, Joel Sheinfeld, *J Clin Oncol* 28:1706–1713. 2010).

Para la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes que presentan respuesta incompleta a la primera línea de quimioterapia o recurren luego de una respuesta completa se deben tener en cuenta ciertas características del diagnóstico y la recaída que pueden predecir baja respuesta a la QT de 2° línea con dosis convencionales.

- Pronóstico favorable: bajo nivel de MBT, bajo volumen de enfermedad, RC a la primera línea de tratamiento, primario testicular.
- Pronóstico desfavorable: alto nivel de MBT, gran carga tumoral, respuesta incompleta a la 1° línea de tratamiento, primario extra testicular.

Si bien, la QT a dosis estándar y varios esquemas de QT a altas dosis han sido explorados en diferentes estudios, a la fecha no se ha podido definir la mejor estrategia terapéutica en estos pacientes (Lawrence H., et al. *Asco.org/edbook*. 2015).

Un estudio fase III publicado en 2005, que comparó directamente estas estrategias falló en demostrar el beneficio de la QTAD, aunque este estudio ha sido criticado por presentar varios problemas metodológicos (Pico JL., et al. *Ann Oncol* 16:1152–1159, 2005).

Un estudio fase II con 107 pacientes con características de riesgo desfavorable fue publicado en 2010. Recibieron un plan de QT con 2 ciclos de paclitaxel– ifosfamida seguido 3 ciclos de Carboplatino–etopósido a altas dosis con soporte de stem cell autólogas (TI–CE). 54 pacientes presentaron una RC (50%), 8 obtuvieron RP con normalización de MBT y 45 enfermedad estable. Con una mediana de seguimiento de 61 meses, se obtuvo una SLE de 47% y SVG de 52%. En el análisis multivariado, el sitio primario mediastinal, dos o más líneas de QT, y las metástasis pulmonares influenciaron significativamente en la SLE (Darren R., et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:1706–1713).

En un estudio retrospectivo se evaluó el papel de la quimioterapia de rescate. Para el análisis se tomaron 1.594 pacientes con enfermedad recurrente o refractaria; 773 pacientes recibieron quimioterapia de rescate con dosis estándar y 821 recibieron QTAD. Se demostró superioridad de la QTAD en SLE a 2 años (49,6 % versus 27,8 %, HR = 0,48) y en SG a 5 años (53,2 % frente a 40,8 %, HR = 0,68). Los autores concluyeron que debido a las limitaciones metodológicas inherentes al estudio dado su naturaleza retrospectiva no se puede probar la superioridad de la QTAD resaltando la necesidad de estudios prospectivos que comparen dichas estrategias (Unja Lorch., et al. *J Clin Oncol* 29:2178–2184. 2011).

En pacientes con factores favorables las opciones de tratamiento son:

- QT a dosis estándar: VIP (Vinblastina, Ifosfamida, Cisplatino) o TIP (Paclitaxel, Ifosfamida,

Cisplatino), existiendo un 35 a 70% de RC (DeVita, Hellman and Rosenberg´s, Cancer, 9th edition, 2011).

Un estudio fase II con TIP x 4 soporta su amplio uso. Pacientes con pronóstico favorable (primario testicular o retroperitoneal, RC a la 1ª línea o RP con MBT negativos mayor a 6 meses) obtuvieron una TR 63 % y SLP 30% (Kondagunta GV., et al. J Clin Oncol 2005; 23(27):6549–55).

- QT a altas dosis seguido de trasplante autólogo de stem cell.

En pacientes con factores de riesgo desfavorables las opciones de tratamiento son:

- Inclusión en estudios clínicos
- QT a dosis convencionales
- QT a altas dosis (puede alcanzar RC duraderas en 30 a 40 % de los casos (Darren R., et al. J Clin Oncol 2010; 28:1706–1713).

Las opciones de QT a dosis estándar para la 3ª o sucesivas líneas son:

Gemcitabine monodroga o en combinación con Paclitaxel (si no se utilizó paclitaxel previamente)

Oxaliplatino monodroga o en combinación con Gemcitabine o Irinotecán Otras combinaciones.

SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO

SEMINOMA

Estadios I–II tratados con RT

	Año 1	Año 2	Año ≥3
HC y EF	3–4 m	6 m	Anual
AFP, βHCG, LDH	3–4 m	6 m	Anual
TAC abdomen (+ pelvis en pacientes que no recibieron RT ilíaca)	Anual	Anual	Anual
Rx tórax	3–4 m	6 m	Anual

Estadios II–III tratados con PQT

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año ≥ 5
HC y EF	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual

AFP, β HCG, LDH	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual
TAC ab d-pelvis	2-3 m	3-4 m	4 m	6 m	Anual
Rx tórax	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual

TGNS (post-quimioterapia o linfadenectomía RP)

	Años 1-2	Año 3-4	Año 5	Año $\geq$ 6
HC y EF	2-3 m	4 m	6 m	Anual
AFP, β HCG, LDH	2-3 m	4 m	6 m	Anual
TAC ab d-pelvis	6 m	12 m	12 m	Anual
Rx tórax	2-3 m	4 m	6 m	Anual

PLANES DE QUIMIOTERAPIA

EP: ETOPÓSIDO-CISPLATINO

Etopósido 100 mg/m² IV D1 al D5 Cisplatino 20 mg/m² IV D1 al D5 Cada 21 días

PEB: CISPLATINO-ETOPÓSIDO-BLEOMICINA

Etopósido 100 mg/m² IV D1 al D5 Cisplatino 20 mg/m² IV D1 al D5 Bleomicina 30 U D1, D8 y D15
Cada 21 días

VIP: VINBLASTINA-IFOSFAMIDA-CISPLATINO

Vinblastina 0,11 mg/kg IV D1 y D2

Ifosfamida 1200 mg/m² IV D1 al D5 Cisplatino 20 mg/m² IV D1 al D5 Cada 21 días

TIP: PALCITAXEL-IFOSFAMIDA-CISPLATINO

Paclitaxel 250 mg/m² IV D1

Ifosfamida 1500 mg/m² IV D2 al D5 (+ Mesna) Cisplatino 25 mg/m² IV D2 al D5
Cada 21 días

El cáncer de vejiga representa la lesión maligna más frecuente del sistema urinario. A nivel mundial, representa el 9° cáncer en incidencia con 573.278 nuevos casos en 2020 y el 13° en mortalidad con 212.536 muertes en 2020. En Uruguay, es el tercer cáncer genitourinario en frecuencia, luego del cáncer de próstata y riñón; afecta principalmente al sexo masculino y se asocia al consumo de tabaco. Según datos del Registro Nacional de Cáncer, en el período 2013–2017 la tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 17,4 por 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad fue de 6,63 por 100.000 habitantes en hombres. En mujeres, el cáncer de vejiga no se encuentra dentro de los diez cánceres más frecuentes, con una tasa de incidencia de 5,8 por 100.000 habitantes y de mortalidad de 1,27 por 100.000 habitantes.

Dentro de las lesiones malignas de la vejiga, debemos diferenciar entre el carcinoma superficial de vejiga (invasión hasta lámina propia) y el carcinoma músculo invasor, entidades con distinto comportamiento biológico, pronóstico y tratamiento. El tipo histológico predominante en los países industrializados es el carcinoma urotelial de vejiga, donde representa aproximadamente el 90% de los carcinomas de vejiga.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Diagnóstico

- Anamnesis y examen físico.
- Cistoscopia con biopsia de zona sospechosa, a cada lado de orificios ureterales, de línea media posterior, del domo, de la uretra prostática.
- Urografía de excreción
- TAC de abdomen y pelvis.
- Examen de orina completa con PAP.
- Urocultivo con antibiograma.
- Rx Tx (F y P).
- Centellograma óseo: si sintomatología osteoarticular, hipercalcemia, o Fosfatasa alcalina elevada.
- Hematología y Bioquímica según el caso

Estadificación

La estadificación del cáncer de vejiga se basa en la 8ª edición del Cancer Staging Manual de la AJCC. (cancerstaging.org).

Una de las distinciones de mayor jerarquía es entre tumores superficiales (E 0, I) e invasivos (II,III y IV). Entre otras, existen claras diferencias en la sobrevida a 5 años: estadio 0-I 80 %, estadio II 70 %, estadio III 35-50% y estadio IV 10-20 %.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA SUPERFICIAL

El manejo del carcinoma superficial de vejiga debe estar guiado por el Urólogo en conjunto con otros especialistas que pueden participar en la decisión y ejecución del tratamiento. Las particularidades de cada situación exceden los objetivos de este capítulo por lo que solo nos referiremos a generalidades.

La RTU es la base del tratamiento de los tumores superficiales y debe valorarse en su indicación el tamaño, número, presencia de CIS, grado histológico, variedad papilar o sólido de estas lesiones. En el estadio Ta único, de bajo grado, sin áreas de Cis en los alrededores, una RTU sola consigue la resección total de 70 % de las lesiones, con 90 % de sobrevida a 5 años. Presentan recaídas en el 20 % de los casos y solo 4% con progresión a carcinoma invasor por lo que no se plantean tratamientos post-RTU.

En los casos de Ta de alto grado histológico, Ta múltiples, lesiones endoscópicamente irresecables, Tis, estadio I (tienen recaídas de 30-80 % con RTU sola) y los pacientes tratados con RTU que presentan: 3 o más recurrencias, una recurrencia antes del año de la RTU, pueden beneficiarse de un tratamiento intravesical.

Los pacientes que presenten un tumor T1 en la evaluación a los 3 meses después de un curso de 6 semanas de BCG intravesical y los pacientes con Tis persistente después de un segundo curso de 6 semanas de BCG, tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad muscular invasiva y deben ser considerados para cistectomía.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA MUSCULO-INVASOR

OPCIONES DE TRATAMIENTO LOCAL

CISTECTOMIA RADICAL

La cistectomía radical es el tratamiento estándar del cáncer de vejiga músculo invasor (T2-T4a NOM0 y superficial de alto riesgo) con el cual se comparan otras opciones de tratamiento. Implica la resección de la vejiga, órganos adyacentes (en el hombre: próstata, vesículas seminales y en la mujer: útero, cérvix, ovarios, pared anterior de vagina) y ganglios linfáticos regionales, asociado a una derivación urinaria

La linfadenectomía pélvica bilateral incluye al menos: ganglios ilíacos comunes, externos e internos y obturadores, recomendándose la remoción de más de 10 ganglios, lo cual ha demostrado tener un impacto en la sobrevida (Cancer 2008; 112(11):2401-8)

Estudios retrospectivos muestran que la linfadenectomía pélvica extendida a los ganglios para aórticos bajos mejora la estadificación y se asocia a mejores resultados en sobrevida libre de enfermedad (Dhar N. J Urol 2008;179:873-8)

El tipo de derivación urinaria (incontinente o continente con neo vejiga ortotópica o heterotópica)

dependerá de la preferencia del paciente y cirujano, así como de la extensión de la enfermedad. El pronóstico se correlaciona con el estadio luego de la cirugía. La sobrevida a 5 años con enfermedad confinada a la vejiga (pTis–T2pN0) alcanza 75–85%, con enfermedad pT3a/b o pT4a sin ganglios regionales comprometidos (pN0) alcanza 45–55% y con ganglios linfáticos regionales comprometidos (pN1–N3) es de 25–35%.

Aunque la cistectomía radical pueda ser no curativa, el control local es bueno con tasas de recidivas locales del 6–9%.

MANEJO CONSERVADOR DE LA VEJIGA

Las estrategias de tratamiento conservador de la vejiga buscan reducir morbilidad perioperatoria de la cistectomía radical y el impacto en la calidad de vida asociado a la derivación urinaria.

Son una opción para pacientes seleccionados con: tumor único, sin ganglios regionales comprometidos o metástasis a distancia, tumor pequeño (ej. < menor a 5 cm), RTU previa, sin Cis asociado y sin la presencia de hidronefrosis.

También constituyen una opción de tratamiento en pacientes añosos o con comorbilidades en quienes no se plantea una cirugía radical o en pacientes que la rechazan

La equivalencia de resultados con la cistectomía radical nunca ha sido evaluada en estudios clínicos randomizados.

Las opciones de manejo conservador de la vejiga son:

- Cistectomía parcial
- RTU
- RT exclusiva
- RTU seguida de RT–QT.

Requieren seguimiento con cistoscopia y citología urinaria +/-biopsias c/3–6 meses por 2 años y luego con mayor intervalo.

Cistectomía parcial:

Es una opción de tratamiento conservador en pacientes altamente seleccionados (aproximadamente 5% de los pacientes diagnosticados). De la adherencia a los criterios de selección dependerán los resultados:

Puede plantearse en pacientes con tumor único, con invasión focal de la muscular propia, localizado en pared anterior o domo vesical que permite un margen de 2 cm entorno de la lesión (que no afecte la continencia o capacidad vesical). Está contraindicado en pacientes con tumores en el trigono o cuello vesical, con carcinoma in situ asociado, compromiso de la uretra prostática o antecedente personal de un tumor vesical o localizado en el tracto urinario superior

La cistectomía parcial no evita los riesgos de la cirugía, pero permite mantener la función sexual y urinaria. Puede ser precedida de la linfadenectomía pélvica extendida. La sobrevida a largo plazo con conservación de la vejiga en pacientes seleccionados alcanza el 70% (Urology 2009; 74:858–864; Urology 2002; 72:613–16; JUrol 2006; 175: 2058–2062; JUrol 2004; 172: 878–881)

RTU

Son candidatos los pacientes con tumor único, invasión focal de la muscular propia, localizado en el trigono o pared posterior de la vejiga, sin carcinoma in situ asociado, ni compromiso de la uretra prostática y sin evidencia de carcinoma residual en RTU de control (T0). Los estudios muestran que hasta el 70% de los pacientes alcanzan sobrevidas a largo plazo con conservación de la vejiga y sobrevida cáncer específica similar a la cistectomía radical (J Clin Oncol 2001; 19:89–93, Urology 2007; 70:473–476; J Urol 2010; 184: 475–480). Es también una opción de tratamiento paliativo en paciente añosos y frágiles que no tolerarían otros procedimientos.

RT exclusiva

Sus resultados son inferiores a la de la cistectomía radical, con sobrevida a 5 años del 20–40%.

Produce paliación de síntomas locales con tasas de control local del 50% (Semin Urol Oncol 1996;14: 86–95 ;Radiother Oncol 1995;36: 183–188 ; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 247–254;Br J Urol 1988 ;62(4):343–6)

Es una opción en pacientes añosos o con comorbilidades que no tolerarían una cirugía radical o tratamiento de RTQT

RTU→ Radio quimioterapia

Es una opción de manejo conservador potencialmente curativa en pacientes con carcinoma transicional invasivo con mejores resultados en pacientes con: tumor único, <a 2 cm, sin carcinoma in situ asociado, estadios T2–T3N0M0, RTU previa con enfermedad R0 y R1, buen PS, sin hidronefrosis y una buena función renal.

En estos pacientes los resultados en sobrevida son comparables a la cistectomía radical, si bien nunca comparados en estudios clínicos randomizados. Esta estrategia permite la conservación de la vejiga en aproximadamente 40% de los pacientes.

Podría ser una opción en pacientes inoperables o que no cumplen con los criterios anteriores, sabiendo que los resultados para estos pacientes no serían equiparables a los de la cistectomía radical

Es necesario controlar endoscópicamente si el paciente alcanza respuesta completa con el tratamiento de inducción también realizar el seguimiento de los pacientes que finalizan el tratamiento para poder realizar la cistectomía de salvataje potencialmente curativa (de no alcanzar una respuesta completa o presentar recidiva local invasiva) .

El algoritmo recomendado es el siguiente:

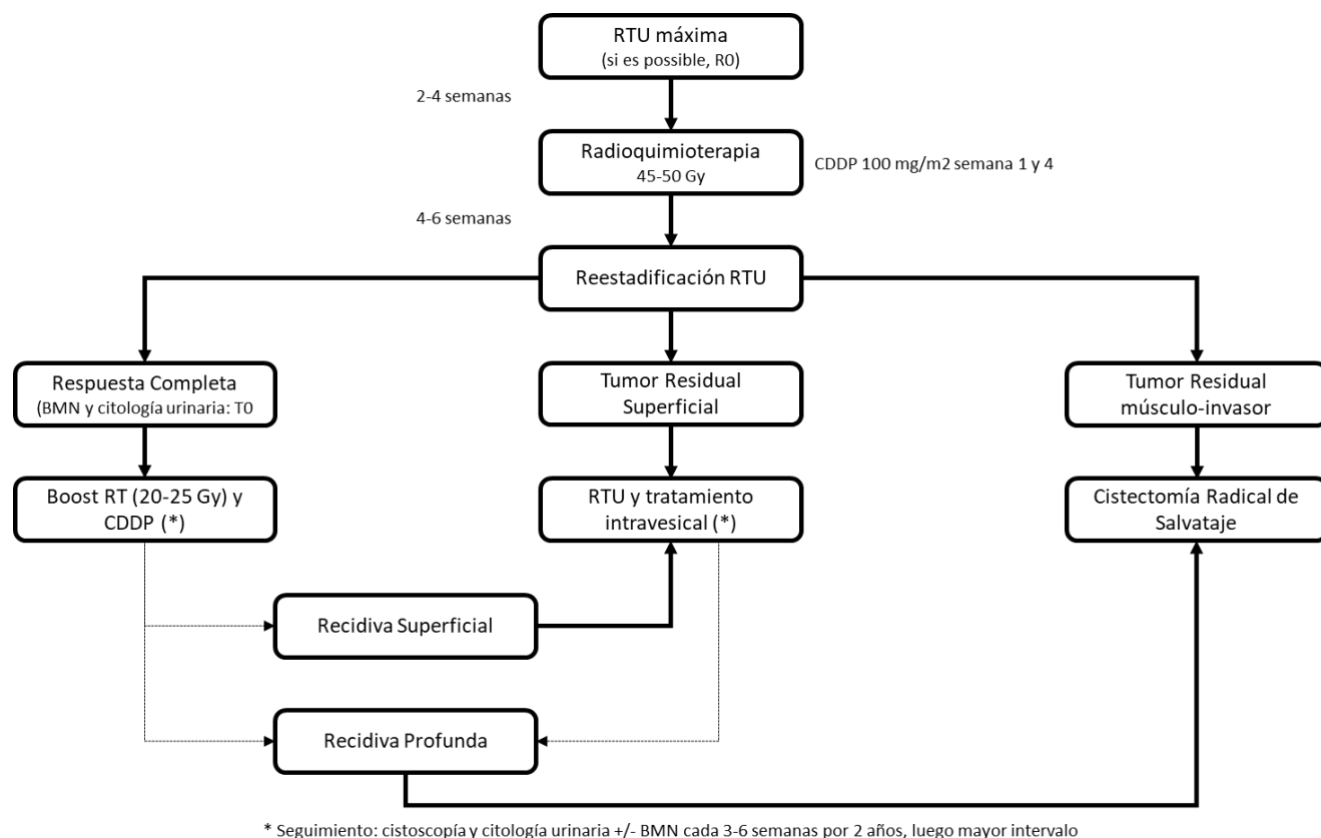


Figura adaptada. Extraída de *Surg Oncol* 2012; 21(1) e17.22

Con el tratamiento trimodal son frecuentes las cistitis y enteritis radicas agudas, transitorias y de manejo sintomático, con resolución 2–3 semanas luego de finalizado. Las complicaciones pelvianas tardías no son frecuentes (urinarias y gastrointestinales grado 3 hasta 9%). Existe poca información disponible acerca de la conservación de la función sexual con reportes de que puede ser mantenida en aproximadamente 50% de los pacientes de sexo masculino.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Luego de la cistectomía radical, el beneficio del tratamiento adyuvante con quimioterapia o inmunoterapia fue evaluado en estudios clínicos.

Existe evidencia conflictiva respecto al beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de vejiga tratados con cistectomía radical y que presentan elementos patológicos de alto riesgo (p.ej. pT3–4 y/o pN+).

Estudios pequeños, conflictivos, con regímenes subóptimos, y/o en los que el reclutamiento fue cerrado prematuramente determinan que no exista una evidencia definitiva a favor o en contra del uso de quimioterapia adyuvante. El metaanálisis más reciente, si bien positivo, concluye que no se cuenta con evidencia suficiente en la que basar las decisiones terapéuticas respecto al uso de esta estrategia (Vale Claire L. *Cochrane Library* issue 7, 2012).

Puede considerarse como una opción de tratamiento en pacientes con elementos patológicos de riesgo (pT3–4 y/o especialmente pN+) que no hayan recibido quimioterapia neoadyuvante.

De emplearse, 3–4 series de CMV, MVAC, GC o GC–Paclitaxel son opciones posibles.

El rol de nivolumab en el escenario adyuvante fue evaluado en el estudio fase III, multicéntrico,

doble ciego, aleatorizado y controlado CheckMate 274 (N Engl J Med 2021;384:2102–14). Los resultados publicados corresponden al primer análisis interino con una mediana de seguimiento de 20 meses. Se randomizaron en una proporción 1:1, 709 pacientes con carcinoma urotelial músculo invasivo sometidos a cirugía radical con elementos patológicos de alto riesgo (pT3–pT4a o pN+ no elegibles a recibir cisplatino adyuvante o ypT2–ypT4a o ypN+ que recibieron cisplatino neoadyuvante) a recibir nivolumab 240 mg por vía intravenosa o placebo cada 2 semanas por 1 año. Los objetivos primarios del estudio fueron la evaluación de la sobrevida libre de enfermedad en la población ITT y en la población con expresión de PDL-1 $\geq 1\%$. La mediana de sobrevida libre de enfermedad en la población ITT fue de 20,8 meses con nivolumab y de 10,8 meses con placebo (HR 0.70, IC 98.22% 0.55–0.90; $p < 0.001$). Para la población con expresión de PDL-1 $\geq 1\%$ la sobrevida libre de enfermedad a los 6 y 12 meses fue de 74.5% y 67.2% para el grupo de nivolumab mientras que para el grupo placebo fue de 55.7% y 45.9% respectivamente (HR 0.55, IC 98.72% 0.35–0.85; $p < 0.001$). Del análisis de subgrupo pre-planificado, se observa que los pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante en base a platinos, aquellos con expresión de PDL-1 $< 1\%$ y con ganglios negativos no obtuvieron un beneficio estadísticamente significativo en SLE.

Al momento de la publicación del análisis interino, los resultados de sobrevida global, objetivo secundario del estudio, se encontraban inmaduros. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento $\geq$ grado 3 ocurrieron en el 17,9% del grupo de nivolumab y el 7,2% del grupo de placebo.

Aguardamos la publicación de los datos con un mayor seguimiento para definir adecuadamente el rol de nivolumab en la adyuvancia.

Idealmente los pacientes deberían enrolarse en estudios clínicos que evalúen el beneficio y seguridad de los tratamientos adyuvantes.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN TUMORES UROTELIALES DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR

El rol de la quimioterapia adyuvante en tumores uroteliales de pelvis renal y/o uréteres fue evaluado en el estudio POUT (Lancet 2020; 395: 1268–77), fase III, randomizado, abierto. En el mismo, 261 pacientes portadores de tumores del tracto urinario superior que recibieron nefro-ureterectomía, estadificados como pT2–T4 cualquier pN M0 o cualquier pT N1–3 M0, fueron randomizados a vigilancia o poliquimioterapia en base a gemcitabine + platinos (cisplatino o carboplatino) por 4 ciclos. El objetivo primario fue evaluar la SLE. Los objetivos secundarios fueron sobrevida libre de metástasis, SG, toxicidad y calidad de vida. Al momento del análisis interino, con un seguimiento de 30.3 meses, la SLE a 3 años fue de 71% para el grupo de PQT y 46% para el grupo de vigilancia (HR 0,45, 95% IC 0,30–0,68; $p=0,0001$). La sobrevida libre de metástasis a 3 años para el grupo de PQT fue de 71% y para el grupo de vigilancia fue de 53% (HR 0,48, 95% IC 0,31–0,74; $p=0,0007$). Existió un detrimento en la calidad de vida de los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante durante la quimioterapia, recuperándose a los 6 meses de la randomización. El perfil de toxicidad fue el ya conocido para las drogas evaluadas. Demostrado el beneficio estadísticamente significativo en SLE, objetivo primario del estudio, por recomendación del comité de revisión independiente, se decidió cerrar el estudio con un número menor de pacientes reclutados que el previsto. En el congreso ASCO genitourinario de 2021 se presentaron a modo de abstract los resultados finales (Journal of Clinical Oncology 39, no. 6_suppl 455–456), que confirmaron el beneficio en SLE (SLE a 3 años: 71% vs 50%; HR 0.51, IC 95% 0.35–0.76; $p=0.0006$) y sobrevida libre de metástasis (SL de metástasis a 3 años: 72% vs 53%; HR 0.52, IC 95% 0.36–

0.77; $p=0.0006$). Sin embargo, no se demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG. Esto se podría deber al menor número de pacientes reclutados que el previsto inicialmente.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante en base a CMV o MVAC puede plantearse en pacientes con carcinoma de células transicionales resecable, T2–T3N0, M0 y con PS < 2. El nivel de evidencia acerca del beneficio de esta estrategia en pacientes con tumores T4a es menor dado el bajo número de pacientes con estas características incluidos en los estudios.

No se recomienda en pacientes con enfermedad irresecable de inicio, T4b, cN (+) y con PS $\geq$ 2. Dos estudios con importante número de pacientes incluidos en cada uno y un metaanálisis demostraron la utilidad en término de sobrevida de planes de poliquimioterapia como M–VAC y CMV utilizados previo a la cistectomía o a la RT. NEJ Med 2003; 349:859; J Clin Oncol 2011; 29:2171; Lancet 1999; 354:533; European Urology 48 (2005) 202)

En cuanto al régimen, si bien sabemos que deben usarse regímenes combinados a base de platinos (cisplatino), los diferentes regímenes no han sido comparados en ensayos aleatorizados, y no se ha establecido el régimen neoadyuvante ideal. El beneficio en sobrevida es modesto (5% a 5 años). La toxicidad de estos esquemas es aceptable y no hay un aumento de las complicaciones postoperatorias.

No debe plantearse quimioterapia neoadyuvante en las variedades histológicas adenocarcinoma y epidermoide.

En un ensayo clínico con preservación de la vejiga con RT externa y QT, dos ciclos de QT tipo CMV previos a la RT no mejoran el control local, porcentaje de metástasis y sobrevida general con respecto a la RT externa y CDDP concurrente.

ENFERMEDAD LOCORREGIONALMENTE AVANZADA IRRESECABLE O METASTÁSICA

Aproximadamente un 25% de los pacientes con cáncer invasor se presentan con enfermedad metastásica o la desarrollan en la evolución.

La poliquimioterapia basada en platinos es el tratamiento estándar de primera línea para pacientes con carcinoma urotelial avanzado. Sin embargo, entre 20% y 50% de los pacientes con carcinoma urotelial avanzado no son candidatos a tratamiento con cisplatino debido a alteraciones de la función renal, su performance estatus o la presencia de otras comorbilidades (pérdida auditiva, neuropatía, insuficiencia cardíaca). Los tratamientos alternativos de quimioterapia en primera línea, tales como los planes con carboplatino, son aceptados como tratamientos válidos en aquellos pacientes no candidatos a recibir cisplatino. Sin embargo, su beneficio es algo inferior al del cisplatino y no exento de toxicidades. Para aquellos pacientes que no son candidatos a recibir tratamientos de quimioterapia basados en platinos, la inmunoterapia ofrece una alternativa terapéutica.

Por lo mencionado previamente, podemos clasificar a los pacientes portadores de carcinomas uroteliales avanzados candidatos a recibir tratamiento sistémico en dos grupos: pacientes elegibles y no elegibles a recibir tratamiento de poliquimioterapia en base a sales de platino.

Los criterios de no elegibilidad empleados en los estudios clínicos son los siguientes:

- a) ECOG PS $\geq$ 2 o Karnofsky Performance Status < 70%.

- b) Clearance de creatinina < 60 mL/min.
- c) Pérdida auditiva (medida por audiometría) grado ≥ 2 .
- d) Neuropatía periférica grado ≥ 2 .
- e) Insuficiencia cardíaca clase funcional ≥ 3 de la New York Heart Association.

Para considerar un paciente no elegible, debe cumplir al menos con uno de los criterios mencionados.

PACIENTES ELEGIBLES A PLATINOS

Si bien las tasas de respuesta a la quimioterapia de primera línea son moderadamente altas, la sobrevida mediana en pacientes que reciben tratamiento sistémico es del entorno de 15 meses (Patrick J. Loehrer, J Clin Onco 1992 10:1000-1073).

La presencia de metástasis viscerales y pobre performance status son predictores de una corta sobrevida (Dean F. Bajorin, J Clin Oncol 1999 17: 3173-3181).

Actualmente sólo puede curarse una fracción pequeña de pacientes con cáncer de la vejiga en estadio IV. El potencial curativo se limita a pacientes con enfermedad en etapa IV con compromiso de órganos pelvianos mediante extensión directa o metástasis de poco volumen a los ganglios linfáticos regionales. En estos pacientes la combinación de tratamiento local +/- sistémico puede conducir a sobrevidas prolongadas.

M-VAC el esquema clásico de quimioterapia en enfermedad avanzada y debido a su toxicidad, suele reservarse para pacientes seleccionados con buen performance status.

La combinación Cisplatino-Gemcitabine ha demostrado en un estudio randomizado beneficios equivalentes que M-VAC en términos de tasa de respuesta, SLP y sobrevida global, pero con una mejor tolerancia y calidad de vida por lo que resulta el plan de elección en el momento actual (von der Maase H, J Clin Oncol. 2000;18(17):3068).

Si bien en el estudio original se utilizó Gemcitabine los días 1, 8 y 15; evidencia de estudios retrospectivos demostraron igual eficacia y mejor tolerancia cuando la misma fue usada en los días 1 y 8 (Als AB, Acta Oncol. 2008;47(1):110)

El uso de dosis densas de M-VAC, proporciona una mejora en la tasa de respuesta y un marginal efecto en la sobrevida con una mayor toxicidad, observándose este efecto en un seguimiento a largo plazo (CN. Sternberg, European Journal of Cancer 42(2006) 50-54).

Un estudio randomizado reciente mostró que el plan PGC (Paclitaxel, Gemcitabine, Cisplatino) provee similares resultados en SLP y SG que el plan GC, asociándose a una tasa de respuestas superior (56% vs. 44%) (Bellmunt J. J Clin Oncol 2012; 30:1107). Dada la ausencia de beneficio en SLP/SG y la mayor tasa de neutropenia febril, el plan PGC es una opción que puede considerarse en pacientes con buen PS y en quienes se desee maximizar las chances de respuesta.

En caso de existir contraindicaciones para el uso del cisplatino puede emplearse el carboplatino. Esta recomendación surge de estudios con menor nivel de evidencia que los utilizados para recomendar Cisplatino (Luigi Dogliotti european urology 52 (2007) 134-141).

PACIENTES NO ELEGIBLES A PLATINOS

El estudio fase 2 IMvigor 210 con 2 cohortes, con 1 solo brazo, incluyó, en la cohorte 1, 119 pacientes con carcinoma urotelial avanzado y metastásico previamente no tratados que eran inelegibles para recibir cisplatino. Los pacientes debían contar con al menos 1 de los siguientes criterios: ECOG PS ≥ 2 ; pérdida auditiva grado ≥ 2 y/o neuropatía periférica; o alteración de la función renal. Fueron asignados a recibir Atezolizumab IV 1200 mg cada 3 semanas. El end point primario fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) según criterios RECIST 1.1. Con un seguimiento de 17.2 meses la TRO en esta cohorte fue de 23%, con una tasa de respuesta completa de 9%. Las respuestas ocurrieron en todos los grupos de expresión de PDL-1, con una mediana de duración de la respuesta que no fue alcanzada.

En cuanto a los end points secundarios, la mediana de SLP fue de 2.7 meses en todos los pacientes. La mediana de SG fue de 15.9 meses en toda la cohorte, siendo las tasas de SG a 12 meses de 57%, la cual es favorable en comparación con data histórica de regímenes de QT no basados en cisplatino. Con respecto a la seguridad, 66% tuvieron un EA de cualquier grado relacionado con el tratamiento (más frecuentes: fatiga, diarrea y prurito).

Los EA grado 3-4 ocurrieron en un 16%, siendo la fatiga, aumento de las enzimas ALT y AST los más frecuentes. (Balar AV, Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):67-76)

El tratamiento con pembrolizumab monodroga fue evaluado en el estudio fase 2, de brazo único, KEYNOTE-052 (J Clin Oncol. 2020 Aug 10; 38(23):2658-2666 y Lancet Oncol 2017; 18: 1483-92). En el mismo, 370 pacientes con carcinoma urotelial avanzado no elegibles para tratamiento con cisplatino fueron tratados con pembrolizumab 200 mg iv cada 3 semanas por un máximo de 2 años. De las características de la población enrolada destaca una mediana de edad de 74 años, 42% de los pacientes tenía un PS 2, 85% enfermedad visceral y 49% alteración de la función renal. El objetivo primario del estudio fue evaluar la tasa de respuestas objetivas, mientras que los objetivos secundarios fueron la duración de la respuesta, la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y seguridad.

Con un seguimiento mínimo de 2 años, la tasa de respuestas objetivas fue de 28.7% (IC 95% 24.1-33.5%) para toda la población. La mediana de duración de respuesta fue de 30.1 meses. La mediana de sobrevida global fue de 11.3 meses (IC 95% 9.7-13.1) y la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 2.2 meses (IC 95% 2.1-3.4). Los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 10\%$ fueron los que obtuvieron mayor beneficio.

El tratamiento fue bien tolerando y el perfil de seguridad fue consistente con el conocido para el pembrolizumab.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Recientemente se publicaron los resultados del estudio JAVELIN Bladder 100 (N Engl J Med 2020;383:1218-30), fase III, abierto y randomizado. Se enrolaron 700 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado irresecable o metastásico, que experimentaron una respuesta objetiva (completa o parcial) o enfermedad estable después de 4 a 6 ciclos de gemcitabine más platino. Se asignaron aleatoriamente a recibir avelumab 10 mg/kg iv cada 2 semanas + el mejor tratamiento de soporte (MTS) o MTS. El estudio incluyó un 51% de pacientes con tumores PD-L1 positivos. Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 19 meses, la adición de avelumab al MTS mejoró la SG en la

población ITT (SGm 21 meses vs 14 meses; HR 0,69, IC 95% 0,56 a 0,86; $p < 0.001$) y en aquellos con tumores PD-L1 positivos (SGm no alcanzada vs 17 meses; HR 0,56, IC 95% 0,40–0,79; $p < 0.001$). Avelumab también mejoró la SLP con respecto al MTS en ambos subgrupos (SLPm en población ITT 3,7 vs 2,0 meses; HR 0,62, IC 95% 0,52–0,75 / SLPm en población PDL1+ 5,7 vs 2,1 meses; HR 0,56, IC 95% 0,43–0,73). Los efectos adversos grado ≥ 3 fueron más frecuentes en el grupo de avelumab (47% vs 25%) destacándose la anemia, ITU, hematuria, fatiga y lumbalgia.

Dado que el avelumab de mantenimiento demostró un beneficio clínico y estadísticamente significativo en sobrevida global y sobrevida libre de progresión en la población ITT a expensas de la población PDL-1 +, creemos que es una alternativa a considerar en pacientes con carcinoma urotelial avanzado que no progresan a la primer línea de tratamiento con platinos y son elegibles para recibir inmunoterapia.

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Hasta el año 2015 no había una segunda línea estándar de tratamiento, pudiendo emplearse planes con taxanos o Vinflunina.

El estudio Keynote-045, fase III, randomizó 542 pacientes con carcinoma urotelial avanzado que progresaron a una o dos líneas de quimioterapia, una al menos basada en platinos y otra en taxanos o vinflunina, con ECOG PS 0–2, a recibir pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas por 24 meses o hasta intolerancia o progresión) o quimioterapia en base a una monodroga (paclitaxel, docetaxel o vinflunina). Se incluyeron los pacientes independientemente del nivel expresión de PD-L1. Los objetivos primarios fueron la SG y la SLP y los objetivos secundarios la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y la seguridad. Hubo un aumento estadísticamente significativo en la sobrevida global a favor del pembrolizumab (mediana de 10.3 versus 7.4 meses, HR 0.70, 95% CI 0.57–0.86 $p = 0.00015$). Las tasas de SG a 12 meses fueron de 44.4% versus 36.1% y a 18 meses de 36.1% versus 20.5% para pembrolizumab versus MQT. Con un seguimiento de 5 años (*JCO 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 4532–4532*), las tasas de SG a los 60 meses fueron del 14,9% para pembrolizumab y 8,7% para la quimioterapia. El beneficio se mantuvo independientemente de la edad, ECOG PS, terapia previa, metástasis hepáticas, hemoglobina inicial, tiempo desde la última quimioterapia, histología, factores de riesgo y elección de quimioterapia. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la SLP (mediana de 2.1 versus 3.3 meses, HR 0.96, 95% CI 0.79–1.16). Las tasas de SLP estimadas a 24 meses fueron de 12.4% versus 3.0% para pembrolizumab versus MQT. La tasa de respuesta fue mayor con pembrolizumab que con MQT, 21.1% y 11.0% respectivamente. En cuanto a la toxicidad de los tratamientos, con un mayor seguimiento los efectos adversos serios (grado 3, 4 y 5) fueron menores con pembrolizumab (16,5% versus 50,2%). Un 5.6% de los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento con pembrolizumab versus un 11% de los pacientes en el grupo de la MQT. Los efectos adversos más frecuentes observados con pembrolizumab fueron fatiga, náuseas y prurito.

En conclusión, para pacientes con carcinoma urotelial avanzado que progresaron a 1 o 2 líneas de quimioterapia, Pembrolizumab en 2o línea continúa presentando un aumento estadísticamente significativo de la SVG, de aproximadamente 3 meses vs MQT (con taxanos o vinflunina) y se asocia con una mayor tasa de respuestas objetivas y una menor tasa de efectos adversos relacionados al tratamiento. Por lo explicado previamente, Planteamos que Pembrolizumab 200 mg c/ 21 días es una

nueva opción de tratamiento de segunda línea en cáncer de vejiga metastásico.

LÍNEAS DE TRATAMIENTO POSTERIORES

– Enfortumab vedotin

Enfortumab vedotin, anticuerpo monoclonal completamente humanizado unido a un agente inhibidor de los microtúbulos, demostró beneficio clínico y estadísticamente significativo en un estudio fase III, aleatorizado, abierto, (N Engl J Med. 2021; 384 (12): 1125) que incluyó 608 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado irresecable o metastásico tratados previamente con quimioterapia en base a platinos y un inhibidor de PD-1 o PD-L1. Los pacientes fueron randomizados en una proporción 1:1 a recibir enfortumab vedotin 1.25 mg/kg D1, D8 y D15 cada 28 días o la quimioterapia de elección del investigador (docetaxel, paclitaxel o vinflunina). El objetivo primario fue la SG. Los objetivos secundarios fueron la SLP y la TRO. Con una mediana de seguimiento de 11.1 meses, el tratamiento con enfortumab vedotin demostró beneficio estadísticamente significativo en SG (SGm 12.88 vs 8.97 meses; HR 0.70; IC 95% 0.56 – 0.89; p = 0,001). También se observó beneficio estadísticamente significativo en SLP a favor del brazo que recibió enfortumab vedotin (SLPm 5.55 vs 3.71 meses; HR 0.62; IC del 95% 0.51 – 0.75; p <0,001). La TRO fue mayor para el grupo que recibió enfortumab (41% vs. 18%). La incidencia de eventos adversos grado ≥ 3 fue similar en ambos grupos de tratamiento (51,4% vs 49,8%). Los EA grado ≥ 3 más frecuentes en el grupo de enfortumab vedotin fueron erupción cutánea (7,4%), fatiga (6,4%), neutropenia (4,7%), diarrea (3,4%) y neuropatía periférica (3,0%).

Enfortumab vedotin demostró brindar beneficio clínico y estadísticamente significativo en pacientes portadores de carcinoma urotelial avanzado que progresaron a quimioterapia basada en platinos e inmunoterapia. Por lo tanto, consideramos que debe ser tenido en cuenta en la secuencia de tratamiento de estos pacientes.

– Sacituzumab govitecán

Sacituzumab govitecán, fármaco conjugado que actúa sobre TROP-2, demostró actividad antitumoral en pacientes portadores de carcinoma urotelial avanzado en un estudio abierto, fase II, de cohorte múltiple (*J Clin Oncol.* 2021;39(22):2474). Se incluyeron 113 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado irresecable o metastásico previamente tratados con quimioterapia en base a platinos e inmunoterapia. Los pacientes enrolados recibieron sacituzumab govitecán 10 mg/kg iv D1 y D8 cada 21 días hasta progresión lesional o intolerancia. Con una mediana de seguimiento de 9.1 meses, la TRO fue de 27% con una mediana de duración de la respuesta de 7.2 meses. La mediana de SLP fue de 5.4 meses y la mediana de SG fue de 10.9 meses. Los efectos adversos grado ≥ 3 más frecuentes fueron neutropenia (35%), leucopenia (18%), anemia (14%), diarrea (10%) y neutropenia febril (10%).

Al momento de la publicación de estas pautas, no hay estudios que evalúen la eficacia de sacituzumab govitecán versus enfortumab vedotin, quimioterapia u otro tratamiento, en pacientes portadores de carcinoma urotelial avanzado, luego de progresión a quimioterapia en base a platinos e inmunoterapia. Consideramos que es necesario la realización de estudios fase III, adecuadamente

diseñados, para definir correctamente el papel de este fármaco en la secuencia de tratamiento.

– Erdafitinib

Erdafitinib, inhibidor tirosin–quinasa de FGFR, demostró actividad antitumoral en un estudio abierto, no randomizado, fase II (N Engl J Med 2019;381:338–48). Se incluyeron 99 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado irresecable o metastásico, con la presencia de mutaciones en el gen FGFR3 o fusiones en FGFR2/FGFR3, que habían progresado al menos a una línea de tratamiento previo con quimioterapia (se incluyeron pacientes con progresión a tratamiento con inmunoterapia). Con una mediana de seguimiento de 11 meses, la TRO, objetivo primario del estudio, fue de 40%. La mediana de SLP fue de 5.5 meses y la mediana de SG fue de 13.8 meses. Los eventos adversos grado ≥ 3 más frecuentes fueron hiponatremia, estomatitis y astenia.

Al momento de la publicación de estas pautas, no hay estudios que evalúen la eficacia de erdafitinib versus quimioterapia, inmunoterapia o enfortumab vedotin en pacientes portadores de carcinoma urotelial avanzado en segunda o subsiguientes líneas de tratamiento.

Consideramos que es necesario la realización de estudios fase III, adecuadamente diseñados, para definir correctamente el papel de este fármaco en la secuencia de tratamiento.

INTRODUCCION

El carcinoma de pene (CP) es una neoplasia poco frecuente que se origina en el epitelio de la porción interna del prepucio y glande.

Comparte una anatomía patológica y una evolución natural similar con el carcinoma epidermoide de bucofaringe, del tracto genital femenino (cuello uterino, vagina y vulva) y el carcinoma epidermoide de ano.

La sobrevida global a 5 años es del 50% supeditado al compromiso ganglionar: 85% a 5 años para aquellos sin compromiso ganglionar y entre 29–40% con compromiso del mismo. (DeVita, et al. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9Th edition, pag 1273)

EPIDEMIOLOGIA

Constituye el 0,4–0,6% de las neoplasias malignas en Europa y EEUU, mientras que en países subdesarrollados de África, Asia y América Latina representa del 10 al 20% de todos los tumores malignos en los hombres.

En nuestro país según datos de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer entre el periodo 2007–2011 se reportaron 160 casos (T.A: 1,47) y 51 muertes (T.A: 0.47). Se presenta entre los 50–70 años con una edad media al diagnóstico de 60 años. (DeVita, et al. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9Th edition, pag 1273)

FACTORES DE RIESGO

El cáncer de pene comparte factores de riesgo con el cáncer de cuello uterino como se detallan a continuación. La importancia de conocerlos radica en que es una patología evitable.

- Infección por HPV: La presencia de virus del papiloma humano (HPV) puede ser identificado en el 30 a 50 % de todos los carcinomas de pene. (Munoz N. Vaccine 2006 Aug;24(Suppl3):S3/1–10). Los serotipos más frecuentemente involucrados son el 16 y 18 (60 y 13% respectivamente). La infección por HPV se ha asociado con una ventaja en la supervivencia en pacientes con CP (Lont AP. Int J Cancer 2006; 119:1078).
- Infección por HIV: La incidencia de CP es aproximadamente ocho veces mayor en los hombres infectados por el VIH en comparación a los no infectados. No se considera una enfermedad marcadora de etapa SIDA. Se relaciona sobre todo por la concurrencia del VIH con el HPV secundario a los estilos de vida. (Engels EA. AIDS 2006; 20:1645).
- Tabaquismo: La exposición al tabaco se asocia con un mayor riesgo de CP de forma dosis dependiente. El riesgo en fumadores es 2,8 a 4,5 en comparación con los no fumadores. (DeVita, et al. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9Th edition)
- Fotoquimioterapia con UVA (PUVA) – Los pacientes tratados con PUVA tienen un riesgo aumentado de 60 veces en comparación con la población general. (Van Howe RS. EurAcadDermatolVenereol 2006 Oct; 20 (9):1046–54).
- Afecciones inflamatorias crónicas (Balanitis, fimosis balanopostitis): La presencia de fimosis se asocia con un riesgo 7 a 10 veces mayor de cáncer de pene. (J Natl Cancer Inst

1993; 85:19).

- Otros: Los antecedentes sexuales (múltiples parejas, inicio precoz de relaciones sexuales) se asocian con un riesgo aumentado de cáncer de pene. (DeVita, et al. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9Th edition, pag 1274).

ANATOMIA PATOLOGICA.

Un 95% se caracterizan por ser carcinomas escamosos encontrando variantes histológicas: clásico, basaloide, verrugoso (bajo potencial de malignidad), sarcomatoide y adenoescamoso estos dos últimos con alto potencial de malignidad y peor pronóstico.

Los carcinomas escamosos de pene se clasifican utilizando la clasificación Broders, es así que los tumores de bajo grado (grados I y II), se limitan al prepucio y glande (80% de los cánceres de pene) y aquellos que implican el cuerpo del pene son catalogadas como de alto grado (grado III).

El resto de las lesiones (5%) abarcan otros tipos histológicos: carcinomas basocelulares, melanomas, linfomas, sarcoma o metástasis de otros tumores primarios.

La evidencia disponible sugiere que la mayoría de los cánceres de pene surgen de novo. Se reporta que un 8% proceden de lesiones premalignas las cuales comprenden: Leucoplasia, Balanitis xerótica obliterante, papulosis Bowenoides, en tanto que la enfermedad de Bowen y la eritroplasia de Queyrat son catalogados como carcinoma in situ. (Pizzocaro G, et al, European Association of Urology 2010; DeVita, et al. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9Th edition, 1275)

El informe histológico debe incluir: (Hakenberg OW, et al. EurUrol. 2015 Jun;67(6):e1111; Minhas S. BJU Int. 2005 Nov;96(7):1040–3).

- Variante Histológica
- Grado de diferenciación (TNM en lesiones T1)
- Invasión perineural o vascular. (TNM en lesiones T1)
- Márgenes (se considera suficiente 5mm)

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN:

El diagnóstico se basa en la clínica (anamnesis y examen físico), imagenología, y confirmación anatomopatológica. Un diagnóstico histológico exacto y la estadificación del tumor primario y los ganglios regionales son necesarios para tomar decisiones terapéuticas.

Diagnostico positivo y extensión lesional:

Presentación Clínica:

Habitualmente lesiones localmente avanzadas.

Se presenta como una lesión de crecimiento progresivo, solida, papilar exofítica o ulcerada acompañado de dolor, sangrado y secreción fétida. El 75% se origina de la mucosa del glande, 15% mucosa del prepucio y 5% del surco coronal. Puede presentarse con ganglios inguinales palpables (principal sitio de diseminación) y síntomas constitucionales como fatiga y adelgazamiento. (DeVita, et al. Cancer Principales and Practice of Oncology. 9Th edition, pag 1275)

La exploración física de un paciente con cáncer de pene incluye:

- Diámetro de la lesión o lesiones sospechosas.

- Localización de la lesión primaria.
- Número de lesiones.
- Morfología de la lesión: papilar, nodular, ulcerosa o plana.
- Color y límites de la lesión.
- Relación de la lesión con otras estructuras: submucosa, túnica albugínea, uretra, cuerpo esponjoso y cavernoso.
- Longitud del pene.

Toma gran importancia la valoración ganglionar, dado que el compromiso ganglionar metastásico es el factor pronóstico más relevante.

Valoración del tumor primario:

- Cuidadoso examen clínico.
- Biopsia. Debe informar: tipo histológico, invasión perineural o linfovascular, grado histológico.
- RNM (cuando no se puede determinar mediante examen clínico). (Petrulia G, et al. RadiolMed. 2008;113(4):517, Oliver Kayes, et al. EuroUrol. 2007; (51) 1313–1319). Es de alta precisión en la estadificación local del cáncer de pene, puede ayudar a una mejor caracterización de la extensión local del tumor, influyendo en la decisión de tratamiento de preservación del órgano. La RNM con inyección de prostaglandina E presenta su ventaja en la identificación de la invasión cuerpo cavernoso o esponjoso. Al momento de la pauta, esta técnica no se encuentra disponible en nuestro medio. (Radiol Med 2008; 113:517)

Valoración ganglionar:

Los ganglios inguinales son el primer sitio de diseminación metastásica en el cáncer de pene, seguido de los ganglios pélvicos. Se requiere una cuidadosa valoración ganglionar ya que el manejo de los ganglios regionales es decisivo para la supervivencia a largo plazo.

El examen clínico es poco sensible ya que al debut un 50% de los pacientes se presentan con ganglios inguinales palpables (Saisorn I. BJU Int. 2006 Jun; 97(6):1225), pero sólo la mitad tendrán un compromiso metastásico. A su vez, los pacientes con ganglios clínicamente negativos en un 25% de los casos se presentan con enfermedad micrometastásica. (DeVita, et al. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9Th edition p1275).

Pacientes con ganglios clínicamente positivos:

- **Punción aspiración aguja fina (PAAF) guiada por ecografía inguinal:** Procedimiento con un alto rendimiento diagnóstico (S y E 90%).(Saisorn I. BJU Int. 2006 Jun;97(6):1225). Si se confirma el compromiso metastásico se procede al vaciamiento ganglionar.
- **Tomografía pelvis:** S 95% y E 82% para la detección de ganglios metastásicos (utiliza criterios de tamaño estándar, necrosis central o bordes irregulares).(R. Kochhar, et al. EurRadiol (2010) 20: 36–47).
- **PET– TC:** Puede considerarse para completar la estadificación ganglionar (inguinal y pélvica) en pacientes con compromiso ganglionar inguinal con una S 91% y E 100%, VPP

100%, VPN 94% en valoración ganglionar pélvica. No tiene utilidad en los pacientes sin compromiso ganglionar clínico. (Sadeghi R, et al. ClinNucl Med. 2012 May; 37(5):436–41, Graafland NM, et al. Eur Urol. 2009 Aug; 56(2):339–45). de todas formas se necesitan más estudios prospectivos dado el escaso número de pacientes y la heterogeneidad de los estudios. (Sadeghi R. Clin Nucl Med. 2012 May;37(5):436–41)

Pacientes con ganglios clínicamente negativos:

Los estudios de imágenes (TC, RNM y PET–TC) tienen baja S y E para la detección de la enfermedad micrometastásica. No se recomiendan de forma rutinaria. Pueden considerarse en pacientes obesos o en aquellos que han presentado procedimientos inguinales anteriores para completar la valoración clínica (Hakenberg OW, et al. Eur Urol. 2015 Jun; 67(6):e111, Sadeghi R. Clin Nucl Med. 2012 May;37(5):436–41).

Ecografía inguinal con eventual PAAF: S 39% y E 100%. Dado que se trata de un procedimiento sencillo, a pesar de la baja sensibilidad, debe ser considerado inicialmente. (Kroon BK. BJU Int. 2005 Mar;95(4):517–21)

Linfadenectomía inguinal:

La linfadenectomía inguinal temprana en pacientes cN0 da una supervivencia superior vs la linfadenectomía terapéutica cuando se ha producido la recidiva ganglionar regional. (Leijte JA1, EurUrol. 2008 Jul; 54(1):161–8).

Linfadenectomía inguinal radical: La linfadenectomía inguinal radical (LIR) permite la valoración completa de las cadenas ganglionares inguinales con buenos resultados terapéuticos. Pero no está exenta de complicaciones. Se han descrito en series más de un 60% de complicaciones menores (edema de miembro inferior, seroma, necrosis mínima) y hasta un 30% de complicaciones mayores (edema que impide la deambulación, necrosis de colgajo, rehospitalización, trombosis venosa). (Bevan–Thomas R.J

Urol. 2002 Apr;167(4):1638–42.) No hay forma de predecir cual es el territorio inguinal potencialmente comprometido razón por la que se recomienda el vaciamiento ganglionar bilateral.

Linfadenectomía Inguinal modificada:Fue propuesta para disminuir la morbilidad de la LIR en pacientes con compromiso ganglionar clínico. Consiste en una incisión de piel más pequeña que limita el campo de disección. Se deberá contar con patólogo en sala de operaciones, de presentar enfermedad ganglionar metastásica se procede a

la LIR. Complicaciones: linfocèle, edema leve. (Coblentz TR, J Urol. 2002;168(4 Pt 1):1386., Marconnet L. J Urol. 2010 Jun;183(6):2227–32.).

Biopsia dinámica de ganglio centinela:

Consiste en inyección intradérmica de tecnecio 99, con la identificación intraoperatoria con la ayuda de colorante azul.

Puede considerarse en centros con experiencia debido al riesgo de falsos negativos (se recomienda un mínimo de 20 procedimientos año).(Jensen JB, et al. BJU I.nt. 2009 May; 103(9): 1199–203, Graafland NM, et al. Eur Urol. 2010 Nov; 58(5):742–7, Sadeghi R , et al. J Urol. 2012;187(1):25, Heyns CF, et al. Urology. 2010 Aug; 76(2 Suppl 1):S43–57)

Enfoque de estadificación ganglionar basado en factores de riesgo asociados al tumor en pacientes cN0.

Dada la morbilidad asociada con la disección de los ganglios linfáticos inguinales, la recomendación actual es adaptar el enfoque en los factores de riesgo asociados al tumor. Esto permite seleccionar los pacientes con alto riesgo de afectación ganglionar que serán quienes se beneficiarán de la estadificación quirúrgica.

	<i>Sistema de EAU</i>	<i>Sistema de ICUD:NOMOGRAMA</i>
Bajo Riesgo	• pTis, pTa, y pT1a (G1) • Riesgo N+ < 17%	• pTis, PTA, PT1, sin invasión linfovascular (LVI) • nomograma probabilidad de < del 10 %
Riesgo inter- medio	• pT1(G2) • Riesgo N+ 9 y 44%	• T1 de grado 2, grado 1 pT2, sin LVI • nomograma probabilidad de 10 a 50 %
Riesgo Alto.	• >=pT1b • Riesgo N+ de 68- 73%	• pT2 a 4, grado 2 a 3, o LVI • nomograma probabilidad de > 50 %

La Asociación Europea de Urología (EAU) y la International Consultation Urologic Diseases (ICUD), han elaborado una guía de recomendación basada en los grupos de riesgo. Sin embargo la precisión de estos modelos no se ha establecido y no hay consenso sobre el modelo preferido (Hakenberg OW, et al. EurUrol. 2015 Jun;67(6):e111, VincenzoFicarra.World, et al. J Urol (2009) 27:155-160).

Los grupos de riesgo de basan en estimaciones reportadas de incidencia de pN+

RIESGO BAJO <i>pTis, Ta, T1a (grado1)sin IVL</i>	<i>Vigilancia</i> <i>Las complicaciones de la valoración ganglionar superan los beneficios diagnósticos y terapéuticos</i>
RISGO INTERMEDIO <i>pT1a (grado2)</i>	<i>BGC (en centro con experiencia) LI o LIM</i> <i>Vigilancia razonable en pacientes seleccionados</i>
RISGO ALTO <i>>= pT1b IVL</i>	<i>LI o LIM</i> <i>BGC (en centro con experiencia)</i>

¿Linfadenectomía unilateral o bilateral?

El pene drena bilateralmente en un 12%. No es posible predecir la lateralidad en función de la ubicación del tumor primario. En presencia de ganglios metastásicos la incidencia de compromiso

contralateral es de 30%. Paciente de alto riesgo debe realizarse la LI bilateral. Se sugiere realizar una LIM, la cual se extiende de ser positiva (Heyns CF, et al. Urology. 2010 Aug;76(2 Suppl 1):S43–57)

Linfadenectomía Pélvica:

El compromiso de ganglios pélvicos es de muy mal pronóstico (SV 5 años 0–17%). El 20–30% de pacientes con Ganglios Inguinales positivos también tienen compromiso ganglionar pélvico. Se recomienda linfadenectomía pélvica en presencia de 2 o más ganglios inguinales metastásicos. Puede hacerse en el mismo acto si se cuenta con patólogo en sala o en un segundo acto operatorio (Lughezzani G, et al. J Urol. 2014 Apr;191(4): 977–82).

Estadificación a distancia:

La enfermedad metastásica al debut de la enfermedad es rara (4%) (Ornellas AA. J Surg Oncol. 2008;97(6):487.). No se recomienda la realización de Rx de tórax y TC de Tx, abdomen de rutina.

Se recomienda valoración imagenológica:

- Pacientes componente ganglionar voluminoso o con compromiso pélvico.
- Síntomas clínicos de compromiso a distancia (Repercusión general, Dolor, Hepatomegalia).

ESTADIFICACION

El cáncer de pene se estatifica clínicamente a través de TNM 7ma ed. 2010 (www.cancerstaging.net).

Tumor primario (T)

TX	No se puede evaluar el tumor primario. T0 No hay prueba de tumor primario.		
Tis	Carcinoma in situ.		
Ta	Carcinoma verrugoso no invasivo.		
T1a	El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial sin invasión vascular linfática y no es pobremente diferenciado (es decir, grado 3–4).		
T1b	El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial con invasión vascular linfática o es pobremente diferenciado.		
T2	El tumor invade el cuerpo esponjoso o cavernoso.	T3	El tumor invade la uretra.
T4	El tumor invade otras estructuras adyacentes.		

Ganglios linfáticos regionales (N)

Definición del estadio clínico

- cNX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- cN0 No hay ganglios linfáticos inguinales palpables o visiblemente agrandados.
- cN1 Ganglio linfático inguinal unilateral móvil palpable.
- cN2 Ganglios linfáticos inguinales palpables, móviles, múltiples o bilaterales.
- cN3 Masa nodular inguinal fija palpable o linfadenopatía pélvica unilateral o bilateral.

Definición del estadio patológico

- pNX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales. pN0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales. pN1 Metástasis en un solo ganglio linfático inguinal.
- pN2 Metástasis en ganglios linfáticos inguinales múltiples o bilaterales.
- pN3 Extensión extranodular de metástasis en ganglio linfático o ganglio(s) linfático(s) pélvico(s) unilateral(es) o bilateral(es).

Metástasis a distancia (M)

- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Hay metástasis a distancia.

Estadio anatómico/Grupos pronósticos

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
	T3	N0	M0

IIIa	T1-3	N1	M0
IIIb	T1-3	N2	M0
IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

TRATAMIENTO:

Nos centraremos en el cáncer de pene locorregionalmente avanzado y diseminado, destacando la importancia de valoración junto a un equipo multidisciplinario integrado por urólogo, oncólogo radioterapeuta, oncólogo médico, anatomopatólogo, dermatólogo y psicólogo dado el impacto emocional y social de esta patología.

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PENE LOCALIZADO

Se enumeraran las generalidades en cuanto al tratamiento local siendo este principalmente dirigido por Urólogo.

El objetivo del tratamiento es preservar la mayor cantidad de la anatomía del pene sin comprometer los objetivos del tratamiento oncológico con el fin de preservar la longitud del pene y la función sexual.

La evidencia de las distintas modalidades de tratamiento localizado es escasa para realizar recomendaciones ya que no existe un estudio que compare una técnica sobre otra y los estudios disponibles son reportes de casos de series pequeñas.

La elección del tratamiento depende del tamaño del tumor, su localización, la experiencia del urólogo y el riesgo de recurrencia.(Leijte JA. EurUrol 2008; 54:161-8). Solsona E. Urology 2010; 76:S36.

Lesiones con bajo riesgo: Tis, Ta, T1a: Candidatos a preservación peneana.

Tis:

- Tratamiento tópico con 5-fluorouracilo o crema de imiquimod al 5 %. Los informes de resultados a largo plazo son limitados. La evidencia surge de reportes institucionales (estudios retrospectivos). Requiere seguimiento con dermatoscopia y biopsias de zonas sospechosas.
- Tratamiento con láser de CO2 o NdYAG (neod ymium-dopedyttriumaluminiumgarnet). óxido de itrio y aluminio. Logra un buen resultado cosmético y funcional comparado con la cirugía. La evidencia surge de estudios retrospectivos con escaso número de pacientes, donde sugieren 18% de recidiva local. (Alnajjar HM. EurUrol 2012; 62:923).
-

Ta/T1a:

- Poca experiencia.
 - Estos hombres son tratados con escisión limitada (la preferida).
- Se requiere de márgenes adecuados para lo cual es ideal contar con patólogo en sala. (Minhas S. BJU Int. 2005 Nov; 96(7):1040–3).
- 5mm Grado I y II.
- 10mm Grado III.
- Escisión local con Circuncisión. Glandectomía
- Cirugía micrográfica de Mohs (surge de un trabajo con 33 pacientes).

Radioterapia: La radioterapia externa es una alternativa a la cirugía conservadora para T1–T2 y (< 4cm) en pacientes que no aceptan la cirugía o inoperables con una tasa de control local de hasta 80% en 5 años. (Solsona E. Urology 2010; 76:S36./Crook J. world J Urol 2009; 27:189). La braquiterapia puede ser considerada cuando: tumor <4cm, limitado a glándula y no se extiende del surco balanoprepucial. En nuestro país no está disponible actualmente esta técnica.

Requiere dosis altas (>60Gy) y circuncisión. (Solsona E. Urology 2010; 76:S36. / Crook J. World J Urol 2009; 27:189).

Lesiones con alto riesgo: >= T1b, T2–T4 o Cualquier T Grado 3

La elección de la estrategia depende de la extensión de la enfermedad y la ubicación, así como el potencial estético y los resultados funcionales.(Solsona E. Urology 2010; 76:S36)

Penectomía Parcial:

- Procedimiento de elección.
- En general permite la micción de pie
- Tumores invasivos con compromiso del glándula y surco coronal.

Penectomía Total

- Tumores invasivos que comprometen glándula y cuerpo de pene.
 - Ureterostomía perineal.
 - Las lesiones que comprometen escroto requieren resección testicular.
- Excepciones:
 - Escisión limitada (lesiones distales, bajo grado)
 - Radioterapia (niegan la cirugía)
 - La complicación más común es la estenosis del meato (4 a 9 %).
 - La mayor parte de las series informan tasas de recurrencia local ≤10%, sin impacto en SV.
 - Mayoría de las recurrencias a los 2–3 años

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCORREGIONALMENTE AVANZADA

Dado que es un tumor poco frecuente, hay pocos estudios clínicos y estos son con un bajo número de pacientes. No hay ensayos clínicos controlados fase III y además existe traslación de evidencia de otras patologías con similares características anatomopatológicas y etiopatogénicas (ej: cáncer de vulva).

Las Sales de Platino, en especial el Cisplatino, son la base de los esquemas de quimioterapia que se utilizan en esta patología.

Quimioterapia neoadyuvante

El papel de la quimioterapia neoadyuvante es reducir el volumen del tumor y el estadio con el fin de intentar una resección quirúrgica completa, la única estrategia de curación que se conoce hasta el momento.

El plan TIP (Paclitaxel, Ifosfamida, Cisplatino) en la estrategia neoadyuvante, fue evaluado en un estudio fase II de 30 pacientes con enfermedad localmente avanzada. Se observó una tasa de respuesta del 50% y una tasa de respuestas patológicas completas del orden del 3%. Fue eficaz en términos de tiempo a la progresión y

sobrevida global (8,1 meses y 17,1 meses respectivamente). La cirugía posterior fue posible en el 73% sin presentar un aumento de las complicaciones.

La extensión de la enfermedad residual postoperatoria fue estadísticamente significativamente asociado con aumento de las tasas de recurrencia y muerte, lo que sugiere que los resultados podrían ser utilizados para identificar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia. (Lance C Pagliaro, J Clin Oncol. 2010; 28(24):3851)

TIP:

**Paclitaxel 175 mg /m² D1 Ifosfamida 1200 mg/m² en D1–3 Cisplatino 25 mg/m² D1–3
cada 3– 4 semanas por 4 ciclos**

Dado que este trabajo fase II constituye la evidencia más sólida para tratar a los pacientes con cáncer de Pene con enfermedad locorregionalmente avanzada, recomendamos a este plan como el estándar en este escenario.

Otro régimen que fue evaluado es el Cisplatino–Bleomicina–Metrotexate.

Esta recomendación surge de un estudio retrospectivo, unicéntrico donde se reclutaron 20 pacientes desde 1972– 2005, siendo este publicado en 2007 (Joost A.P. Leijte, European Urology 52 (2007) 488–494)

Si bien en este trabajo se incluyeron otros planes terapéuticos, la mayoría de los pacientes recibieron el plan mencionado.

La supervivencia global a 5 años fue del 32%. Se encontró además una diferencia significativa (P= 0,012) en supervivencia global entre los respondedores y los no respondedores (los no respondedores murieron todos antes de los 9 meses mientras que los respondedores 56% seguía vivo a los 5 años de seguimiento)

Es fundamental destacar la alta toxicidad del plan, con 3 muertes tóxicas asociadas al tratamiento.

**Bleomicina 15mg iv D 2–5 Cisplatino 20 mg/m² iv D 2–5 Metrotexate 200 mg/m² iv D1
Cada 21 días por un máximo de 4 ciclos.**

Si bien existe otro régimen evaluado en base a Docetaxel, Cisplatino y 5 – Fluorouracilo (TPF), los mismos autores desaconsejan este plan dado que presentó una alta toxicidad y los datos de supervivencia fueron decepcionantes (Rosa S Djajadiningrat, Clinical Genitourinary Cancer February 2015 44–49).

Quimioterapia Adyuvante

Hay poca evidencia sobre el papel de la terapia adyuvante. La mayoría de las guías recomiendan extrapolar los esquemas de neoadyuvancia a este escenario. Se necesitan estudios randomizados con gran numero de pacientes para realizar una recomendación.

Radioterapia Adyuvante

La radioterapia sobre las regiones inguinales puede ser útil en el cáncer de pene, pero no se ha evaluado rigurosamente. Dado que el cáncer de vulva comparte un similar drenaje linfático con etiopatogenia e histología similares, se extrapola evidencia de esta patología al cáncer de pene. (Charles Kunos, Obstet Gynecol. 2009;114(3):537)

Las metástasis ganglionar inguinal, extensión extra nodal y compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos son parámetros predictivos independientes de SVG cáncer especifica en pacientes a pesar de la cirugía con radioterapia postoperatoria. (Graafland NM, J Urol 2010 Oct;184(4):1347–53.)

Tratamiento Sistémico Paliativo

Las recomendaciones de tratamiento, en este estadio de la enfermedad, surgen de estudios pequeños con bajo numero de pacientes.

Si bien el nivel de evidencia es bajo, hay consenso en el beneficio del uso de tratamientos sintéticos paliativos. Pasaremos a enumerar a continuación los mismos.

El primer esquema utilizado fue el Cisplatino – 5 Fluorouracilo.

Esta recomendación surge de un pequeño trabajo publicado a principios de los 90´ con un N de 8 pacientes y donde se observó respuesta en 2 pacientes (The Journal of Urology Vol. 147, 630–632, march 1992).

Cisplatino 100 mg/m² D1

5– Fluorouracilo 1000 mg/m² D1–5 y D 21–28

Es un esquema útil en este escenario, pero teniendo en cuenta el nivel de evidencia mencionado.

El esquema de Cisplatino– Metrotexate – Bleomicina fue estudiado en un ensayo Fase II, prospectivo y multicéntrico donde fueron elegidos 40 pacientes para dicho régimen (Gabriel P Haas, J Urol 161: 1823, 1999).

Se observó una alta toxicidad, con 5 muertes relacionadas con el tratamiento y 6 pacientes presentaron toxicidad grado 4.

Se documentaron 5 respuestas completas y 8 respuestas parciales con una duración mediana de la respuesta de 16 semanas.

La mediana de supervivencia Global fue de 28 semanas.

Este esquema puede ser utilizado, teniendo en cuenta la altísima toxicidad.

Cisplatino 75 mg/m² iv D1 Metrotexate 25mg/m² iv D1 y D8 Bleomicina 10 U/m² iv D1 y D8

El más reciente esquema terapéutico publicado es en base a Cisplatino – Irinotecán, donde en un ensayo fase II, multicéntrico, prospectivo, en donde fue estudiada la efectividad de este plan (C Theodore, Annals of Oncology 19: 1304–1307, 2008).

Se analizaron 26 pacientes (21 de ellos en escenario metastásico) y se observó en los pacientes metastásicos una tasa de respuesta del 28 % con una aceptable toxicidad.

Cisplatino 80 mg/m² iv D1 Irinotecan 60 mg/m² iv D1 – D8 – D15 cada 28 días.

Creemos que esta combinación es una opción mas para el tratamiento de cáncer de Pene metastásico.

El esquema TIP (ver en neoadyuvancia) no fue evaluado en el escenario metastásico, pero dado lo solido de su diseño, los buenos resultados en neoadyuvancia y la dificultad para obtener evidencia en esta patología, creemos que puede ser una opción también a usar en pacientes metastásicos.

Segundas líneas de tratamiento.

Paclitaxel monodroga fue evaluado en un fase II multicéntrico con pacientes previamente tratados con Cisplatino, Radioterapia o Cirugía (Giuseppe Di Lorenzo, Eur Urol 60: 1280, 2011).

Veinticinco pacientes fueron reclutados y se observó una tasa de respuesta del 20% con un control de la enfermedad del orden del 36%. La toxicidad fue aceptable y la mediana de SVLP fue de 11 semanas con una SVG de 23 semanas, siendo para los pacientes respondedores aun mayor y del orden de las 32 semanas.

Paclitaxel 175 mg/m² iv cada 21 días.

Creemos este esquema es efectivo en segunda línea en pacientes con cáncer de Pene que progresaron a una primera línea en base a Platinos.

Si bien los inhibidores del EGFR (Cetuximab, Gefitinib, Erlotinib) fueron evaluados en estudios fase I (Bradley C. Carthon, BJU Int. 2014 June ; 113(6): 871–877.) . Creemos que aun no tenemos evidencia como para incluirlos como una recomendación en esta patología.

1. DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACION

Diagnóstico positivo.

Frente a una lesión sospechosa se debe realizar la biopsia quirúrgica excisional, con margen de 1–3 mm lo cual permite obtener el mayor espesor de Breslow de la lesión (el margen quirúrgico definitivo depende del espesor tumoral por lo que se recomienda la exéresis quirúrgica en dos tiempos). Esto permite optimizar la ampliación subsiguiente y el estudio del ganglio centinela si se requiere. Cuando se trata de lesiones muy grandes o en ciertas localizaciones de importancia anatómico o funcional como la cara, la biopsia incisional de espesor total tipo punch puede ser aceptable (guiada por dermatoscopia para estudiar la zona más sospechosa), única o mejor aún, múltiple.

Ante una lesión sospechosa debe evitarse la biopsia por afeitado, y no debe realizarse la resección quirúrgica con margen oncológico.

El melanoma mucoso y el melanoma ocular presentan características clínico–epidemiológicas y patológicas distintas, no estando incluidos en los ensayos clínicos que evalúan terapéuticas para melanomas cutáneos, por lo que no pueden extrapolarse las conductas terapéuticas.

1.2 Diagnóstico de extensión lesional

Anamnesis y examen físico

Estudio anátomo–patológico de la biopsia: además de confirmar el diagnóstico positivo permite determinar el espesor tumoral de Breslow que junto con la ulceración son las principales características pronósticas del tumor primario en pacientes con melanoma localizado (estadios I y II). El nivel de Clark tiene valor pronóstico en los pacientes con lesiones de espesor menor a 1 mm cuando el índice mitótico no puede ser evaluado. El índice mitótico tiene valor pronóstico independiente.

El resto de los estudios dependerá de la estadificación clínica (American Joint Committee on Cancer, AJC, 2017).

–Estadios I y II

RxTx (opcional)

Si no está indicada la biopsia del ganglio linfático centinela (BGC) no se recomiendan estudios adicionales, salvo los indicados para evaluar síntomas y signos específicos.

En caso de indicarse la BGC y ser positiva se recomiendan los mismos estudios que para los pacientes con estadio clínico III.

–Estadio III: compromiso ganglionar (clínico, imagenológico o por BGC positiva) o metástasis en tránsito.

Se debería realizar punción citológica, biopsia CORE o biopsia quirúrgica excisional confirmatoria del compromiso regional en los casos de sospecha clínica o imagenológica.

En dudas diagnósticas la ecografía de la región ganglionar implicada puede ser de ayuda, si bien no sustituye la BGC. Su mayor utilidad es para el seguimiento en pacientes con región ganglionar negativa, con la limitación de requerir un técnico entrenado en la técnica.

TAC Tórax y Abdomen y TAC de cuello o pelvis en caso de primario en cabeza y cuello o MMII respectivamente (+/- RNM, +/- PET CT).

Funcional y enzimograma hepático con LDH

–Estadio IV y recaídas

En caso de lesión única o lesiones dudosas: punción citológica o biopsia quirúrgica confirmatoria de enfermedad metastásica.

TAC de abdomen y pelvis

+/- RNM de cráneo

+/- Centellograma óseo y BMO en caso de síntomas o signos que lo justifiquen

Funcional y enzimograma hepático con LDH

PET/CT: Puede detectar lesiones subclínicas, caracterizar lesiones dudosas por otros estudios imagenológicos y permite evaluar áreas del cuerpo no estudiadas específicamente por la tomografía de tórax, abdomen, pelvis y cráneo.

No se recomienda para el diagnóstico inicial de metástasis ganglionares ya que tiene menor sensibilidad que la biopsia del ganglio centinela. Tampoco se recomienda para el estudio de los pacientes con enfermedad localizada (estadios I–IIB) por su baja sensibilidad para la detección de metástasis.

Se recomienda en pacientes con estadio IIC–III en caso de lesiones indeterminadas por TAC o en pacientes con enfermedad avanzada cuando la detección de enfermedad metastásica cambie la conducta quirúrgica (ej.: previo al vaciamiento ganglionar en recaídas locorregionales o a la resección de enfermedad metastásica limitada).

–Biopsia del ganglio centinela

El estado de los ganglios linfáticos regionales constituye el factor pronóstico más importante en lo que hace a la sobrevida melanoma–específica.

En pacientes sin evidencia clínica de compromiso ganglionar regional ni a distancia y con una probabilidad significativa de compromiso ganglionar subclínico debe realizarse la biopsia del ganglio centinela (BGC).

La misma está formalmente indicada cuando el espesor de Breslow es entre 1 y 4mm y debe realizarse en la misma oportunidad quirúrgica que la ampliación de márgenes ya que luego de la misma la validez de la BGC se desconoce.

No se dispone de datos concluyentes sobre el valor de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con melanomas de espesor menor a 1 mm o mayor a 4 mm.

Cuando el espesor de Breslow es entre 0,75 y 1 mm se toman en cuenta los factores que predicen una mayor probabilidad de compromiso ganglionar para decidir la conducta. (recomendación basada en opinión de expertos)

En función a esto se recomienda realizar la BGC cuando asocia:

- Ulceración
- Clark IV o V
- índice mitótico mayor a 1 por mm² (2 o más mitosis por mm²)
- invasión linfovascular

Cuando el Breslow es menor a 0,75 mm, es rara la presencia de factores de pronóstico adverso y además la probabilidad de una BGC positiva es muy baja (igual o menor al 5%). Por lo tanto, ante la rara eventualidad de un melanoma con Breslow menor a 0,75 mm con algún factor de pronóstico adverso se evaluará puntualmente la indicación de la BGC (J ClinOncol. 2013;31(35):4387-93)

También debe considerarse la realización de la BGC cuando:

- margen profundo positivo (por imposibilidad de analizar el Breslow)
- paciente joven.

Aproximadamente en el 30-40% de los pacientes que presentan melanomas localizados con espesor de Breslow superior a 4 mm la BGC resulta positiva. En este grupo de pacientes el resultado de la BGC constituye un importante factor pronóstico por lo que podría considerarse su realización, sobre todo teniendo en cuenta el valor de la estadificación ganglionar para la indicación de tratamiento adyuvante

Si el ganglio centinela es negativo por técnica de hematoxilina y eosina debe realizarse inmunohistoquímica (para descartar micro metástasis).

Inmunohistoquímica (Ohsie, et al. Journal of cutaneous pathology. 2008;35433-444)

Marcador	Sensibilidad Especificidad	-	Comentarios
S100	S: 97-100% 87%	E: 75-	Mayor S en escamocelular y desmoplásico
HMB-45	S: 69-93%		Menor S en lesiones metastásicas
MART-1 /Melan-A	S: 75-92% 100%	E: 95-	

1.3 ESTADIFICACION CLINICA Y PATOLOGICA:TNM según la American Joint Committe on Cancer, AJCC, 2017, 8va edición

Categoría T	Espesor de Breslow	Ulceración
Tx: no se pudo determinar el grosor del tumor primario	No corresponde	No corresponde
T0: primario desconocido.	No corresponde	No corresponde
Tis: melanoma in situ	No corresponde	No corresponde
T1 T1a T1b	≤1mm < 0,8mm < 0,8mm 0,8–1mm	Desconocido o no esp Sin ulceración Con ulceración Con ulceración
T2 T2a T2b	> 1 a 2mm > 1 a 2mm > 1 a 2mm	Desconocido o no esp Sin ulceración Con ulceración
T3 T3a T3b	> 2 a 4mm > 2 a 4mm > 2 a 4mm	Desconocido o no esp Sin ulceración Con ulceración
T4 T4a T4b	> 4mm >4mm >4mm	Desconocido o No esp Sin ulceración Con ulceración

Categoría N	Nro. de Ganglios involucrados	Presencia de metástasis en tránsito, satélite o microsatélites
Nx	Desconocido	Desconocido
N0	Si compromiso ganglionar	No
N1 N1a N1b N1c	1 Met ganglionar clínicamente silente. 1 Met ganglionar detectada clínicamente Sin ganglios comprometidos	No No Si
N2 N2a N2b N2c	2 o 3 met ganglionar clínicamente silente 2 o 3 con al menos 1 clínicamente detectada 1 met clínicamente oculta o clínicamente detectada	No No Si

N3		
N3a	4 o + met ganglionar clínicamente silente	No
N3b	4 o + met ganglionar con al menos 1 clínicamente detectada, o al menos 1 conglomerado ganglionar	No
N3c	2 o más met clínicamente ocultas o evidentes y/o cualquier número de conglomerados.	Si

Categoría M	Sitio anatómico	LDH
Mo	Sin metástasis a distancia	No corresponde
M1	Con metástasis a distancia	
M1a M1a (0) M1a (1) ----- M1b M1b (0) M1b (1) ----- M1c M1c (0) M1c (1) ----- M1d M1d (0) M1d (1)	Metástasis a distancia en piel, partes blandas y ganglios no regionales. ----- Metástasis a nivel pulmonar con o sin Met nombradas en M1a ----- Metástasis en otros sitios que no sean SNC, con o sin los sitios nombrados en a y en b ----- Metástasis en SNC con o sin sitios a, b, c -----	No elevado Elevado ----- No elevado Elevado ----- No elevado Elevado ----- No elevado Elevado

T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB

T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a, N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c o N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T3b/T4a	Cualquier N $\geq$ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3/b/c	M0	IIID
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

1.4 Mutaciones en melanoma

Se han identificado asociaciones entre los diferentes tipos de presentaciones de melanoma, la exposición solar y la presencia de diferentes mutaciones genéticas las cuales tienen importancia tanto pronósticas como terapéuticas.



La técnica de estudio avalada internacionalmente para la determinación de mutaciones de BRAF es el PCR, para el c-KIT tanto el PCR como el FISH son válidas

RAS	Sin asociación con exposición solar ni con localización 28% con Melanoma nodular, 23% melanoma lentigo maligno y 14% para el melanoma extensivo superficial.

BRAF	Tienden a presentarse en pacientes más jóvenes y en melanomas extensivo superficial Predomina en tronco y piel foto expuesta de forma intermitente. Las lesiones con mutación BRAF son más pigmentadas.
C-KIT	Se encuentran en MM de zonas acrales, mucosas o piel con daño solar acumulativo. En los tipos de melanoma con mutación KIT es infrecuente hallar una mutación BRAF. Su incidencia aumenta con la edad.
MEK	Mutaciones raras en MM, tanto MEK 1-2

2. TRATAMIENTO DEL MELANOMA ESTADIO I-III

2.1 Exéresis quirúrgica de la lesión primaria con márgenes apropiados

Luego de la biopsia exéresis y en función del espesor de Breslow, está indicada la ampliación de márgenes. En caso de indicarse la BGC, la misma debe realizarse en el mismo acto quirúrgico de la ampliación de los márgenes.

Márgenes quirúrgicos recomendados

- a) Tumor in situ: 5-10 mm (márgenes mayores a 5 mm para melanomas in situ extensos con límites poco definidos)
- b) Tumor invasivo:
 - a) espesor < 1 mm: 1 cm
 - b) espesor 1-2 mm: 1-2 cm de margen (puede ser aceptable 1 cm de margen en zonas anatómica o funcionalmente difíciles)
 - c) espesor >2mm: 2cm
- a) Si no es posible establecer el verdadero espesor (ya sea por ulceración franca, margen profundo positivo o signos de regresión): 2 cm de margen

Es importante tener en cuenta que los márgenes son medidas tomadas clínicamente durante el acto quirúrgico, y deben ser aclarados en la descripción operatoria por el cirujano actuante. No son márgenes histológicos informados por el patólogo.

No debe sacrificarse el margen de resección en función de la reconstrucción.

El margen profundo debe incluir tejido subcutáneo hasta la fascia subyacente, pero sin incluir la misma (esto no genera un beneficio oncológico).

2.2 Tratamiento quirúrgico regional. Linfadenectomía de la región ganglionar comprometida

Nunca se indica en melanoma el vaciamiento ganglionar profiláctico.

El vaciamiento ganglionar terapéutico está formalmente indicado en los pacientes con compromiso

clínico de los ganglios linfáticos regionales (estadio III clínico) o imagenológico previa confirmación anatomopatológica.

En pacientes con BGC positiva, completar la linfadenectomía mediante vaciamiento ganglionar regional es un tema que actualmente está en revisión.

Se publicaron dos estudios prospectivos randomizados que analizan la sobrevida melanoma específica en pacientes con BGC positiva con o sin vaciamiento (MSLT-II y DeCOG-SLT), con la intención de evitar la morbilidad quirúrgica que la linfadenectomía implica.

El MSLT-II, es un estudio randomizado, fase 3, multicéntrico, en donde se buscaba evaluar la utilidad del vaciamiento ganglionar en pacientes con melanoma y ganglio centinela positivo (N Engl J Med 2017;376:2211-22).

Los pacientes (n = 1939) con GC positivo fueron randomizados a 2 brazos: 1) vaciamiento ganglionar inmediato y 2) observación y seguimiento ecográfico frecuente, realizando el vaciamiento ganglionar ante la detección de compromiso ganglionar.*

Cabe destacar que cerca de un 70% en cada brazo presentaba un compromiso del ganglio centinela menor a 1mm y un único ganglio comprometido.

El objetivo primario del estudio fue la sobrevida específica por melanoma, y como objetivos secundarios incluía SVG, SVLE, SV libre de metástasis en ganglios linfáticos regionales, SV libre de metástasis a distancia y la extensión del compromiso ganglionar.

Tras una mediana de seguimiento de 43 meses, no hubo diferencia en la SV específica por melanoma entre ambos brazos ($86 \pm 1.3\%$ and $86 \pm 1.2\%$, respectivamente; $p = 0.42$). La SVLE fue levemente mayor en el grupo que se realizó vaciamiento ganglionar inmediato comparado con el grupo de observación ($68 \pm 1.7\%$ and $63 \pm 1.7\%$, respectivamente; $p = 0.05$). Este beneficio corresponde a un aumento en la tasa del control local de la enfermedad ($92 \pm 1.0\%$ en el grupo de disección vs. $77 \pm 1.5\%$ en el grupo de observación; $p < 0.001$). No se observó diferencias entre ambos grupos en cuanto a la SV libre de metástasis a distancia (HR ajustados 1,10; 95% CI, 0,92-1,31; $P = 0,31$).

Los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de disección ganglionar comparado con el grupo de observación, observándose linfedema en un 24,1% de los pacientes versus 6,3%, respectivamente ($p < 0.001$).

Si bien la disección ganglionar inmediata en pacientes portadores de melanoma con ganglio centinela positivo, en este estudio, no ha demostrado beneficio en SV específica por melanoma; aporta información pronóstica y aumenta el control local de la enfermedad. La recurrencia regional en estos casos no implica la pérdida del control ganglionar regional.

*Los pacientes adjudicados al grupo de observación eran evaluados clínicamente cada 4 meses durante los primeros 2 años, cada 6 meses del tercer al quinto año y luego anualmente. El control ecográfico se realizó en cada control durante los primeros 5 años, y se consideraba como hallazgo anormal la presencia de una tasa entre longitud: profundidad menor a 2; centro hipoeoico; ausencia de vasos hiliares; nodularidad focal con aumento de la vascularización. En el brazo que se realizó vaciamiento ganglionar inmediato, el seguimiento fue clínico, con igual esquema al brazo de observación, pero sin control ecográfico

El DeCOG-SLT es un estudio randomizado, fase 3, multicéntrico, que pretendía demostrar la superioridad del vaciamiento ganglionar en pacientes con ganglio centinela positivo. Su objetivo primario era la SL de metástasis a distancia, siendo objetivos secundarios la SV libre de recurrencias y SVG. Cabe remarcar que este estudio presentó algunas limitaciones metodológicas. (Se cerró el reclutamiento con menor cantidad de pacientes de los previstos (a pesar de extenderlo en el tiempo a lo que se había planeado). Además, se habían estimado 192 eventos necesarios para la SV libre de metástasis a distancia, y solo obtuvieron 85 eventos lo cual baja la potencia del estudio de 80 a 50%.)

Se randomizaron 483 pacientes con BGC positiva en dos grupos: vaciamiento ganglionar vs observación. Ambos se sometieron al mismo seguimiento, que incluía ecografía de las regiones de drenaje linfático del sitio del primario. Un 90% de los pacientes tenían un único ganglio centinela positivo en la BGC, siendo dicho compromiso en aproximadamente un 60% de los pacientes menor a 1mm.

Con una mediana de seguimiento de 35 meses, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa en la SL de metástasis a distancia a 3 años (81,5 vs 79% HR 1,15 p=0,46), ni en SVG (81,7 vs 81,2% HR 0,9 p=0,87) o SV libre de recurrencias (66,8 vs 67,4% HR 0,95 p=0,75). En el análisis de subgrupo, tampoco se evidenció beneficio estadísticamente significativo para ninguno. (Lancet 2016;17,6, 757-767)

Conclusiones:

En base a estos resultados podría considerarse discutir con el paciente correctamente informado la posibilidad de no realizar el vaciamiento teniendo en cuenta las características del paciente, el número de ganglios centinelas comprometidos, así como la magnitud del compromiso, y otros factores de riesgo (ulceración, Breslow). ***Todo esto siempre y cuando*** pueda realizarse un seguimiento clínico y ecográfico estricto según el protocolo antes mencionado, con un ecografista entrenado en la técnica.

Más allá de que no se demostró beneficio en SV melanoma específica, recordemos el valor del vaciamiento en el control de las recurrencias locorregionales, además del rol en la determinación del pronóstico para el paciente. Esto último sobre todo en función de la evidencia reciente en tratamiento adyuvante, donde la estadificación ganglionar completa con vaciamiento es importante para determinar una conducta. (ver Tto sistémico adyuvante)

2.3 Tratamiento sistémico adyuvante

El tratamiento adyuvante ha sido evaluado fundamentalmente en los pacientes con melanoma estadio IIB/C y III debido al alto riesgo de recaída y muerte luego de la cirugía. (Mortalidad a 5 años del estadio IIB/C: 30-50% y 40-70% para el estadio III)

Varios estudios randomizados han investigado terapias adyuvantes con quimioterapia, inmunoestimulantes no específicos, (Bacilo Calmette Guérin y el Levamisol), vacunas e interferón gamma sin resultados favorables.

El IFN fue el primer agente en mostrar beneficio. Al igual que lo sucedido en melanoma metastásico, recientemente ha surgido evidencia a favor de los inhibidores del BRAF-MEK Dabrafenib y Trametinib y en el área de la inmunoterapia con Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab.

2.3.1 Interferón alfa

El interferón alfa fue la primera estrategia de tratamiento que en forma consistente demostró al

menos un beneficio en sobrevida libre de enfermedad, modesto en magnitud (~ 5–10%) aunque sin beneficio significativo en la sobrevida global en los ensayos clínicos, siendo este escaso en un metaanálisis. Este escaso beneficio sumado a la toxicidad asociada a muchos de los planes evaluados, hacen que el interferón alfa constituya más que nada una opción a la observación exclusiva.

Múltiples trabajos evaluaron durante décadas el rol del interferón alfa en pacientes con alto riesgo de recaída (estadios IIB – III) a dosis altas, intermedias, bajas y muy bajas mientras que en el estadio II solo han sido evaluadas las dosis bajas. Los resultados siempre se mostraron contradictorios, siendo visto en ocasiones un beneficio en sobrevida libre de progresión, con escaso beneficio en sobrevida global, evaluándose también varios esquemas de dosis.

En el 2017 se publicó un metaanálisis con datos individuales de pacientes que incluyó 11 ensayos randomizados que comparaban IFN α en adyuvancia en pacientes con melanoma vs no IFN α . Los objetivos primarios fueron SV libre de eventos (recurrencia o muerte sin recurrencia) y SVG. En cuanto a la SV libre de eventos, se evidenció un beneficio a favor del IFN α con un HR de 0,88 (IC 95% 0,83–0,94, $p < 0,0003$). A los 5 años se evidenció un beneficio absoluto en SV libre de eventos de 3,5% (34,3 vs 37,8%), siendo a los 10 años de 2,7% (28,5 vs 31,2%). Como dato importante, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la dosis de IFN α .

Con respecto al beneficio en SVG, el mismo fue estadísticamente significativo a favor del IFN, aunque de forma discreta, con un HR de 0,91 (IC 95% 0,85–0,98, $p = 0,01$). Esto implica un beneficio absoluto en SV a los 5 años de 3% (46,1 vs 49,1%) y a los 10 años de 2,8% (36,5 vs 39,1%). Tampoco se evidenció beneficio significativo en función del esquema de dosis.

En el análisis de subgrupo, el beneficio se mantenía en todos los grupos, con excepción del melanoma no ulcerado. En pacientes con tumores ulcerados se vio un beneficio estadísticamente significativo en SVG con adyuvancia con IFN vs control, con un HR de 0,79 (IC 0,66–0,94), lo que se traducía en un beneficio absoluto de 10,5% en SV a 10 años (28 vs 38,5%). Sin embargo, en pacientes con tumores no ulcerados no se encontró beneficio (HR 1,02 IC 0,87–1,2), con p de interacción de 0,04. (Ives et al.

Eu J Cancer 2017; 82:171–183)

Conclusiones de adyuvancia con IFN: en función de lo antes expuesto, la adyuvancia con IFN α constituye una opción, fundamentalmente en tumores Ulcerados, de no estar disponibles otros recursos.

a) IFN alfa a altas dosis

Esquema: 20 MUI/m² intravenoso durante 5 días a la semana por 4 semanas seguidos de 10 MUI/m², 3 veces x semana, durante 12 meses (1 año de tratamiento)

b) IFN alfa a dosis intermedias

Esquema: INF alfa2b 10MU s/c 5 x sem x 1 mes seguido de 5 MU s/c 3 x/sem x 2 años.

c) IFN alfa pegilado

Esquema: 6 ug/kg/sem s/c x 8 sem seguido de 3 ug/kg/sem x 5 años

d) IFN alfa a bajas dosis

Esquema: INF alfa2a 3 MU s/c 3 x sem x 2 años

2.3.2 Ipilimumab

En 2016 se publicó un análisis extendido con seguimiento a 5,3 años de un trabajo que evaluó el beneficio de ipilimumab en adyuvancia (N Engl J Med 2016; 375:1845–1855)

Se trata de un ensayo fase III doble ciego, multicéntrico, donde se reclutaron 951 pacientes con melanoma con compromiso ganglionar (EIII) > 1 mm. Se excluyeron pacientes con PS >1, metástasis en tránsito, antecedente de enfermedad autoinmune, infección descontrolada, Insuficiencia cardíaca CF III–IV, LDH elevada 2 veces sobre lo normal, uso de corticoides, tto sistémico previo para melanoma. Se randomizaron a recibir Ipilimumab 10mg/kg cada 21 días por 4 dosis, seguido de un mantenimiento con una dosis cada 3 meses por 3 años vs placebo. La mediana de SLE con Ipilimumab fue de 27,6m (19,3–37,2) vs placebo 17,1m (13,6–21,6) encontrándose libres de enfermedad a los 5 años con Ipilimumab un 40,8% y con Placebo 30,3% (HR 0,76 95% IC 0,64–0,89, $p < 0,001$). Demostró un beneficio en SVG a los 5 años con Ipilimumab: 65,4% (95% IC, 60.8–69.6) vs Placebo: 54.4% (95% CI, 49.7–58.9). Diferencia absoluta de 11% a favor del ipilimumab, HR 0,72, $p = 0,001$. Este beneficio se observa más claramente en los pacientes con melanoma EIIC (más de 4 ganglios comprometidos).

Con respecto a la tolerancia, cabe remarcar que 251 pacientes (53,3%) discontinuaron el tto en el grupo con ipilimumab, con 182 (38,6%) que lo abandonaron en las primeras 12 semanas. En 240 (51%) se relacionó la suspensión a efecto de la droga. Solo un 13,4% de los pacientes completó el tratamiento como se había pautado. Un 40% no llegó a recibir el mantenimiento de 3 años, por lo que queda pendiente establecer el beneficio de dicho mantenimiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron el rash cutáneo, diarrea, y los específicos de grupo de índole autoinmune (hipofisitis, colitis) (N Engl J Med 2016; 375:1845–1855)

2.3.3 Nivolumab

Se publicó en 2017 (N Engl J Med 2017; 377:1824– 1835) un trabajo que compara el beneficio de Nivolumab (anti cuerpo anti-PD-1) vs Ipilimumab. Es un ensayo fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico, que reclutó un total de 906 pacientes con melanoma estadio IIIB, IIIC con vaciamiento ganglionar o estadio IV completamente resecado. Se excluyeron pacientes con melanoma ocular o uveal, enfermedades autoinmunes, toma de glucocorticoides o antecedente de algún tumor maligno sin por lo menos 3 años de remisión. Los pacientes fueron randomizados a recibir Nivolumab iv 3mg/kg cada 2 semanas vs Ipilimumab 10mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, siendo luego cada 12 semanas. El tratamiento se continuaba hasta completar 12 meses o se suspendía antes por progresión o tolerancia. El objetivo primario fue la SV libre de recurrencia en la población por intención de tratar, siendo objetivos secundarios la SVG, la seguridad y la SL libre de recurrencia en función de la expresión de PD-L1. Con una mediana de seguimiento de 19,5 meses, un 60,8% en el grupo de nivolumab había completado el tratamiento, mientras que en el grupo con ipilimumab lo completó el 28,5%. La SV libre de recurrencia a los 18 meses fue de 66,4% con nivolumab (IC 95% 61,8–70,6) y 52,7% (IC 95% 47,8–57,4) con ipilimumab, siendo el beneficio absoluto de 13,7%, con un HR de 0,65, $p < 0,001$. El beneficio en SV libre de recurrencias se mantuvo independientemente del nivel de expresión de PD-L1, del estadio, así como del resto de los subgrupos analizados.

Con respecto a la seguridad, el nivolumab fue mejor tolerado, con efectos adversos adjudicados al tto Grado 3–4 de 14,4% en el grupo que recibió nivolumab vs 45,9% en el grupo con ipilimumab. De estos, un 4,6% discontinuó el tratamiento con nivolumab, vs un 30,9% con ipilimumab. (N Engl J Med

2017; 377:1824– 1835).

En Noviembre del 2020, fueron publicados los resultados con seguimiento a 4 años (Lancet Oncol. 2020;21(11):1465. Epub 2020 Sep 19). La SLR a 4 años fue del 51,7% (IC del 95%: 46,8–56,3) en el grupo de nivolumab y del 41,2% (36,4–45,9) en el grupo de ipilimumab (HR 0,71, IC 95% 0, 60–0,86; $p = 0,0003$).

La SVG a 4 años no mostró diferencias siendo de 77,9% (IC del 95% 73,7–81,5) con nivolumab y 76,6% (72,2–80,3) con ipilimumab (HR 0,87 [IC 95% 0,66–1,14]; $p = 0,31$).

Se informaron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3–4 de aparición tardía en tres (1%) de 452 y siete (2%) de 453 pacientes.

Los eventos adversos de aparición tardía grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento más comunes fueron diarrea, cetoacidosis diabética y neumonitis (un paciente cada uno) en el grupo de nivolumab, y colitis (dos pacientes) en el grupo de ipilimumab. Dos muertes relacionadas con el tratamiento informadas anteriormente en el grupo de ipilimumab se atribuyeron a toxicidad del fármaco (aplasia medular en un paciente y colitis en un paciente); no se informaron más muertes relacionadas con el tratamiento.

Si bien tanto Ipilimumab como Nivolumab son opciones válidas en el tratamiento adyuvante de este grupo de pacientes, dado el beneficio mantenido en SLR y el mejor perfil de toxicidad creemos debe priorizarse el Nivolumab como opción terapéutica para estos pacientes.

2.3.4.1: Pembrolizumab en estadio III

En abril de 2018 se publicó el trabajo EORTC 1325 (KEYNOTE–054) (N Engl J Med 2018; 378:1789–1801).

El mismo es un ensayo clínico Fase III, doble ciego, multicéntrico, que evalúa el rol del pembrolizumab en adyuvancia versus placebo. Cabe mencionar que al momento de su inicio el ipilimumab aún no había reportado beneficio en SVG sobre el placebo. En el mismo se enrolaron un total de 1019 pacientes, los cuales eran portadores de melanoma EIIIA (con condición de tener una micro metástasis al menos mayor a 1 mm), EIIIB y IIIC sin metástasis en tránsito, definidos por la agrupación en estadios de la AJCC 7ma edición.

Se requería una linfadenectomía completa previo al ingreso al estudio. Los pacientes fueron randomizados a Pembrolizumab 200mg dosis fija cada 3 semanas hasta completar 18 ciclos vs Placebo. Los objetivos 1rio fueron la SLE y la SLE en la población PD–L1 positiva (definida por test de DAKO 22C3 en una escala de 0 a 5 definida específicamente para melanoma, considerándose como positivo un score de 2 o mayor, correspondiéndose con una expresión mayor a 1%). EP secundarios incluyen la SV libre de metástasis a distancia, SVG, seguridad, y calidad de vida. Dados los resultados del CheckMate 238 a favor del nivolumab, hicieron una enmienda del protocolo para realizar un análisis interino ajustado, que es lo que se presentó. Con una mediana de seguimiento de 15 meses se vio un beneficio en SLE con tasas a 12 meses de 75.4% vs. 61.0% con un HR de 0.57; IC 98.4% 0.43–0.74; $P < 0.001$ siendo significativa para este análisis interino (0,008). A 18 meses las diferencias fueron más pronunciadas, siendo de 71.4% (IC 95% 66.8–75.4) con pembrolizumab vs 53.2% (IC 95% 47.9–58.2) con placebo. 854 pacientes eran PD–L1 positivos, en los cuales se vio un beneficio discretamente mayor, siendo las tasas de recurrencia a 12 meses de 77,1 vs 62,6% (HR 0.54; IC 95% 0.42–0.69; $P < 0.001$). De todas maneras, el beneficio también fue significativo en los pacientes PD–L1 negativos o indeterminado, siendo el test de interacción para este parámetro además negativo. El beneficio fue consistente en todos los subgrupos analizados, siendo también las p de interacción

negativas. Cabe destacar que hubo una muerte en el grupo de pembrolizumab por miositis. Los efectos adversos G 3–5 fueron mayores con pembrolizumab, siendo de 14,7% vs 3,4%, siendo los más frecuentes fatiga, rash, prurito, diarrea, artralgias. Con respecto a los eventos adversos inmunomediados, se destaca con pembrolizumab de cualquier grado 37,3%, siendo 7,1% G3–5. Lo más frecuente fueron desordenes endocrinológicos (hipo/hipertiroidismo, sobre todo), respiratorios, entre otros de los que vemos habitualmente.

Aún están pendientes los resultados en sobrevida global.

2.3.4.1: Pembrolizumab en estadio II

Se publicó en marzo de 2022 en la revista Lancet, el estudio Keynote 716, ensayo fase III, doble ciego, multicéntrico que evaluó el uso de pembrolizumab (200 mg i/v o en población pediátrica 2mg/kg/dosis) c/21 días por 17 ciclos) en pacientes mayores de 12 años, portadores de melanoma cutáneo recientemente diagnosticado completamente resecado, con BGC negativa, estadio IIB/IIC. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento onco-específico para melanoma luego de la resección primaria, ECOG mayor a 1, enfermedad autoinmune, tratamiento con corticoides sistémico, pacientes con otro tumor adicional conocido bajo progresión o que hayan recibido tto onco específico en los 5 años previos.

El objetivo primario era estudiar si la sobrevida libre de recurrencia aumentaba significativamente con el uso de Pembrolizumab vs placebo.

En el segundo análisis interino, con un seguimiento de 20.9 meses, la tasa de recurrencia fue de 15% de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab frente a un 24% en el grupo placebo (HR 0·61 [IC 95% 0·45–0·82]). La mediana de sobrevida libre de recurrencia aún no está madura en el estudio. En cuanto a la tolerancia, el 18% de los pacientes bajo pembrolizumab discontinuaron tratamiento y 5% en el grupo placebo debido a efectos adversos grado 3–4. Los más frecuentes fueron alteraciones cutáneas, hepatitis autoinmune, colitis e insuficiencia suprarrenal.

Si bien los resultados preliminares son prometedores, consideramos que corresponde a un corto período de seguimiento, por lo que por el momento no consideramos Pembrolizumab como terapia estándar adyuvante para pacientes con melanoma en estadios IIB/IIC. Esperamos los resultados con mayor seguimiento, así como el análisis de sobrevida global (Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1718–1729).

2.3.5 Dabrafenib + trametinib.

El beneficio en adyuvancia de la combinación Dabrafenib–Trametinib, se evidenció en un trabajo publicado en 2017. El mismo es un ensayo fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico con un total de 870 pacientes con melanoma estadio III completamente resecado (incluyendo vaciamiento ganglionar), vírgenes de otro tratamiento, con mutación en BRAF V600E o V600K. En el caso de los pacientes estadios IIIA se requería que los mismos presentaran compromiso ganglionar mayor a 1mm.

Se randomizaron a recibir Dabrafenib 150 mg vo dos veces al día más trametinib 2mg vo día por 12 meses vs placebo. El tto se discontinuaba ante progresión o mala tolerancia. El objetivo primario fue la SV libre de recaídas determinada por el investigador, siendo objetivos secundarios la SVG, la SV libre de metástasis a distancia y la seguridad.

En el punto de corte para el primer análisis, en junio de 2017, la mediana de seguimiento fue de 2,8 años, con un mínimo de 2,5 años.

Se vio un beneficio en SV libre de recurrencias a favor de la combinación. Los datos estimados fueron de 88% a 1 año, 67% a 2 años y 58% a 3 años vs 56, 44 y 39% respectivamente en el grupo de placebo, con un HR de 0,47 (IC 95% 0,39–0,58), $p < 0,001$. La mediana de SV libre de recurrencias aún no se alcanzó en el grupo de la combinación, siendo de 16,6 meses en el grupo de placebo (IC 95% 12,7–22,1).

Se realizó un primer análisis interino en SVG. Se estimó una SVG de 97% a 1 año, 91% a 2 años y 86% a 3 años en el grupo de la combinación, siendo en el grupo de placebo 94%, 87% y 77% respectivamente. El HR para muerte fue de 0,57 (IC 95% 0,42–0,79, $p = 0,0006$). De todas maneras, no se alcanzó la significancia estadística para este primer análisis interino ($p = 0,000019$), por lo que el estudio sigue su curso y se aguardan resultados finales.

Con respecto a la seguridad, en el grupo tratado con la combinación un 36% presentó eventos adversos serios (incluida uno fatal) versus 10% en el grupo con placebo. Por otra parte, en el grupo tratado con la combinación un 26% tuvo eventos adversos que llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento versus 3% en el grupo con placebo.

Los efectos adversos más comunes con el tratamiento fueron pirexia (63% de cualquier grado, 5% grado 3–4), fatiga (47% de cualquier grado, 4% grado 3–4) y náuseas (40% de cualquier grado, $< 1\%$ grado 3–4). (N Engl J Med 2017; 377:1813–1823)

Se publicaron en 2018 resultados con seguimiento mediano de 44 meses, Persiste el beneficio en sobrevida libre de enfermedad con tasas a 3 y 4 años de 59 y 54% en el grupo con dabrafenib+trametinib vs 40 y 38% con el placebo, siendo el beneficio absoluto a 4 años de 16%, con un HR 0.49; IC 95% 0.40–0.59. Siguen pendientes los resultados de sobrevida global. (Journal of Clinical Oncology, 2018. 10.1200/JCO.18.01219).

En 2020 se publicó un análisis exploratorio que tenía como objetivo la búsqueda de marcadores predictores de beneficio con tratamiento en base a Dabrafenib–Trametinib adyuvante. Si bien se vio que con pacientes cuyos tumores presentaban “TMB low” y firma de expresión génica “IFN–high” podrían beneficiarse más con dicho tratamiento, esto debe confirmarse en ensayos clínicos randomizados, por lo que aún no contamos con marcadores que nos orienten en la decisión del tipo de tratamiento adyuvante, más que la presencia de mutación en BRAF (Lancet Oncol 2020; 21: 358–72).

2.3.6 Vemurafenib

El BRIM8, publicado en Lancet en febrero de 2018, es un ensayo clínico fase 3, internacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico. Se reclutaron 498 pacientes portadores de Melanoma con mutación en gen BRAF V600, que podían ser estadio IIC–IIIA–IIIB integrando la cohorte 1 del estudio (314 pacientes), y IIIC integrando la cohorte 2 (184). Todos los pacientes con N+ habían sido sometidos a VG. Se excluían pacientes con metástasis en tránsito o satelitosis.

Se randomizaron a Vemurafenib 960 mg vo 2 veces por día por 52 semanas (13 ciclos de 28 días) vs placebo. El EP 1río era evaluar la SLE en ambas cohortes por separado, pero testeando primero la cohorte 2. La cohorte 1 solo se analizaría si alcanzaba la significancia en la cohorte 2. EP 2ríos: SVG, SL de metástasis a distancia, tolerancia y seguridad. Se presentaron los análisis con una mediana de seguimiento de 30–33 meses, y la cohorte 2 no mostró beneficio en SVLE, siendo las medianas de SLE de 23.1m (IC 95% 18,6–26,5) con vemurafenib vs 15,4 m (11,1–35,9) siendo el HR de 0,80, IC 95% 0,54–1,18; $p = 0,026$. Como ya habíamos mencionado, al ser negativos los resultados para la cohorte 2, pierde validez el análisis de la cohorte 1 por lo que los resultados son solo generadores de hipótesis. En esta cohorte de pacientes se vio una mediana de SLE no alcanzada con vemurafenib

vs 36,9 meses con placebo. Queda la duda respecto a si pacientes con menor carga de enfermedad pudieran beneficiarse con este tratamiento. De todas maneras, el tratamiento adyuvante con Vemurafenib no es una opción planteable en ningún escenario con la evidencia que contamos hoy en día. (LancetOncol. 2018 Apr;19(4):510–520)

2.3.5 CONCLUSIONES DE ADYUVANCIA

En base a los trabajos antes analizados, recomendamos el testeo de la mutación BRAF V600E y V600K en los pacientes con melanoma Estadio III, además de los pacientes EIV.

En los portadores de Melanoma estadio IIIB y IIIC recomendamos considerar la adyuvancia con Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas por 12 meses dado que, si bien el ipilimumab mostró beneficio en sobrevida global, su perfil de tolerancia es menos favorable.

De ser portador de un melanoma EIIIA, B o C con mutación BRAF V600E y V600K (con compromiso ganglionar mayor a 1mm) puede considerarse la adyuvancia en base a dabrafenib 150mg vo dos veces al día más trametinib 2 mg vo 1 vez al día por 12 meses. Si bien no fue comparado con las otras opciones de forma directa y los datos de seguridad, tolerancia y proporción de pacientes que tuvieron que discontinuar el tratamiento parecen menos favorables que los reportados para Nivolumab, dada la magnitud del beneficio mostrada en el trabajo analizado pensamos que es una opción para considerar. Están pendientes los resultados en sobrevida global.

Otra opción posible de tratamiento disponible en Estadios III A (con compromiso ganglionar mayor a 1mm), B o C es la utilización del Pembrolizumab adyuvante a dosis de 200mg/día cada 3 semanas por 12 meses (si bien el mismo fue comparado con placebo, y aún están pendientes los resultados en sobrevida).

Si bien Ipilimumab ha demostrado beneficio en sobrevida, tomando en cuenta el perfil de seguridad y tolerancia recomendamos considerarlo en pacientes seleccionados y como alternativa a Nivolumab, Pembrolizumab o a la combinación de dabrafenib + trametinib (este último en los pacientes con mutación de BRAF).

No recomendamos al momento actual el uso de Pembrolizumab adyuvante en estadio II dada la inmadurez de los resultados.

De no estar disponibles los tratamientos antes referidos, puede utilizarse IFN, sobre todo en melanoma ulcerado.

2.4 Radioterapia sobre tumor primario y regiones ganglionares

Se debe considerar la indicación de radioterapia (RT) sobre tumor primario cuando la resección adecuada no es posible.

Por otra parte, se debe considerar la RT sobre regiones ganglionares post vaciamiento ganglionar inadecuado con masa residual.

Luego de un vaciamiento ganglionar adecuado debe considerarse la RT cuando existen 4 o más ganglios positivos, uno de los ganglios comprometidos mide 3 cm o más o presenta extensión extra

capsular

2.5 Tratamiento locorregional de pacientes con metástasis en tránsito irresecables

En el año 2015 se publicaron los resultados de un estudio randomizado, fase III (OPTiM), donde se incluyeron 436 pacientes con melanoma EIII b a IV, irresecable, en los cuales fuera posible la inyección de talimogene-la-herparepvec (T-VEC); una inmunoterapia oncolítica derivada del virus herpes simple tipo I. Fueron aleatorizados a 2 brazos, en un rango de 2:1, uno con inyección intralesional de T-VEC y otro que recibía GM-CSF s/c (*J Clin Oncol* 2015;33:2780–2788). El objetivo principal del estudio era valorar la tasa de respuestas duraderas (tasa de respuestas que dure 6 meses o más de forma continua, iniciándose dentro de los primeros 12 meses del tratamiento) y como objetivos secundarios la SVG, las tasas de respuestas, el tiempo a la recaída y la seguridad. Se evidenció un aumento significativo en la tasa de respuestas duraderas a favor del grupo con T-VEC (16,3 versus 2,1 %; $p < 0,001$). En cuanto a la SVG, tras una mediana de seguimiento de 44 meses, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (SVM 23,3 meses para el grupo con T-VEC versus 18,9 meses para el brazo con GM-CSF; HR 0.79, 95% IC 0.62–1.00; $p = 0.051$). Tras realizar análisis de subgrupos, se evidenció un aumento significativo en SVG a favor del brazo con T-VEC versus GM-CSF, para los pacientes con enfermedad EIII b y III c (HR 0.48, 95% IC 0.29–0.80) y para aquellos que recibían dicha medicación como primera línea de tratamiento en la enfermedad avanzada (HR 0.50, 95% IC 0.35–0.76). Las respuestas objetivas fueron mayores en el brazo con T-VEC (26,4 VS 5,7%, $p < 0,001$, respectivamente), presentando 10,8% de respuestas completas con T-VEC versus 0,7% con GM-CSF. Ambos tratamientos fueron bien tolerados, presentando los pacientes que recibieron T-VEC una mayor incidencia de celulitis grado 3–4 (2,1 versus 0,8 %, respectivamente).

Este estudio presenta limitaciones éticas en cuanto a su diseño, ya que a los pacientes en el brazo control se les adjudicaba GM-CSF, sabiendo que no se trata de un tratamiento estándar en pacientes con melanoma EIII a IV.

Es un estudio que muestra resultados prometedores en cuanto a respuestas duraderas, aguardando resultados de estudios en los que se compare con tratamientos que demuestren beneficio de adyuvancia o en pacientes E IV con drogas que ya han demostrado su beneficio.

Se encuentran en curso un estudio fase II que compara T-VEC + Ipilimumab vs Ipilimumab (NCT01740297), y un estudio fase III comparando T-VEC + pembrolizumab vs pembrolizumab (NCT02263508), en pacientes con melanoma irresecable E III a IV. Aguardamos resultados.

2.6 Seguimiento del paciente con melanoma estadios I–III

Deberá ser interdisciplinario y tomar en cuenta el riesgo de recaída y los factores de riesgo como la historia familiar de melanoma.

Las características, frecuencia y duración óptima del seguimiento no han sido claramente establecidas–

Recomendamos:

–Dermatológico: de preferencia semestral

–Oncológico:

Estadios 0– IIA: clínico (estudios paraclínicos de acuerdo a las manifestaciones clínicas), cada 3– 6 meses por 5 años y luego anual.

–Estadios IIB a III:

- Clínico, cada 3 a 4 meses por 5 años y luego anual.
- Paraclínico: en ausencia de manifestaciones clínicas el valor de los estudios paraclínicos en el seguimiento no ha sido bien determinado. Puede considerarse la realización de RxTx, LDH, TAC +/- PET-CT
+/- RNM cráneo, en especial los primeros 5 años.

3. TRATAMIENTO DEL MELANOMA METASTASICO

En pacientes con enfermedad metastásica limitada y resecable en forma completa, se recomienda considerar la metastasectomía.

Luego de la misma, se puede considerar tratamiento sistémico “adyuvante” en base a nivolumab (recordemos que, de los trabajos analizados en adyuvancia, este es el único que incluyó pacientes con enfermedad estadio IV completamente resecada). (N Engl J Med 2017; 377:1824–1835.

En el resto de los casos el tratamiento primario es el sistémico.

La radioterapia y en casos seleccionados la radiocirugía, tiene un papel importante en el tratamiento de las metástasis encefálicas.

• Tratamiento sistémico de primera línea

Las terapias utilizadas actualmente en la práctica clínica (quimioterapia, interferón alfa, IL-2) tienen resultados muy modestos con tasas de respuestas que no superan el 20% y sin beneficio en sobrevida demostrado en estudios randomizados.

En los últimos años, se han desarrollado nuevas inmunoterapias y terapias dirigidas contra moléculas mutadas que están en la base de la transformación neoplásica, con algunos resultados muy alentadores.

• Quimioterapia

Las drogas activas producen respuestas completas duraderas en un pequeño porcentaje de pacientes, sin demostración del aumento de la sobrevida global.

La Dacarbazina (DTIC) es la droga estándar con respuestas objetivas de un 20% y respuestas completas en menos del 5%. La duración mediana de la respuesta es de 5 a 6 meses. Se ha evaluado en varios esquemas de dosis.

Uno de los más utilizados:

Dosis 200mg/m² iv D1–5 c/28 días mg/m². Con TRO de 12%, con mediana de SLP de 1,5 meses y mediana de SVG de 6 meses (Creagan et al, JCO 1999)

La poliquimioterapia (régimen de Dartmouth modificado: BCNU, CDDP, DTIC) ha demostrado mayor tasa de respuestas objetivas (30 vs 15%) con aumento de la toxicidad, pero sin impacto en la sobrevida cuando se compara con DTIC (J Clin Oncol. 1999 Sep;17(9):2745–51)

La Temozolomida de administración v/o, es mejor tolerada y atraviesa la BHE, a diferencia de la Dacarbazina. En un estudio Fase III demostró resultados equivalentes con similar tasa de respuestas, sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Dado que atraviesa la BHE es una alternativa para pacientes con metástasis encefálicas o aquellos que progresan bajo DTIC o presentan mala tolerancia a la misma.

Los otros agentes (sales de platino, nitrosureas, alcaloides de la vinca y taxanos) presentan respuestas objetivas menores al DTIC, por lo cual no se recomienda su administración como monodroga. El esquema CDDP, vinblastina y dacarbazina (CVD) vs DTIC no mostró beneficio significativo en TR ni en SV, por lo que tampoco se recomienda (J Clin Oncol. 2008 Dec 10;26(35):5748-54)

Una opción de poliquimioterapia en segunda línea la constituye la combinación Carboplatino-Paclitaxel cada 21 días, la cual es segura y ampliamente utilizada en esta enfermedad. Se ha reportado una TRO de 18-20% (Cancer. 2006 Jan 15;106(2):375-82)

- **Inmunoterapia con INF alfa/IL-2**

Ninguno de estos tratamientos ha demostrado prolongar la sobrevida en estudios randomizados. Su eficacia es similar a la de la Dacarbazina, pero la toxicidad es mayor.

Si bien la IL-2 a altas dosis produce algunas remisiones completas de larga duración, la toxicidad del tratamiento es muy importante, por lo que solo puede ser considerada en pacientes con buen estado funcional, sin comorbilidades que la contraindiquen y sin metástasis cerebrales no controladas, ya que puede aumentar el edema asociado a las mismas. (Atkins MB, et al. J Clin Oncol 1999;17:2105-2116; Atkins MB, et al. Cancer J Sci Am 2000;6 suppl 1: S11-14).

- **Bioquimioterapia**

El agregado de INFalfa2b a DTIC no muestra impacto en la sobrevida vs DTIC, aunque se asocia a mayor tasa de respuestas y mayor toxicidad.

La IL2-DTIC no aumenta la sobrevida global ni las respuestas comparado con DTIC monodroga.

La combinación de ambas citoquinas (IFN e IL2) + DTIC vs DTIC, si bien muestra aumento de las respuestas objetivas, no ha demostrado impactar la sobrevida global. Más aún, un metaanálisis de 18 ensayos randomizados en el cual se comparó quimioterapia con bioquimioterapia (la misma quimioterapia más interferón, IL-2 o ambos) no demostró prolongar la sobrevida (Ives NJ, et al. J Clin Oncol 2007; 25 (34): 5426-34).

4. Inhibidores de la transducción de señales a nivel intracelular:

-Inhibidores BRAF

Vemurafenib es un inhibidor de la quinasa codificada por el encogen BRAF mutado (Flaherty T, et al. N Engl J Med 2010;363:809-819), que en un estudio randomizado demostró prolongar la sobrevida (HR:0.37) cuando se comparó con dacarbazina en primera línea en pacientes con tumores positivos para la mutación V600E de BRAF (Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011;364:2507-2616). La tasa de respuestas objetivas (RC+RP) fue muy superior en el brazo con Vemurafenib (48% vs 5%) y la reducción del riesgo de morir fue muy importante (63%). En 2017 se presentaron los resultados finales en sobrevida con 49.9 meses de seguimiento. La mediana de SVG con vemurafenib luego del crossover fue de 13,4 meses vs 9,2 meses HR 0,81(p 0,03), con una tasa de SVG a 4 años de 17% para el grupo con vemurafenib siendo de 16% con DTIC, habiéndose permitido el crossover. (Annals of Oncology 28: 2581-2587, 2017)

Los eventos adversos más frecuentes asociados al Vemurafenib fueron eventos cutáneos, artralgias y fatiga. El 40% de los pacientes desarrolló reacciones de fotosensibilidad, 71% desarrollo rash cutáneo y un 20% desarrolló carcinoma escamocelular, queratoacantoma o ambos.

Dabrafenib comparte el mecanismo de acción del Vemurafenib (inhibidores del BRAF V600E mutado) y fue comparado contra la Dacarbazina en un estudio Fase III en primera línea (Hauschild. Lancet 2012;380:358-365). Se obtuvieron resultados similares en la tasa de respuesta objetiva y sobrevida libre de progresión (HR 0.33 p= 0.0001) a los obtenidos por el Vemurafenib con efectos adversos similares. Sin beneficio demostrado en la sobrevida global. La dosis recomendada es de 150 mg v/o 2 veces/día hasta progresión o toxicidad inaceptable.

En un estudio previo se demostró que no hay beneficio del Trametinib en los pacientes previamente tratados con algún inhibidor del BRAF (Vemurafenib/Dabrafenib).

-Inhibidores BRAF + Inhibidores MEK.

Dabrafenib+ Trametinib.

En el ensayo fase III Combi-d se estudió la combinación de Dabrafenib (150 mg vo cada 12 horas) y Trametinib (2 mg vo día) versus Dabrafenib igual dosis monodroga en primera línea en pacientes portadores de melanoma irresecable, estadio IIIC o IV con mutación V600E o V600K. Se evidenció un beneficio en SLP estadísticamente significativo (mediana de 9.3 vs 8.8 m, p=0.03HR 0,75) a favor de la combinación con una ventaja en la tasa de respuesta (67 vs 51% p=0.002. La mediana de SVG fue de 25,1 meses vs 18,7 mesesHR0.71, 95% CI 0.55-0.92; p=0.0107. En el subgrupo de pacientes con LDH aumentada (alto riesgo) se alcanzó una SG mediana de 13,7 vs 8,9 meses para el brazo de combinación con un HR de 0,48 (Lancet. 2015;386(9992):444).

En otro estudio también en primera línea en pacientes con melanoma EIIC irresecable o EIV con mutaciones del BRAF V600E y V600K, la combinación de Dabrafenib (150 mg cada 12 horas) y Trametinib (2 mg día) mostró beneficio en SV global vs Vemurafenib monodroga (960 mg cada 12 horas) con una mediana de 17,2 meses para Vemurafenib y no alcanzada aun en el grupo de combinación y en SLP (11.4 vs 7.3 m con HR 0.56, p=0.001). La tasa de respuesta fue superior para el brazo combinado (64 vs 51% p=0.001) (Robert C. NEJM. 2015;372(1):30).

En 2019 se presentó una actualización combinada de combi-d y combi-v mostrando resultados a 5 años. La mediana de SLP para la combinación fue de 11,1 meses (95% CI, 9.5-12.8), con tasas de SLP de 21% (95%CI, 17-24) a los 4 años y 19% (95% CI, 15 -22) a los 5 años. Con respecto a los datos de SVG, la mediana fue de 25,9 meses, con tasas de SVG a los 4 años de 37% y a los 5 años de 34%. Se produjo RO en 383 de 563 pacientes (68%), de los cuales 109 presentaron respuesta completa. La mediana de duración de respuesta completa fue de 36.7 meses. Las tasas de sobrevida global a 5 años en pacientes con respuesta completa fueron de 71%, de 32% en respuesta parcial, y 16% en enfermedad estable. (N Engl J Med. 2019 Aug 15;381(7):626-636)

Vemurafenib-Cobimetinib.

La combinación fue evaluada en un ensayo fase III en pacientes con melanoma portador de mutación V600, estadio IIIC irresecable o estadio IV, como primera línea de tratamiento. En este estudio se randomizaron 495 pacientes a Vemurafenib (960 mg cada 12 horas) más Cobimetinib (60 mg/día D1–21 cada 28 días) o Vemurafenib (960 mg cada 12 horas) más placebo. Con un seguimiento mediano de 14.2 meses, se observó beneficio tanto en SV libre de progresión (mediana: 12.3 meses para la combinación vs 7.2 meses para vemurafenib más placebo) como en la SV global (mediana: 22.3 meses vs 17.4 meses) (HR 0.70, IC 95% 0.55–0.90; $p=0.005$). Los eventos adversos serios ocurrieron en el 37% de los pacientes tratados con la combinación y en el 28% de los tratados con vemurafenib más placebo (NEJM. 2014 Nov 13;371(20):1867–76; Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248–60).

Encorafenib–Binimetinib.

Se trata de la última combinación de fármacos que se ha evaluado. Los autores plantean un posible beneficio del encorafenib sobre las otras drogas anti BRAF V600E por tener una vida media de asociación a su ligando mayor que el resto. Vale mencionar que estas drogas no están en nuestro país a la publicación de este pauta (diciembre 2018).

El ensayo que evaluó su eficacia es el COLUMBUS, publicado en 2018. Se trata de un ECR fase III, multicéntrico, abierto. El mismo tiene 2 partes, siendo la presentada en este análisis la primera, que utiliza dosis distintas de encorafenib en combinación y monodroga. El trabajo se diseñó para esta comparación, pero la FDA le exigió que además comparara con Encorafenib monodroga con las mismas dosis de la combinación (segunda parte, aun no presentada). Se reclutaron 577 pacientes con melanoma cutáneo EIIIb–c irresecables o estadio IV, portadores de mutación V600E o V600K. Podían haber recibido Inmunoterapia previamente. Se randomizaron a Encorafenib 450mg v/o día + Binimetinib 45mg v/o 2 veces al día vs Encorafenib 300mg v/o día vs Vemurafenib 960 mg v/o 2 veces por día. Ellos justifican el incremento de dosis con la combinación porque ya habían demostrado en los ensayos preliminares previos que con la combinación disminuía la toxicidad y por ende se podía aumentar la dosis para alcanzar una mayor eficacia. El EP 1río fue la SLP entre combinación y vemurafenib. Dentro de los EP secundarios tenemos la SLP entre combinación y encorafenib, SLP entre encorafenib y vemurafenib, respuesta, duración de respuesta, seguridad.

La Mediana de seguimiento de 16,7 meses. En cuanto a la SVLP, las medianas fueron de 15.5 meses para la combinación y 7.3 para vemurafenib, con un HR de 0,54 (IC 95% 0,41–0,71) $p < 0,0001$.

Con respecto a uno de los EP secundarios, la combinación mostró superioridad frente a encorafenib. Las medianas de SLP entre la combinación y encorafenib fueron de 15,5 meses vs 9,6 meses respectivamente, con un HR de 0,75, IC 95% 0,56–1 $p = 0,051$. Las TRO fueron de 63% para la combinación, 51% para encorafenib y 40% para vemurafenib. Si bien es un endpoint secundario, y la potencia no sería suficiente para el análisis de la combinación vs encorafenib monodroga, no podemos pasar por alto que no se alcanzó la significancia estadística. Aguardamos los resultados que comparan la combinación con encorafenib monodroga a iguales dosis (parte 2).

El beneficio observado fue consistente en todos los subgrupos. (Lancet 2018, 19:5, 603–615)

El perfil de tolerancia que se considera mejor al de las otras combinaciones (aunque resta la comparación directa entre las mismas). Con la combinación solo se vio un 4% de fotosensibilidad G1–2 y 1% G3, 7% de eritema G1–2 sin G3, 2% de queratoacantoma. El efecto adverso G3–4 que se vio más frecuentemente con la combinación fue la elevación de las enzimas hepáticas, dándose en un 9%, aumento de la fosfoquinasa en un 7% y HTA en un 6%. La pirexia, y siempre G1–2, se vio en un 14%.

Posteriormente, (Eur J Cancer. 2020 Feb;126:33–44) se presentaron los resultados en SVG para esta parte del ensayo. Se efectuó un Análisis interino de SVG basados en un seguimiento adicional, con una mediana de seguimiento para SVG de 36.8 meses. Las Tasas de SV a 1 año con Encorafenib + Binimetinib fueron de 75,5% vs Vemurafenib 63,1%, con un HR 0,61, IC 95% 0,47–0,69, $p < 0,0001$. Las medianas de SVG fueron de 33,6 meses para Encorafenib + Binimetinib y de 16,9 meses para vemurafenib. Nuevamente, la comparación de la combinación vs encorafenib no fue significativa, aunque no estaba planificada, y nuevamente remarcamos que no está lo suficientemente empoderada. La mediana de SVG con encorafenib monodroga fue de 23,5 meses, con una tasa de SV a 1 año de 74,6%, HR 0,81 (IC 95% 0,61–1,06). Si bien fue una comparación que tampoco estaba planificada, encorafenib mostró superioridad a vemurafenib, con un HR de 0,71 (IC 95% 0,58–0,98 $p = 0,03$).

Seguridad de las combinaciones anti BRAF–MEK

En cuanto al perfil de seguridad, para las combinaciones de inhibidores de BRAF asociados a inhibidores de MEK se destaca aumento de la incidencia de pirexia, complicaciones cardiovasculares como caída de la FEVI y aumento del intervalo QT, así como alteraciones oculares (retinopatía). Hay una disminución de la aparición de queratoacantomas y carcinomas escamocelulares y otros efectos adversos cutáneos. Se deben controlar las toxicidades oculares y cardiovasculares con una exploración basal (control con oftalmólogo, ECG y ecocardiograma), al mes de iniciado el tratamiento, bimensual hasta los 7 meses, y luego solo control clínico, con estudios ante la aparición de síntomas.

Existe clara evidencia del beneficio de la terapia combinada anti BRAF y anti MEK vs monoterapia anti BRAF en primera línea para pacientes con melanoma estadios IIIC irresecables y IV con mutación de BRAF V600. Aun no conocemos si alguna de las combinaciones tiene superioridad sobre las otras.

–Inhibidor de C–KIT

El Imatinib ha mostrado beneficio en pacientes con melanomas portadores de mutaciones del C–KIT (lentiginosos acrales y mucosos predominantemente). Un estudio prospectivo fase II con 51 pacientes mostró una tasa de respuesta duradera del 16% con un tiempo mediano a la progresión de 12 semanas y sobrevida media de 46 semanas. En un segundo estudio fase II con 25 pacientes se observó una tasa de control de la enfermedad del 50% con amplio predominio en melanomas con C–KIT mutado vs amplificado. En ambos estudios la dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/d hasta progresión o toxicidad inaceptable. (Carbajal R, JAMA 2011, 305(22) 2327–2334; Hodi F, JCO 2013, Jul 8 Epub ahead of print)).

5. Inmunoterapia en Melanoma Metastásico

Para pacientes con enfermedad diseminada, la inmunoterapia, particularmente los anti PD1 y anti CTLA 4 obtienen altas tasas de respuestas duraderas y prolongación de la sobrevida global.

–Anti CTLA4

Ipilimumab

Ipilimumab, un AcMo dirigido contra CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) es la primera droga en la historia del tratamiento sistémico del melanoma que demostró prolongar la sobrevida, tanto en segunda línea (Hodi FS, et al. N Engl J Med 2010;363:711-723) como en primera línea, asociado o no a dacarbazina. El beneficio en términos de respuesta objetiva fue muy modesto pero la reducción del riesgo de morir fue del orden del 30% (Robert C, et al. NEJM 2011;364:2517-2526).

El Ipilimumab estimula los Linfocitos T y se asocia con un riesgo importante de reacciones inmunes, siendo la más frecuente la diarrea. En el primer estudio, en el que se administró a la dosis de 3mg/kg cada 3 semanas, se observó diarrea en el 60% de los pacientes, siendo la cuarta parte de grado 3 o 4 con aprox 1% de muertes tóxicas secundarias a reacciones adversas inmunes.

En el segundo estudio, se administró a una dosis mayor (10 mg/kg), registrándose un 56% de eventos adversos grado 3 o 4 pero no ocurrieron muertes tóxicas.

En ambos estudios fueron excluidos pacientes con enfermedades autoinmunes o tratamientos inmunosupresores, así como pacientes con metástasis encefálicas.

La dosis actualmente recomendada del Ipilimumab es de 3mg/kg en infusión iv c/3 semanas por un total de 4 dosis.

-Anti PD-1

Pembrolizumab

Es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 que se ha evaluado extensamente en pacientes tratados y no tratados previamente con Ipilimumab.

En el ensayo Fase II, KEYNOTE 002, 540 pacientes refractarios al Ipilimumab con melanoma avanzado fueron asignados aleatoriamente a Pembrolizumab 2 mg/kg cada tres semanas, 10 mg/kg cada tres semanas o quimioterapia (carboplatino más paclitaxel, paclitaxel solo, dacarbazina, o temozolomida según la norma institucional). El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad (Ribas.LancetOncol. 2015;16(8):908). La SVLP mejoró significativamente con ambos regímenes de Pembrolizumab en comparación con quimioterapia. La SVLP a los 6 meses fue 34, 38, y 16 por ciento para Pembrolizumab 2 mg/kg, Pembrolizumab 10 mg/kg, y quimioterapia, respectivamente.

En un ensayo Fase III, el Keynote 006, 834 pacientes con melanoma EIII-IV irresecable, fueron randomizados a Pembrolizumab 10 mg/kg cada dos semanas por 2 años, Pembrolizumab 10 mg/kg cada tres semanas por 2 años, o Ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas por cuatro dosis (NEnglJMed 2015;372(26):2521).(Lancet 2017; 390:1853-1862)). Los pacientes que presentaban respuesta completa con más de 6 ciclos de Pembrolizumab podían discontinuar el tratamiento luego de 1-2 ciclos de constatada la misma. Ante progresión lesional luego de suspensión por respuesta completa o por completar los 2 años de tratamiento, los pacientes podían recibir nuevamente Pembrolizumab 200mg iv cada 3 semanas hasta completar 17 ciclos, progresión lesional o intolerancia. Se demostró en la publicación inicial (N Engl J Med 2015; 372:2521-2532) beneficio estadísticamente significativo en SLP y tasa de respuesta de ambos esquemas de pembrolizumab vs ipilimumab. En 2017 se presentaron resultados finales de sobrevida global, siendo favorables al pembrolizumab, con mediana no alcanzada, en comparación con ipilimumab (mediana de 16 meses). No se vio diferencia estadísticamente significativa entre ambas dosis de pembrolizumab (Lancet. 2017 oct 21;390(10105):1853-1862).

En 2019 (Lancet Oncol. 2019;20(9):1239) se publicaron resultados de un análisis post hoc evaluando los

resultados de seguridad y eficacia, con reportes finales de sobrevida, para un seguimiento de 5 años. La mediana de SVG para los pacientes que recibieron pembrolizumab fue de 32,7 meses, vs 15,9 meses para el grupo de Ipilimumab (HR 0,73, IC 95% 0,61–0,88, $p=0\cdot00049$). La tasa de SVG a 5 años fue de 38,7% vs 31%. La mediana de SVLP fue de 8,4 meses en ambos brazos con pembrolizumab, y 3,4 meses para el brazo con Ipilimumab. Las tasas de respuestas objetivas fueron significativamente más altas para ambos esquemas conteniendo Pembrolizumab en comparación con Ipilimumab (42 % en los brazos con pembrolizumab frente a 18,0% con ipilimumab). La mediana de duración de respuesta fue de 53.5 meses para pembrolizumab vs aun no alcanzada para ipilimumab. Dentro de los pacientes que fueron randomizados a recibir pembrolizumab, 103 (19%) realizaron el tratamiento completo pre especificado (2 años). De estos, 24 (23%) presentaron respuestas completas, 68 (65%) respuestas parciales y 12 (12 %) enfermedad estable. La mediana de SLP luego de finalizado el tratamiento fue de 33,3 meses. Trece de los pacientes que progresaron volvieron a recibir pembrolizumab, 6 con respuestas completas, 6 con respuesta parcial y 1 con estabilidad lesional. (Poner estos en cuanto tiempo luego de suspender recibieron)

Los efectos adversos graves (grado 3–5) fueron menos frecuentes con Pembrolizumab en comparación con Ipilimumab. En cuanto a los específicos de grupo, la disfunción tiroidea fue más frecuente con pembrolizumab, mientras que la colitis más frecuente con Ipilimumab. La fatiga, diarrea, rash y prurito son efectos comunes a la inmunoterapia, y todos fueron de grado leve.

Nivolumab

Es un anticuerpo monoclonal anti- PD-1.

En el ensayo CHECKMATE 006, 418 pacientes no tratados previamente con melanoma BRAF no mutado fueron asignados aleatoriamente a Nivolumab (3 mg/kg cada 2 semanas) o dacarbazina (1.000 mg/m² cada tres semanas). La supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Nivolumab (Sobrevida al año 72,9 % vs 42,1 %; HR 0,42. SVLP también se incrementó con Nivolumab (mediana de 5,1 meses frente a 2,2), así como la tasa de respuesta objetiva (40 frente a 13,9 %). NEJM 2015 372:320–30.

En el CHECKMATE 007, 405 pacientes fueron asignados aleatoriamente a Nivolumab o quimioterapia (ya sea dacarbazina o carboplatino más paclitaxel). Todos habían recibido terapia anti CTLA-4, y un inhibidor de BRAF si una mutación V600 estaba presente. Las respuestas objetivas fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con Nivolumab en comparación con la quimioterapia, 32% vs 10%.

La duración de la respuesta fue de más de 10 meses con mediana aun no alcanzada, vs 3,6 meses para quimioterapia. Lancet Oncology 2015: 16:375–84

–Combinación Anti CTLA4 y Anti PD1

En el ensayo fase III CheckMate 067 945 pacientes con melanoma avanzado no tratados previamente fueron randomizados a Nivolumab (1 mg/kg cada tres semanas) más Ipilimumab (3 mg/kg cada tres semanas) por 4 dosis, seguido de Nivolumab (3 mg/kg cada dos semanas) vs Nivolumab (3 mg/kg cada dos semanas) vs Ipilimumab (3 mg/kg cada tres semanas durante cuatro dosis). La mediana de SLP tanto con la combinación como con Nivolumab monodroga fueron superiores a Ipilimumab

monodroga (11,5 vs 2,9 meses, HR 0,42 $p < 0,001$; 6,9 vs 2,9 meses, HR 0,57 $p < 0,001$). La combinación de Nivolumab más Ipilimumab mejoró la SVLP en comparación con Nivolumab solo (mediana de SLP de 11,5 frente a 6,9 meses, HR 0,74, $p < 0,001$), aunque el estudio no estaba diseñado para evaluar diferencias entre estos dos grupos. Las tasas de respuesta objetiva (TRO) para la combinación, Nivolumab e Ipilimumab fueron 58%, 45%, y 19%, respectivamente. (Larkin J. NEJM 2015;373(1):23) (N Engl J Med 2017; 377:1345–1356). (Lancet Oncol. 2018 Oct 18. pii: S1470–2045(18)30700–9)

Con respecto a la seguridad los resultados son consistentes con los reportados previamente, no observándose toxicidad acumulativa. Los efectos adversos graves grado 3–4 fueron 59% para la combinación, 23% para Nivolumab, y 28% para Ipilimumab.

En 2021 se presentaron resultados actualizados, con una mediana de seguimiento de 6.5 años. La mediana de SVG fue de 72.1 meses para la combinación (IC 95% 38,2–no alcanzada), siendo de 36,9 meses (28,2–58,7) con nivolumab, y 19,9 meses (16,8–24,6) en el grupo de ipilimumab. La tasa de SVG a 6.5 años fue de 49% vs 42% vs 23% respectivamente. El beneficio en SVG y SVLP para Nivo–Ipi y Nivolumab monodroga sobre Ipilimumab, fue independiente del nivel de LDH, la expresión tumoral de PDL–1 y el status BRAF J Clin Oncol. 2021;39;15S.

Aún no disponemos de factores predictivos de respuesta a la inmunoterapia con anti PD1, estando en estudio el nivel de PD–L1, pero todavía sin resultados concluyentes.

– Combinación de Inmunoterapia y tratamientos Anti–BRAF/ Anti–MEK

En el estudio IMspire 150 se analizó el uso de ITK combinado con inmunoterapia en primera línea en el tratamiento del melanoma irresecable positivo para la mutación V600 (E K Y D–R).

Es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego en el cual fueron randomizados 514 pacientes 1:1, a recibir Atezolizumab + Vemurafenib+ Cobimetinib vs Vermurafenib + Cobimetinib cada 28 días.

El Endpoint primario fue la SLP evaluada por el investigador y con un seguimiento de 18.9 meses, la SLP fue mayor en el grupo de Atezolizumab vs el grupo control, de manera estadísticamente significativa (15,1 vs 10,6 months; HR 0,78; IC 95% 0,63–0,97; $p=0,025$).

Sin embargo la mediana de SLP para la evaluación por un comité revisor independiente no alcanzó la significancia estadística para Atezolizumab (16,1 meses; IC 95% 11,3–18,5) comparado con el grupo control (12,3 meses; IC 95% 10,8–14,7; HR 0,85; IC 95% 0,67–1,07; $p=0,16$).

En un análisis interino preplanificado, la tasa de SVG a 2 años fue de 60% en el grupo de Atezolizumab y 53% para el grupo placebo, siendo la mediana de SVG de 28,8 meses para el grupo de Atezolizumab vs 25.1 meses para el grupo de placebo (HR 0,85 0,64–1,11, $P: 0,2$).

Con los resultados que disponemos hasta ahora no recomendamos agregar Atezolizumab al combo Vemurafenib/Cobimetinib. Aguardamos los resultados finales de SG para definir su recomendación.

– Combinación de inmunoterapia y anti–LAG3.

LAG-3, al igual que PD-1, es un punto de control inmunitario. Ambos incluso son a menudo expresados en linfocitos infiltrantes de tumores, y contribuyen al agotamiento de las células T. Relatlimab es un anticuerpo que bloquea a LAG-3 y por ende su interacción con el ligando.

El ensayo fase III RELATIVITY-047, valoró la eficacia en SVLP de la inhibición de dos puntos de control inmunitarios, LAG-3 y PD-1. mediante la combinación relatlimab – nivolumab, comparado con nivolumab monodroga. El estudio incluyó 714 pacientes con melanoma avanzado irresecable o metastásico sin tratamiento previo. En resultados preliminares, con una mediana de seguimiento de 19 meses, evidenció una mejoría de la SVLP, de 10 meses para la combinación versus 5 meses para el nivolumab (HR 0.75, IC 95% 0.62 – 0.92, p 0.006). La tasa de SLP a los 12 meses fue del 47,7 % (IC 95 %, 41,8 a 53,2) con relatlimab–nivolumab y del 36,0 % (IC 95 %, 30,5 a 41,6) con nivolumab. La sobrevida global y la tasa de respuesta objetiva aún estaban inmaduras al momento de la publicación. Respecto al perfil de toxicidad, los EA grado ≥ 3 fueron mayores para la combinación 21% frente a 11%. Los eventos adversos inmunes comunes $G \geq 3$ para nivolumab–relatlimab incluyeron hepatitis (4%), insuficiencia suprarrenal (2%), erupción cutánea, diarrea, nefritis y disfunción renal, neumonitis e hipofisitis (1% cada uno) (N Engl J Med 2022; 386:24–34)

Dado que corresponde a un estudio que hasta el momento ha evidenciado solamente beneficio en cuanto a SVLP consideramos que sería cauto esperar por los resultados en SVG y TRO para recomendar su uso en primera línea en los pacientes con melanoma metastásico o irresecable.

6. Radioterapia en melanoma metastásico

- Secundarismo encefálico:

RT holocraneana con o sin cirugía previa o Radiocirugía en casos seleccionados.

- Secundarismo óseo:

RT sobre lesiones dolorosas, sobre lesiones líticas sin riesgo cercano de fractura y luego de la cirugía traumatológica.

- Compresión medular (dosis no inferiores a 30 Gy)

7. Conclusiones en melanoma metastásico

– De tratarse de enfermedad metastásica limitada, resecable en forma completa, es de elección el tratamiento quirúrgico. Luego de la resección, puede plantearse tratamiento "adyuvante" en base a nivolumab.

– De tratarse de enfermedad metastásica irresecable, con mutación en gen BRAF V600E o V600K se puede recomendar tratamiento sistémico en base a combinación de inhibidores BRAF–MEK o tratamiento en base a check–point inhibitors, teniendo en cuenta comorbilidades, necesidad de rápida respuesta, preferencia/posibilidades del paciente correctamente informado y disponibilidad. Dentro de la combinación de inhibidores BRAF–MEK constituyen opciones posibles las combinaciones (no comparadas entre sí): vemurafenib–cobimetinib, dabrafenib–trametinib y

encorafenib–binimetinib). En Uruguay contamos con cobertura universal para la combinación vemurafenib–cobimetinib.

- De tratarse de enfermedad metastásica irresecable, sin mutaciones en BRAF recomendamos tratamiento en base a check–point inhibitors. Las opciones son: Nivolumab–Ipilimumab, Nivolumab o Pembrolizumab. Es importante tener en cuenta el potencial beneficio, así como la tolerancia, y comorbilidades del paciente. Ipilimumab (anti–ctla4) es inferior a los anti–pd1.
- De no estar disponibles las opciones anteriores puede considerarse la Quimioterapia (principalmente Dacarbazina monodroga) y el IFNa o IL–2 a altas dosis, aunque ninguno mostró beneficio en sobrevida global, con tasa de respuesta inferiores a 20%.

Dacarbazina • SLP: 1,6 m • SVG: 6- 9 m • TRO: 7- 20%	Vemurafenib • SLP: 5,3m • SVG: 13,6- 17,4m • TRO: 48%	Dabrafenib • SLP: 5,1- 8,8m • SVG: 18m • TRO: 51%
Vemurafenib + Cobimetinib • SLP: 9,9 m • SVG: 22,3 • TRO: 68%	Dabrafenib + trametinib • SLP: 9,3- 11,4 m • SVG: 25,1 m • TRO: 67%	Encorafenib + binimetinib • SLP: 14,9 • SVG: 33,6 m • TRO: 64 %
Ipilimumab • SLP: 3,3 • SVG: 11,2- 15,9- 20 m • TRO: 10- 19%	Pembrolizumab • SLP: 8,3 m • SVG: 32,3 m • TRO: 42- 46%	Nivolumab • SLP: 6,9 m • SVG: 37,6 m • TRO: 43,7%
Nivolumab + Ipilimumab • SLP: 11,5 m • SVG: no alcanzada • TRO: 57,6%		

• Tratamiento sistémico de segunda línea

– Pacientes BRAF no mutados que progresan a primera línea con Anti PD–1

La evidencia en el tratamiento del melanoma metastásico en pacientes refractarios a la inmunoterapia de primera línea es escasa. No existe una estrategia estándar evaluada en estudios randomizados fase III, ni dosis definidas de inmunoterapia en pacientes que progresaron a los anticuerpos anti PD–1 / L1.

Un estudio prospectivo, fase II, abierto, de brazo único, reclutó 70 pacientes con melanoma avanzado que habían progresado con el anticuerpo anti–PD–1 / L1 como terapia previa inmediata (incluidas las combinaciones de anticuerpos no anti–CTLA–4) (J Clin Oncol. 2021;39(24):2647. Epub 2021 May 4). Los pacientes recibieron pembrolizumab 200 mg más ipilimumab a dosis bajas (1 mg / kg) cada 3 semanas por cuatro dosis, seguido de pembrolizumab en monoterapia. Se

excluyeron para este estudio pacientes con: melanoma uveal, toxicidad previa de grado 3–4 por la terapia con anticuerpos anti-PD–1 / L1 que llevaron a la interrupción del tratamiento, metástasis activas del SNC, uso previo de anticuerpos anti-CTLA–4 en el entorno metastásico.

La tasa de respuesta objetiva fue de 29% (20 de 70 pacientes) siendo 5 respuestas completas (7,2%) y 15 respuestas parciales (21,4%). La mediana de la SLP fue de 5 meses (IC del 95%, 2,8 a 8,3). En los pacientes que respondieron, la duración mediana de la respuesta fue de 16,6 meses (IC del 95%, 7,9 a no alcanzado). La mediana de SG (objetivo no preespecificado) fue de 24,7 meses (IC del 95%, 15,2 a no alcanzado). El tratamiento fue bien tolerado, con efectos adversos principales grado 3 y 4 colitis, rash y elevación de las enzimas hepáticas. La tasa de efectos adversos grado 3/4 de la combinación fue baja con respecto a los resultados en primera línea, esto puede deberse a la dosis menor de Ipilimumab 1 mg/kg a un sesgo de selección ya que se excluyeron pacientes con toxicidad grado 3–4 a anti PD1/L1 previa.

En el año 2021 se publicó un estudio retrospectivo en el cual se incluyeron 355 pacientes que habían progresado a un anti PD–1/L–1 siendo tratados con ipilimumab monoterapia (162 pacientes, 46%) o ipilimumab más un anti PD–1 (193 pacientes, 54%). Con una mediana de seguimiento de 22,1 meses, la TRO fue mayor para la combinación (31% vs 13% $p < 0,0001$), al igual que la mediana de sobrevida global (20,4 vs 8,8 meses $p < 0,0001$). Los efectos adversos G3–5 más frecuentes fueron diarrea o colitis (12% vs 20%) y alteración de las enzimas hepáticas (12% vs 9%) con un perfil más favorable para la combinación (Lancet Oncol. 2021;22(6):836. Epub 2021 May 11).

En base a lo expuesto anteriormente, si bien no contamos con ensayos randomizados fase III, creemos que la combinación con ipilimumab más un anti PD–1 es una opción razonable ante la progresión a un agente anti PD–1 en primera línea, cumpliéndose las condiciones establecidas en los estudios mencionados. En tal escenario sugerimos la utilización de Ipilimumab a dosis bajas.

– Tratamiento de segunda línea en pacientes BRAF mutados que progresan a una primera línea anti BRAF/MEK

Se plantea como opción inmunoterapia.

El fase III el Keynote 006 ya analizado incluía pacientes que podían haber recibido una línea de tratamiento previa para enfermedad avanzada (anti BRAF, IFN, QT). Por ende, se incluían pacientes que hubiesen recibido una primera línea de tratamiento anti BRAF previa si eran mutados. Cerca del 35% de los pacientes reclutados tenían una mutación BRAF V600, y cerca de la mitad habían recibido terapia dirigida previamente. En un análisis de subgrupo exploratorio, en los pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores de BRAF–MEK, las medianas de sobrevida global fueron de 20,4 vs 11 meses (diferencia de más de 9 meses), con tasas de respuesta de 32 vs 13%. (Lancet Oncol. 2019;20(9):1239. Epub 2019 Jul 22).

3. TRATAMIENTO DE LAS RECURRENCIAS LOCORREGIONALES

Siempre que sea posible deberá confirmarse la recidiva con punción citológica o biopsia histológica y Re estadificar a los pacientes con estudios de imagen (RxTx, TAC, +/-o PET, +/-RNM)

- Recidiva local en la cicatriz

Es importante diferenciar la recidiva local a nivel de la cicatriz luego de una exéresis inicial inadecuada de aquella que ocurre luego de una exéresis inicial con márgenes adecuados (de peor pronóstico).

En caso de recidiva luego de un tratamiento inicial inadecuado se recomienda la re- exéresis con márgenes según el espesor tumoral y considerar la BGC en función del espesor de Breslow.

Si la recidiva aparece post exéresis inicial adecuada y en ausencia de enfermedad extra ganglionar regional se recomienda la re-exéresis con márgenes negativos y según el caso podrá o no considerarse la BGC.

Luego de una exéresis completa podrá optarse por la observación, la administración de un tratamiento sistémico según las guías de tratamiento adyuvante explicadas anteriormente o la inclusión del paciente en un ensayo clínico.

- Recidiva con lesiones en tránsito o satelitosis

Siempre que sea posible realizar la exéresis quirúrgica completa. Si esta no es posible, las opciones de tratamiento que clásicamente se describen son la inyección intralesional de BCG o interferón alfa, la terapia tópica con imiquimod y en caso de lesiones localizadas en los miembros, la quimioterapia regional mediante perfusión del miembro aislado. Otros tratamientos para considerar en esta situación incluyen la radioterapia y/o el tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada.

Si se logra el status libre de enfermedad podrá considerarse un tratamiento adyuvante según las guías anteriores, la observación exclusiva o la inclusión del paciente en un ensayo clínico.

- Recidiva ganglionar regional

Si previamente no se realizó una linfadenectomía o se realizó en forma parcial se recomienda el vaciamiento ganglionar completo de la región comprometida Posteriormente podrá considerarse un tratamiento según las guías de tratamiento adyuvante explicadas anteriormente, siendo también otras opciones la observación o la inclusión del paciente en un ensayo clínico.

Si previamente se realizó un vaciamiento regional completo se recomienda la resección con márgenes negativos.

Podría considerarse la RT postoperatoria en pacientes con recidiva ganglionar completamente resecada con factores de riesgo como la presencia de múltiples ganglios comprometidos o la extensión extra capsular. Otras potenciales indicaciones de la RT podrían ser la enfermedad ganglionar irresecable o una resección incompleta. En estas dos últimas situaciones también podría indicarse un tratamiento sistémico como en la enfermedad avanzada.

4. SEGUIMIENTO DERMATOLOGICO

El concepto fundamental es que la frecuencia del seguimiento dermatológico debe ser ajustado a cada paciente.

No existen evidencias que soporten intervalos específicos de seguimiento en ningún estadio.

De fundamental importancia es la educación en protección solar y en autoexamen de piel y sectores ganglionares.

El objetivo principal del seguimiento dermatológico es, por un lado, la detección temprana de una recurrencia, búsqueda de satelitosis, metástasis en tránsito o subcutáneas, y por otro la detección de un segundo melanoma primario.

El examen consiste en la inspección de la piel, cuero cabelludo, uñas y palpación de piel, cicatriz operatoria y sectores ganglionares superficiales.

Definir fototipo y daño solar acumulado.

Realización de dermatoscopia manual de la cicatriz y de las lesiones pigmentadas sospechosas.

Definimos lesión sospechosa a aquellas planas, negras asimétricas, diferentes a las demás, mayores de 5 mm de diámetro.

Mapeo de Lunares y dermatoscopia

Los pacientes que tienen múltiples lesiones pigmentadas pasibles de ser sospechosas de melanoma, como nevos melanocíticos atípicos múltiples, síndrome de nevos atípicos, lentigos simples y/o solares múltiples, que debido al alto número de lesiones es difícil el autoexamen y el seguimiento clínico, se ven favorecidos del seguimiento, comparación, registro y mapeo por videodermatoscopia.

La recomendación es seguimiento cada 3-12 meses según:

Estadio, presencia de múltiples nevos atípicos o número alto de nevos comunes, ansiedad del paciente por su enfermedad, capacidad del paciente para el autoexamen y reconocimiento de lesiones cutáneas y ganglionares sospechosas, fototipos bajos: pelirrojos, rubios, ojos y piel clara, historia de quemaduras solares, melanoma previo, inmunocomprometidos, portadores de nevos melanocíticos gigantes, síndrome genético vinculados a cáncer de piel, antecedentes familiares de melanoma (3 o más casos), o de cáncer pancreático(melanoma hereditario), embarazo.

5. PREVENCIÓN

Educación poblacional orientada fundamentalmente a los niños, evitando la excesiva exposición a la radiación UVB y UVA usando ropa adecuada y pantalla solares, protegiendo la piel de las quemaduras solares sin buscar el bronceado.

INTRODUCCIÓN: CARCINOMA BASOCELULAR Y CARCINOMA ESPINOCELULAR

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer más frecuente de la economía. Se puede presentar como una sola lesión o ser múltiple en el mismo individuo y/o asociado a síndromes genéticos. (Clinics in Dermatology 2017;35:616–623. J Am AcadDermatol 2019;80:303–17). Tiene una frecuencia de por lo menos 2/1 respecto al carcinoma escamocelular (CEC). (JAMA dermatol 2015; 151:976–981)

Ambos tumores tienen como factores de riesgo la radiación ultravioleta (RUV), la radiación ionizante, el arsenicismo y la inmunodepresión.

El CEC también tiene como factor de riesgo la infección por el virus del papiloma humano (HPV) y el tabaquismo. Destacamos el uso de cama solares como fuente de RUV vinculado al CPNM, especialmente al CEC (BMJ 2012; 345:e5909)

El CBC se vincula con exposición solar recreacional, intermitente con presencia de quemaduras solares en la infancia, mientras que el CEC se asocia a exposición solar crónica.

Topográficamente el 80 % de los CBCs se localizan en cabeza y cuello y la zona T de la cara es la mayormente comprometida (sector central incluyendo nariz, labios y mentón y lateralmente párpados). El CEC se localiza habitualmente, en las zonas de máxima exposición solar como son las zonas convexas de la cara, pabellón auricular, calva y dorso de manos (Hematol Oncol Clin North Am 2019;33(1):1–12. DermatolClin 2019;37:241–251).

El CBC se origina de los queratinocitos basales de la epidermis y el folículo piloso, muy raramente ocasiona metástasis y la lesión tumoral semiológicamente se caracteriza por la presencia de superficie translúcida o perlada, rodete periférico y telangiectasias gruesas y arborescentes.

Existen formas clínicas planas, nodulares y/o pigmentadas que pueden evolucionar a formas ulceradas, induradas o vegetantes que se correlacionan habitualmente con las formas histológicas más agresivas: infiltrantes, cordonales y metatípicas.

El CEC se origina de queratinocitos de la epidermis, es un tumor queratinizante que generalmente aparece sobre lesiones previas como queratosis actínicas, cicatrices, quemaduras o heridas crónicas entre otras. Puede presentarse en mucosas y semimucosas. A diferencia del CBC se disemina a nivel ganglionar y visceral regional.

Clínicamente el CEC es una lesión tipo nódulo o placa, queratinizante, vegetante, infiltrada, que

evoluciona a la ulceración.

Respecto a la historia clínica en cáncer de piel no melanoma es importante determinar antecedentes familiares y personales de cáncer de piel, historia de exposición solar, tabaquismo y fototipo cutáneo. Del examen físico se destaca el examen de toda la piel y las mucosas, no solamente focalizándonos en el motivo de consulta, ya que muchas veces los tumores son múltiples, y se acompañan de lesiones de fotodaño, lesiones precursoras de CEC, lesiones de HPV en localizaciones de riesgo y presencia de melanoma concomitante. (Nat Cancer Inst 2008;100:1215–1222)

1. CARCINOMA BASOCELULAR

1.1 CARCINOMA BASOCELULAR: DIAGNÓSTICO

Frente a la sospecha de CBC, la conducta para la confirmación diagnóstica es la realización de una biopsia excisional o incisional, según el tamaño y la localización de la lesión. El margen quirúrgico definitivo se definirá según el riesgo del CBC, siendo este, el riesgo de recidiva tumoral y capacidad de invasión local del tumor. (Arch Dermatol 1999; 135(10):1177–83). Si el diagnóstico es altamente sugestivo clínica o dermatoscópicamente, de acuerdo al caso clínico también puede indicarse directamente la exéresis quirúrgica con margen oncológico (J Dermatol 2006; 47:1–12).

Para la valoración de la extensión lesional local, cuando clínicamente se sospecha invasión en profundidad, se requiere de estudios de imagen. La resonancia nuclear magnética con contraste es el estudio indicado para evaluar la infiltración tumoral y la tomografía computada con contraste si se sospecha compromiso óseo subyacente (recomendación de expertos).

1.2 VALORACION DE RIESGO PARA CBC

Como ya mencionamos el riesgo de un CBC se define por la capacidad de invasión local y riesgo de recidiva tumoral.

Los criterios que se toman en cuenta para definir alto y bajo riesgo son: localización, tamaño, definición de los bordes, forma clínica, tipo histológico del tumor, presencia de recidiva, invasión perineural y terreno del paciente.

Como veremos a continuación, a la hora de definir el riesgo del tumor, el tamaño está ligado a la localización del mismo. La valoración de riesgo determina la conducta terapéutica a seguir, que puede ser quirúrgica o no. En caso en que la mejor opción sea quirúrgica, esta valoración determinará los márgenes de exéresis que pueden variar en función de factores anatómicos y funcionales que deben ser considerados caso a caso. (J Am Dermatol 2018;78:540–59)

Según localización y tamaño:

Un tumor mayor o igual a 20 mm es de alto riesgo en cualquier topografía, para tumores menores cobra importancia la localización del tumor.

En frente, mejillas, cuero cabelludo, cuello y zona pre-tibial (área M) son de alto riesgo los tumores mayores o iguales a 10 mm.

El resto de la cara (high risk mask), genitales, manos y pies (zona H) son zonas de alto riesgo en sí mismas, donde el tamaño tiene menor importancia. (J Am Acad Dermatol 2018;78:540–59. Facial Plast Surg Clin N Am 2019;27:15–34. European Journal of Cancer 118 (2019) 10e34)

Según Formas clínicas:

Las lesiones de límites indefinidos y las formas esclerodermiformes son siempre de alto riesgo.

Según Formas histológicas:

Las formas micronodulares, infiltrativas, morfeiformes, metatípicas y con invasión perineural son de alto riesgo.

También se consideran de alto riesgo las recidivas tumorales, lesiones que surgen sobre piel irradiada previamente, o aquellos que recibieron tratamiento primario incompleto.

El paciente inmunodeprimido es siempre de alto riesgo.

1.3: TRATAMIENTO

CBC de bajo riesgo:

Está indicada la resección mediante cirugía convencional con márgenes clínicos de 4 mm en superficie y una capa de tejido celular subcutáneo en profundidad, con estudio anatomopatológico diferido (Arch Dermatol 1987; 123:340–344), lográndose una tasa de curación del 98% evaluada a los 5 años de seguimiento (Dermatol Surg 2007; 33: 579–587, Arch Dermatol 2007; 143; 1131–1136).

Cabe destacar que márgenes menores a 4 mm (2–3 mm) pueden ser aceptados en tumores pequeños y bien circunscriptos (J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:1828–31).

Para los pacientes no candidatos a cirugía, o que optan por no realizar la misma, se pueden realizar terapias destructivas sin estudio de márgenes, sabiendo que las tasas de curación son menores. Estas terapias son el curetaje y electrofulguración (excepto en zonas de pelo terminal como cuero cabelludo, pubis, barba, axilas). También están indicadas las terapias superficiales como criocirugía, imiquimod, 5 fluoracilo tópico o terapia fotodinámica en formas clínicas superficiales, cuando la cirugía o la radioterapia no son practicables, o no preferidas por el paciente. (Journal of Investigative Dermatology, 2018, 138, 3, 527 – 533)

La radioterapia es una opción terapéutica válida en pacientes no candidatos para la cirugía, y contraindicada en los síndromes genéticos de basocelulares múltiples

Si los márgenes son positivos la decisión debe ser individualizada. De preferencia se considerará una nueva resección siempre que sea posible, mediante cirugía convencional o la cirugía micrográfica de Mohs (CMM). La radioterapia está indicada para pacientes no candidatos a la cirugía.

La observación y seguimiento constituyen una opción en algunas situaciones bien especificadas donde no sea posible la resección (teniendo en cuenta situación del paciente, comorbilidades, topografía de la lesión). (Lancet Oncol 2008; 9:1149–56)

CBC de alto riesgo:

En pacientes portadores de carcinomas basocelulares de alto riesgo y en aquellos en los que son localmente invasivos o metastásicos se recomienda la evaluación del tratamiento por equipo multidisciplinario que estará formado por diferentes especialistas, de acuerdo a la topografía implicada.

El tratamiento quirúrgico es de elección, tanto mediante cirugía convencional o CMM. (Eur J Cancer 2014;50(17):3011–3020) (J Am Dermatol 2018;78:540–59)

La elección de la técnica queda supeditada a características particulares de cada tumor de alto riesgo, siendo de especial importancia la topografía.

De estar disponible, la CMM (según estudios en su mayoría retrospectivos), tiene tasas más altas de curación, menor índice de recidivas, mayor control de los márgenes quirúrgicos y el mínimo sacrificio innecesario de tejidos sanos. (Eur J Cancer 2014;50(17):3011–3020, Facial Plast Surg Clin N Am 2019;27:15–34. Eur J of Cancer 2019; 118:10e34. Hematol Oncol Clin N Am 2019; 33:13–24). Esto toma relevancia en los casos de alto riesgo por recurrencia, sobre todo en zonas de alto riesgo de la cara, donde un ensayo clínico ha demostrado un mayor índice de curación con esta técnica, dado que permite una verificación histológica más completa de la extirpación tumoral (Eur J Cancer 2014;50(17):3011–3020). Lo mismo sucede en casos en los que la resección convencional implique pérdidas excesivas de tejido que comprometan la arquitectura de la zona, tanto funcional como estéticamente, donde la CMM puede ofrecer mejores resultados dado que minimiza la resección de tejido sano. (J Dermatol Surg Oncol 1989; 15:315–328, J Dermatol Surg Oncol 1989; 15:424)431).

La resección mediante cirugía convencional implica la utilización de márgenes quirúrgicos mayores a 4 mm (entre 5 y 10 mm), de acuerdo al caso clínico (no existen ensayos randomizados que definan los márgenes, se basa en opinión de expertos).

Vale remarcar que la CMM quedará supeditada a la disponibilidad de la técnica en nuestro medio.

En casos de márgenes negativos, con invasión perineural extensa considerar radioterapia adyuvante, tanto para pacientes tratados con cirugía convencional como con CMM (recomendación de expertos).

Si los márgenes son positivos en caso de cirugía convencional está indicada la re–resección quirúrgica o la CMM. De segunda elección la radioterapia (recomendación de expertos).

Cuando en la Cirugía Micrográfica de Mohs se objetiva compromiso de estructuras extra cutáneas, como compromiso óseo, muscular, intra–orbitario, tendinoso, etc., pueden estar indicadas la cirugía convencional o la radioterapia (recomendación de expertos).

Si se encuentra fuera de posibilidad quirúrgica, la radioterapia es una opción como tratamiento único en tumores primarios. Se sugiere no sea considerada en pacientes con Sd de Gorlin por incremento del riesgo carcinogénico, y en pacientes con CBC recurrentes ya irradiados por riesgo de toxicidad acumulativa (Cancer. 1995;75(9):2351).

1.4. TRATAMIENTO SISTEMICO EN CBC

– Primera línea con inhibidores vía Hedgehog.

En este escenario contamos con estrategias terapéuticas de bloqueo de la vía de señalización Hedgehog, implicada en la carcinogénesis de los tumores Basocelulares.

Uno de ellos es el Vismodegib, molécula de administración oral. En el estudio Fase II ERIVANCE, multicéntrico, no randomizado, de dos cohortes, se enrolaron 104 pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado no resecable (71) o metastásico (33). Se presentó inicialmente en 2012 y se actualizó con mayor seguimiento (39 meses) en 2017. (Sekulic et al N Engl J Med 2012; 366:2171–9, Sekulic et al. BMC Cáncer (2017) 17:332). Todos los pacientes recibieron vismodegib 150 mg vía oral día. El objetivo primario fue la tasa de respuesta determinada por comité revisor independiente. En los pacientes metastásicos la tasa de respuesta objetiva determinada por el comité independiente fue de 30%, con un IC de 95% (16–48), con una $P=0,001$ para el objetivo propuesto de superar el 10%. Todas las respuestas en pacientes metastásicos fueron parciales. En el grupo de pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado la tasa de respuesta objetiva determinada por el comité independiente fue de 43% con un IC de 95% (30–56), con una $P < 0,001$ para el objetivo propuesto de superar el 20%. Con seguimiento de 39 meses se mantuvieron e incluso incrementaron las tasas de respuesta (solo determinadas por investigador). La duración mediana de la respuesta fue de 14,8 meses en los metastásicos, y 26,2 en los locorregionalmente avanzados. La SLP fue de 9,3 y 12,9 meses y la SVG 33,4 y no alcanzada respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron espasmos musculares, alopecia, trastornos del gusto, pérdida de peso y fatiga.

En base a estos resultados puede considerarse el tratamiento con Vismodegib 150mg vo/día hasta progresión o intolerancia en pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico que hayan recaído luego de la cirugía/RT, o no sean candidatos a cirugía o radioterapia.

Otra molécula de administración oral que también bloquea la vía Hedgehog es el Sonidegib. El ensayo BOLT evalúa su eficacia, siendo un estudio fase 2 randomizado, doble ciego, donde se reclutaron 230

pacientes portadores de BCC locorregionalmente avanzado (laBCC) no aptos para cirugía curativa / radioterapia o metastásicos (mBCC). Se randomizaron 1: 2 a sonidegib 200 mg (laBCC, n = 66; mBCC, n = 13) u 800 mg (laBCC, n = 128; mBCC, n = 23). La respuesta tumoral se evaluó por revisión central utilizando los criterios mRECIST y RECIST v1.1. El EP primario fue la tasa de respuesta objetiva por comité de revisión central en los pacientes LaBCC y en mBCC. Fueron EP secundarios las respuestas completas, tiempo a la respuesta, duración de respuesta, sobrevida libre de progresión y seguridad. Si bien el trabajo no estaba diseñado para comparar la eficacia entre las distintas dosis, ya en la presentación inicial de 2015 (Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):716–28) se vio que no existía diferencia clínica en cuanto a la respuesta entre ambos esquemas, y si una peor tolerancia con 800mg, por lo que la dosis aprobada fue de 200mg/vo/día. Con 30 meses de seguimiento en los pacientes tratados con sonidegib 200 mg las tasas de respuesta objetiva medidas por comité de revisión central fueron 56.1% en laBCC y 7.7% en mBCC. Solo se alcanzó beneficio significativo para el grupo de laBCC (se requería mas de 30% de TRO). La mediana de duración de la respuesta fue 26.1 meses en laBCC y 24.0 meses en mBCC. La mediana de supervivencia global no se alcanzó en ninguna de las poblaciones. Las tasas de supervivencia global a 2 años fueron del 93,2% (laBCC) y del 69,1% (mBCC). Los efectos adversos más frecuentes fueron espasmos musculares con y sin elevación de CK, alopecia, trastornos del gusto y fatiga.

En base a lo expuesto, Sonidegib a dosis 200mg puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes debidamente seleccionados con BCC locorregionalmente avanzado dado que ha demostrado eficacia en tasa de respuesta y seguridad a largo plazo en esta población. (J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Mar;32(3):372–381).

– Pacientes con Sd. De Gorlin o Sd de Carcinomas basocelulares múltiples

En caso de tratamiento de pacientes con sd de Gorlin, contamos con varios trabajos de brazo único y de reportes de casos que han mostrado buenas respuestas al tratamiento con vismodegib.

Un estudio publicado en N Engl J Med. 2012 7 de junio; 366 (23): 2180–8, multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo estudio vismodegib en pacientes con Síndrome de Gorlin. Fueron estudiados 41 pacientes, aleatorizados 2:1 para recibir vismodegib oral (n=26) 150mg/día o placebo (n=15) durante 18 meses. A los tres meses, se detectó una incidencia media por paciente significativamente menor de nuevos CBC en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo (2 versus 29 CBC por año). El tamaño de los tumores presentes disminuyó en mayor medida en los pacientes que recibieron vismodegib que en los que recibieron placebo, y algunos pacientes lograron una remisión completa. Los tumores volvieron a crecer después de la interrupción del fármaco. En un seguimiento de 36 meses, 37 pacientes continuaron con vismodegib. En los 11 pacientes inicialmente asignados al placebo, vismodegib redujo el desarrollo de nuevos CBC elegibles quirúrgicamente en comparación con el placebo (0,4 frente a 30 CBC por año).

Inmunoterapia en CBC

Los CBC también tienen una alta carga mutacional producto de su relación con la exposición solar, lo que en teoría los hace candidatos potenciales a la inmunoterapia.

En 2021 se publicó un estudio fase II de brazo único, abierto, multicéntrico, que evaluó el uso de cemiplimab 350mg cada 3 semanas por 93 semanas o hasta progresión lesional o intolerancia. Se incluyeron 84 pacientes portadores de CBC no candidatos a tratamiento local con CBC metastásico (grupo 1) o locorregionalmente avanzado (grupo 2), que ya habían recibido tratamiento con un inhibidor de la vía Hedgehog y habían progresado, o lo suspendieron por intolerancia o con 9 meses de tratamiento solo habían alcanzado una enfermedad estable. El objetivo primario fue la TRO. Se reportaron solo los datos del grupo 2 (locorregionalmente avanzados) donde se evidenció una TRO de 31% (6% completas), con una mediana de duración de respuesta no alcanzada, y una tasa de respuesta a los 12 meses de 85%. La mediana de SLP fue de 19 meses, con mediana de supervivencia global no alcanzada. El perfil de seguridad no difirió de lo esperado.

Si bien los resultados corresponden a un fase II único, y con poco seguimiento, creemos que podría representar una opción de tratamiento para este grupo de pacientes. Nos parece importante mencionar que es el primer trabajo prospectivo que evalúa un tratamiento sistémico luego de progresión a inhibidores de la vía Hedgehog.

2. CARCINOMA ESCAMOCELULAR

2.1: CARCINOMA ESCAMOCELULAR: DIAGNÓSTICO

Frente a la sospecha de CEC, la conducta para confirmación diagnóstica es la realización de una biopsia incisional o excisional, según el tamaño y la localización del tumor.

Si el diagnóstico es altamente sugestivo por la clínica se indica directamente la exéresis quirúrgica con margen oncológico. (recomendación de expertos)

El margen quirúrgico definitivo se definirá según el riesgo. A diferencia del CBC, para el CEC nos referimos no solamente al riesgo de recidiva tumoral, sino también al riesgo de compromiso regional ganglionar y de metástasis a distancia. (Lancet Oncol 2008; 9:713–20).

Para la valoración de la extensión lesional local, cuando clínicamente se sospecha invasión en profundidad, se requiere de estudios de imagen. La resonancia nuclear magnética con contraste es el estudio indicado para evaluar la infiltración tumoral y la tomografía computada con contraste si se sospecha compromiso óseo subyacente (recomendación de expertos).

2.2: VALORACION DE ALTO O BAJO RIESGO en CEC

Los criterios que se toman en cuenta para definir alto y bajo riesgo son: localización, tamaño, definición de los bordes, recurrencia, inmunodepresión, lesión sobre zona irradiada o proceso

inflamatorio crónico, características clínicas como rápido crecimiento y síntomas neurológicos; características histopatológicas como grado de diferenciación, formas acantolíticas, adenoescamosas, desmoplásicas o metaplásicas y espesor o nivel de invasión; la invasión perineural, linfática o compromiso vascular.

Se destaca la inmunodepresión como factor de gran importancia donde además se invierte la relación CBC/CEC.

El tamaño está ligado a la localización a la hora de definir alto o bajo riesgo como veremos a continuación. La valoración de riesgo determina la conducta terapéutica a seguir, que puede ser quirúrgica o no, y en el caso que la mejor opción sea la quirúrgica, determinara los márgenes de exéresis que pueden variar en función de factores anatómicos, funcionales y estéticos que deben ser considerados caso a caso.

Según localización y tamaño:

Un tumor mayor o igual a 20 mm es de alto riesgo en cualquier topografía, y para tumores menores cobra importancia la localización del tumor.

En frente, mejillas, cuero cabelludo, cuello y zona pre-tibial (área M) son de alto riesgo los tumores mayores o iguales a 10 mm.

El resto de la cara (high risk mask), genitales, manos y pies (zona H) son zonas de alto riesgo en sí mismas, donde el tamaño tiene menor importancia. (J Am Acad Dermatol 2018;78:560-78)

Destacamos especialmente zonas de alto riesgo como la región pre-auricular y oído externo, bermellón, territorios mucosos y piel no expuesta al sol (Squamos cell carcinoma treatment. Treatment. Skin cancer treatment PDQ, National Cancer Institute; last modified Julio 2012).

Según elementos histológicos

Según el grado de diferenciación son de alto riesgo los tumores pobremente diferenciados o indiferenciados.

Según el tipo histológico son de alto riesgo los CEC acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico o metaplásico (carcino-sarcomatoso)

Según la profundidad o nivel de invasión tumoral, son de alto riesgo los de espesor mayor o igual a 6 mm y cuando existe compromiso del tejido graso subcutáneo. La presencia de invasión perineural, linfática o compromiso vascular también son elementos de alto riesgo. (J Am Acad Dermatol. 2018;78:560-578)

2.3: TRATAMIENTO CEC

Bajo riesgo:

Es importante remarcar que si bien se trata de una entidad clínica muy frecuente, no contamos con ensayos randomizados en el área, y las revisiones sistemáticas no han mostrado resultados concluyentes, por lo que las recomendaciones se basan más que nada en series retrospectivas y opiniones de expertos

Está indicada la resección mediante cirugía convencional con márgenes clínicos de 4–6 mm en superficie y una capa de tejido celular subcutáneo en profundidad, con estudio anatomopatológico diferido, lográndose una tasa de curación histológica del 95% (BMJ. 2013 Nov 4;347:f 6153).

Existen casos que a pesar de que la opción quirúrgica sea posible, se puede optar por terapias destructivas sin estudio de márgenes, sabiendo que las tasas de curación son menores (pequeños, superficiales y bien definidos que se encuentran en sitios no críticos y de bajo riesgo). Estas terapias son el curetaje y electrofulguración (excepto en zonas de pelo terminal como cuero cabelludo, pubis, barba, axilas). También pueden estar indicadas las terapias superficiales como criocirugía, imiquimod, 5 fluoracilo tópico o terapia fotodinámica en enfermedad de Bowen (carcinoma in situ) cuando la cirugía o la radioterapia no son practicables, o no preferidas por el paciente. La principal desventaja de estas técnicas es la falta de confirmación histológica de los márgenes tumorales. No se han evaluado en ensayos randomizados con las técnicas de resección (BMJ. 2013 Nov 4;347:f 6153)

Si los márgenes son positivos está indicada una nueva resección mediante cirugía convencional, siendo también la CMM una opción en determinadas circunstancias. No hay trabajos randomizados que comparen ambas técnicas entre sí.

La radioterapia está indicada para pacientes no candidatos a la cirugía con lesiones localizadas en áreas sensibles cosméctica o funcionalmente. Es importante tener en cuenta que el resultado cosméptico a largo plazo depende del fraccionamiento de la radioterapia y del tamaño del tumor. Es importante tener en cuenta que los buenos resultados cosméuticos iniciales pueden deteriorarse con el tiempo (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990;19(2):235).

Alto riesgo:

En pacientes portadores de CEC de alto riesgo y en aquellos en los que son localmente invasivos o metastásicos se recomienda la evaluación del tratamiento por equipo multidisciplinario que estará formado por diferentes especialistas, de acuerdo a la topografía implicada.

El tratamiento quirúrgico es de primera elección. La mejor evidencia disponible surge de estudios retrospectivos y muestra que la CMM tiene mejores tasas de curación, menor índice de recidiva y menor sacrificio innecesario de tejido sano que la cirugía convencional, por lo que se recomienda la CMM como primera opción en caso de estar disponible. (J Am Acad Dermatol 1992;26(6):976–90. BMJ. 2013;347: f6153, Dermatol Surg. 2010;36(10):1544, J Am Acad Dermatol. 2005;53(2):253. Dermatol Clin 2019; 37:241–251. J Am Acad Dermatol 2019; S0190–9622(19):32302–3. J Am Acad Dermatol 2018;78(3):560–78. Dermatol Surg 2015;41(11):1214–40).

De no disponer de CMM, la cirugía convencional es de elección. No se disponen de estudio prospectivos y randomizados que comparen estas dos técnicas. La resección mediante cirugía convencional implica la utilización de márgenes quirúrgicos más amplios de 6 mm, a definir según factores del tumor y del paciente (Opinión de expertos)

En caso de márgenes negativos considerar radioterapia adyuvante si el tumor presenta invasión perineural extensa, tanto para pacientes tratados con cirugía convencional como con CMM (recomendación de expertos).

Si los márgenes son positivos en caso de cirugía convencional está indicada la re-resección quirúrgica o la CMM. En caso de que no sea posible la re-resección, puede indicarse tratamiento con RT. Cuando en la Cirugía Micrográfica de Mohs se objetiva compromiso de estructuras extra cutáneas, como compromiso óseo, muscular, intraorbitario, tendinoso, etc, pueden estar indicadas la cirugía convencional o la radioterapia. (recomendación de expertos)

Si el tumor primario se encuentra fuera de posibilidad quirúrgica la radioterapia es una opción como tratamiento único, aunque la misma presenta mayores tasas de recaída local (por evaluación retrospectiva, 15–20% más) (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(2):406).

2.4 CONDUCTA EN COMPROMISO REGIONAL EN CEC

En caso de adenopatías palpables o por imagen, se estudian por punción con aguja fina (PAAF). Si es negativa, se re-evalúa o se biopsia. Si es positiva la PAAF pasa a tratamiento quirúrgico según región.

En cabeza y cuello si hay 1 adenopatía solitaria menor a 3cm se realiza vaciamiento homolateral selectivo de cuello. Si hay una adenopatía solitaria mayor de 3 cm o múltiples homolaterales se realiza vaciamiento exhaustivo homolateral de cuello, así como si hay ganglios bilaterales el vaciamiento será bilateral. Si se comprueba por anatomía patológica un ganglio positivo menor a 3 cm sin compromiso extracapsular la conducta puede ser RT adyuvante u observación. Si el ganglio es mayor a 3 cm o hay más de un ganglio positivo se recomienda RT adyuvante. De existir compromiso extracapsular independientemente del número de ganglios positivos la conducta propuesta es la RT y considerar QT (Anadolu-Brasic R. Squamous Cell Carcinoma of the Skin. In Nouri K. Skin Cancer 2008. Mc Graw Hill; p86–115, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;17(2):122, Head Neck. 2002 May;24(5):417–22, Laryngoscope. 2005;115(5):870).

En tronco y extremidades con ganglios positivos se realiza el vaciamiento ganglionar. Si el compromiso ganglionar es múltiple o hay evasión extracapsular, se recomienda realizar RT.

Si esta fuera de opción quirúrgica, está indicado RT con o sin QT, para luego valorar la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

En caso de tumor de alto riesgo local sin adenopatías palpables la biopsia y estudio de ganglio centinela no es una indicación estándar. (World J Surg Oncol 2011; 9:80).

2.5: TRATAMIENTO SISTEMICO EN CARCINOMA ESCAMOCELULAR.

- QUIMIOTERAPIA EN CEC

No contamos con ensayos randomizados que hayan evaluado el rol de la quimioterapia en pacientes con CEC avanzado o metastásico, por lo que las recomendaciones se establecen en base a pequeños estudios fase II y retrospectivos (Cancer Medicine. 2020;9:7381-7387).

Los planes en base a sales de platino han probado ser activos y son los más recomendados. (J Clin Oncol 2002; 20:364-70). Otras opciones de tratamiento incluyen los taxanos (Cancer Invest. 2006; 24(4):396) y al cetuximab monodroga (J Clin Oncol 2011; 29:3419-26). Son las opciones que han mostrado una mayor TRO, la cual ronda el 20-25% (Cancer Medicine. 2020;9:7381-7387). Otras drogas como las fluoropirimidinas en combinación con platinos no superan el 10%.

- Inmunoterapia en CEC

Dado las características biológicas de los carcinomas escamo-celulares (alta carga mutacional e incidencia aumentada en inmunodeprimidos) se evaluó el beneficio de la inmunoterapia en estos tumores. Se han publicado recientemente dos estudios fase II que han evaluado agentes anti PD-1 (Cemiplimab y Pembrolizumab), con tasas de respuesta que rondan el 50%, lo cual los hace ver como posibles estrategias en esta área.

El cemiplimab (anti PD-1) fue evaluado en un fase II, abierto, de brazo único, con 3 grupos de pacientes (Lancet Oncol. 2020;21(2):294. Epub 2020 Jan 14)

En el grupo 1 y 3 se incluyeron pacientes metastásicos, que podían haber recibido previamente algún tratamiento sistémico por su condición, y recibieron cemiplimab 3mg/Kg cada 2 semanas por 96 semanas y cemiplimab 350mg cada 3 semanas por 96 semanas respectivamente. El objetivo primario fue la TRO, y se excluyeron pacientes inmunodeprimidos y portadores de enfermedades autoinmunes sistémicas. La TRO de ambos grupos en conjunto fue de 45%, siendo la mayoría duraderas y con un perfil de seguridad aceptable. La mediana de SLP no fue alcanzada, con tasa de SLP a 18 meses de 47,5%. La mediana de SVG tampoco fue alcanzada, con tasa de SVG a 12 meses de 80%. En análisis exploratorio no se vieron diferencias en cuanto a expresión de PD-L1 o TMB.

El grupo 2 incluyó pacientes locorregionalmente avanzados no candidatos a cirugía o radioterapia. Se requería una discusión multidisciplinaria, y un registro estricto sobre la inoperabilidad, irresecabilidad y no posibilidad de tratamiento radiante (ya sea porque no se consideraba apropiado por el oncólogo radioterapeuta o porque ya había recibido dosis radicales). Recibieron cemiplimab 3mg/kg cada 2 semanas por 96 semanas, y se evidenció una TRO de 44%, siendo la mayoría duraderas y con un perfil de seguridad aceptable. La mediana de SLP no fue alcanzada, con tasa de SLP a 12 meses de 58%. La mediana de SVG tampoco se alcanzó, con una tasa de SVG a 12 meses de

93%. En análisis exploratorio no se vieron diferencias en cuanto a expresión de PD-L1 o TMB. El perfil de seguridad no difirió de lo esperado.

El estudio KEYNOTE-629 también es un fase II de brazo único, abierto, multicéntrico, que también excluyó inmunodeprimidos y portadores de enfermedades autoinmunes. (Ann Oncol. 2021;32(10):1276. Epub 2021 Jul 20, J Clin Oncol. 2020;38(25):2916. Epub 2020 Jul 16)

Incluyó dos grupos de pacientes, una cohorte R/M, (recurrentes/metastásicos donde los pacientes presentaban recidiva locorregional no curable mediante cirugía o RT luego de haber recibido un tratamiento local exitoso y/o CEC metastásico. La otra cohorte de locorregionalmente avanzados, LA, incluía pacientes que debutaban con enfermedad locorregionalmente avanzada, no elegibles para cirugía, no candidatos a radioterapia o con mala respuesta a la misma. Podían haber recibido tratamiento sistémico pero con criterio curativo (concurrente a RT). Con una mediana de seguimiento > 1 año en la cohorte LA y de 2 años en la cohorte R/M la TRO fue de 50% (con 16,7% de respuestas completas) y 35,2% (con 10,5% de respuestas completas) respectivamente.

Los análisis de subgrupos por línea de terapia en la cohorte R/M mostraron evidencia de una actividad clínica más sólida y potencialmente más precoz en pacientes que recibieron pembrolizumab como terapia de primera línea versus como terapia de segunda línea o más (TRO 50,0% vs. 33,0%); con tiempo medio a la respuesta de 1,4 frente a 2,1 meses.

La mediana de SLP en la cohorte R/M fue de 5,7 meses, con tasa de SLP a 12 meses de 36,4%, siendo en la cohorte LA no alcanzada y 54,4% respectivamente. La mediana de SVG en la cohorte R/M fue de 23,8 meses, con tasa de SVG a 12 meses de 61%, siendo en la cohorte LA no alcanzada y 73,6% respectivamente. El perfil de seguridad no difirió de lo esperado.

Como conclusión creemos que tanto cemiplimab como pembrolizumab son opciones adecuadas, teniendo importante precaución en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión de ambos estudios.

SEGUIMIENTO Y PROFILAXIS EN CANCER DE PIEL NO MELANOMA

El seguimiento debe ser ajustado para cada paciente de acuerdo a sus factores de riesgo y su evolución. Cada 4 meses el primer año, cada 6 meses el segundo y anualmente de por vida.

El seguimiento debe incluir inspección y palpación de la cicatriz, de los territorios ganglionares y del resto de la piel, particularmente buscando nuevos tumores de piel no melanoma y lesiones melanocíticas de riesgo. Es conveniente incentivar el autoexamen de piel e insistir sobre las medidas de protección solar (fotoeducación).

Considerar el tratamiento de los pacientes con queratosis actínicas múltiples, campo de cancerización con las diferentes opciones indicadas para cada caso en particular con su dermatólogo tratante. (Hofbauer G et al Swiss Med Wkly 2014; 144:w14026).

La nicotinamida profiláctica ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de piel no melanoma. Se recomienda fundamentalmente en pacientes con CEC múltiples y queratosis actínicas múltiples (pacientes de alto riesgo para cáncer de piel no melanoma). Dosis: 500 mg cada 12 hrs vía oral durante un año. (Chen A et al A Phase 3 Randomized trial of Nicotinamide for skin cancer Chemioprevention N Eng J Med 2015;373(17):1618–26.)

INTRODUCCIÓN

El melanoma del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) es una entidad poco frecuente, siendo su incidencia de 5 a 6 casos por millón de habitantes. Es el tumor maligno intraocular primario más frecuente y el tipo de melanoma no cutáneo más frecuente. Su relación con el melanoma de piel es de 1-8 en los EE. UU, la edad de mayor presentación es en la sexta década de vida y su incidencia asciende con la edad, siendo más frecuente en hombres que en mujeres.

A pesar del tratamiento primario el 50% desarrollan metástasis.

En cuanto a la localización anatómica, 7% de los casos corresponden al tracto uveal anterior (iris), mientras que el 93 % restante corresponden al tracto uveal posterior, siendo a nivel coroideo el lugar donde se diagnostican el 90% de estos tumores y a nivel del cuerpo ciliar el 3% de los mismos.

DIAGNOSTICO:

Los melanomas uveales a menudo se presentan sin síntomas y se descubren en un examen ocular de rutina.

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentarán síntomas visuales siendo lo más frecuente los defectos del campo visual, principalmente la disminución brusca de la agudeza visual por desprendimiento de retina.

Diagnóstico de melanoma de Iris

El diagnóstico es clínico por biomicroscopía, visualizando lesión iridiana de pigmentación variable. Apoya el diagnóstico la localización inferior, presencia de corectopía, glaucoma secundario, siembra angular, ectropión uveal e hipema. La forma difusa se presenta con heterocromía hiperocrómica adquirida.

- Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT): es útil en tumores pequeños.
- Ultrasonografía biomicroscópica (UBM): para tumores grandes ayuda a valorar la extensión posterior del tumor.
- Transiluminación es útil para determinar el compromiso del cuerpo ciliar.
- Angiografía con fluoresceína puede mostrar vascularización intrínseca, no es patognomónico.

Biopsia: La punción con aguja fina se utiliza ocasionalmente para tumores pequeños. Se puede obtener una muestra representativa en la mayoría de los casos con escasas complicaciones.

Diagnóstico de melanoma de cuerpo ciliar y melanoma coroideo

El examen clínico es el principal elemento diagnóstico.

- Melanoma de cuerpo ciliar: mediante biomicroscopía. Lesión del cuerpo ciliar de pigmentación variable. Apoya el diagnóstico la presencia de vasos episclerales dilatados en el cuadrante del tumor, catarata sectorial, subluxación del cristalino, glaucoma secundario, desprendimiento de retina y neovascularización del iris.
- Melanoma coroideo, mediante oftalmoscopia indirecta, siendo este el gold estándar para el diagnóstico. Lesión de pigmentación variable, de localización subretinal, en forma de domo u hongo, raramente se presenta en forma difusa. Apoya el diagnóstico, el espesor mayor a 2 mm, localización del margen lesional a menos de 3 mm del nervio óptico, una agudeza visual menor a 20/50, la presencia de pigmento naranja y líquido subretinal, la ausencia de halo y de drusas, y un diámetro mayor a 5 mm.

Ultrasonografía ocular: principal estudio complementario para el diagnóstico. Permite medir el espesor de la lesión.

- Ultrasonografía modo A, muestra un patrón tumoral sólido, con reflectividad interna media a baja
- Ultrasonografía modo B, muestra lesiones sólidas con ecogenicidad media a baja, en forma de domo u hongo. La presentación en forma de hongo o botón de camisa es muy sugestiva de melanoma coroideo. El borde anterior tiene alta reflectividad, pero la masa es acústicamente vacía, dando apariencia negra al interior del tumor. Puede observarse excavación corioidea, desprendimiento exudativo de retina, hemorragia subretiniana, hemorragia vítrea y extensión escleral.

La transiluminación es útil ante la sospecha de un melanoma del cuerpo ciliar o un melanoma coroideo anterior.

Tomografía de coherencia óptica (OCT): es útil en lesiones de menos de 3 mm de espesor. Lesiones hiperreflectivas en forma de domo, con superficie lisa. Pueden presentar depósitos de lipofusina. Confirma presencia de líquido subretinal.

Angiografía con fluoresceína: No existe ningún patrón patognomónico. Los tumores que han roto la membrana de Bruch revelan característicamente un patrón de doble circulación.

Angiografía con verde de indocianina: permite mejor visualización de la vascularización interna del melanoma, ayuda a diferenciar el melanoma del hemangioma coroideo.

Auto fluorescencia: puede detectar presencia de pigmento naranja (lipofusina).

TAC orbitaria: puede evidenciar tumoración intraocular hiperdensa con realce leve a moderado con contraste.

RNM orbitaria: tumoración intraocular que aparece hiperintensa en T1 e hipointensa en T2.

Biopsia Aspiración con aguja fina en melanomas uveales: Raramente es necesario para el diagnóstico en los casos típicos. Puede ser útil en tumores pequeños o lesiones amelanóticas con duda diagnóstica. No está demostrado que pueda generar diseminación iatrogénica, ni que aumente el riesgo de metástasis. Se obtiene una muestra satisfactoria en la mayoría de los casos. No se realiza de rutina para el diagnóstico. Se realiza para la clasificación citogenética, fundamental factor pronóstico.

En base a las mutaciones cromosómicas individuales, el riesgo de metástasis aumenta en la monosomía parcial de cromosoma 3, monosomía total de cromosoma 3, pérdida de 6q, pérdida de 8q, y ganancia de 8q.

Tipos de melanoma uveal según las aberraciones cromosómicas (TCGA altas)

- Clase A: Disomía 3, disomía 8 (D3, D8)
- Clase B: Disomía 3, extra 8q (D3, G8q)
- Clase C: Monosomía 3, extra 8q (M3, G8q)
- Case D: Monosomía 3, extra 8q (múltiple), (M3,G8qm)

Riesgo de metástasis en 4 años:

- Clase A: 3 %
- Clase B: 10 %
- Clase C: 25 %
- Clase D: 41 %

ESTADIFICACIÓN:

El tratamiento local para el melanoma uveal es eficaz en prevenir la recurrencia local en más del 95% de los casos, sin embargo, hasta el 50% de los pacientes tienen riesgo de enfermedad metastásica.

Se recomienda realizar TC de Tórax y abdomen para estadificación inicial.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA:

Se plantean diferentes opciones, que dependen de la localización, la extensión y el tamaño del tumor, la agudeza visual al momento de la presentación, y el estado sistémico del paciente.

Existen varias alternativas terapéuticas, que se enumeran a continuación:

- Observación

- Radioterapia con placa de yodo (braquiterapia)
- Radioterapia con partículas cargadas, haz de protones, iones de helio o radiocirugía estereotáctica (tele terapia)
- Termoterapia transpupilar
- Resección tumoral transescleral local/cirugía micro incisional (preserva la anatomía y estructura ocular, intenta preservar la visión, curación)
- Enucleación
- Exanteración

Observación:

La observación es una de las posibles opciones terapéuticas en pacientes con melanoma uveal, existiendo para las mismas indicaciones precisas.

Puede plantearse en melanoma de iris en pacientes asintomáticos con lesiones pequeñas y estables. Los melanomas de iris tienen desenlaces relativamente benignos con una tasa de supervivencia a 5 años de más de 95 %. En su mayoría se componen de células fusiformes y a menudo su tamaño es más pequeño que el de los melanomas posteriores porque se detectan más rápido.

Por lo tanto, en general se prefiere un tratamiento conservador cuando sea posible. Cuando el crecimiento tumoral es evidente, documentado, superficie con nódulos, altura >2mm, prominente vascularización, e hipema asociado, o la enfermedad está diseminada en el momento del examen inicial se justifica una intervención quirúrgica.

El seguimiento de los pacientes con melanoma de iris en los que se decide realizar observación incluye una gonioscopía, transiluminación del globo ocular, oftalmoscopia indirecta con 360° de depresión escleral, ecografías y fotografías seriadas para registrar la progresión de tamaño o crecimiento del tumor.

Tratamiento Quirúrgico: Melanoma de Iris

Los factores predictivos de crecimiento de nevo a melanoma se pueden agrupar con la mnemotecnica ABCDEF (al igual que para el melanoma de piel):

Age – edad de presentación <40 años

Blood – sangre en cámara anterior (hipema)

Clock – localización entre las 4 –9 horas reloj

Diffuse – configuración difusa

Ectrópion uveal

Feathery margin – bordes plumosos

Shields y colaboradores (Retina, 39(10), 1852–1860), reportaron una tasa de crecimiento de nevo a melanoma del 3% a los 5 años, del 4% a los 10 años, y de un 11% a los 20 años de seguimiento.

La resección quirúrgica tiene ventajas como la confirmación del diagnóstico, evaluación del pronóstico y la realización de tratamiento en un solo procedimiento quirúrgico.

En base a estudios retrospectivos (Arch Ophthalmol. 2009;127(8):98, Arch Ophthalmol. 1997;115(12):1537), se plantea que se beneficiarían de tratamiento precoz aquellas lesiones que presenten las siguientes características:

- Diámetro basal mayor de 3mm
- Síntomas relacionados al tumor
- PIO >20 mmHg
- Vasculatura tumoral prominente
- Dispersión de pigmento

En los casos de tumores de iris, las indicaciones para iridectomía suelen ser: lesiones localizadas, circunscriptas, discretas, con crecimiento demostrado; deben ser cohesivas sin siembras y lo suficientemente pequeñas (<4hs) para poder asegurar márgenes libres de tumor de 1–2mm.

Las ventajas de este tratamiento son la extracción rápida del tumor, el desarrollo mínimo de catarata y que se evitan los efectos adversos secundarios inducidos por la radioterapia. La corrección del defecto pupilar consecuente se puede realizar en la misma cirugía con pupilo plastia. Si el defecto es muy grande se puede colocar iris artificial o lente de contacto pintado.

Hay distintas técnicas, la convencional supone una incisión corneal grande con mayor riesgo de complicaciones post quirúrgicas y mayor tiempo de recuperación. La técnica de pequeñas incisiones evita los riesgos y las posibles complicaciones por incisión amplia.

Las complicaciones de la cirugía son: defecto del iris (produce fotofobia, deslumbramiento, y alteración estética), catarata, descompensación corneal, resección incompleta (recidiva), endoftalmitis, hemorragia intraocular, desprendimiento de retina, manipulación del tumor con posibles siembras, astigmatismo.

La iridociclectomía anterior se indica cuando hay afectación del ángulo y/o cuerpo ciliar, es una resección que abarca parcialmente las dos estructuras afectadas. No se realiza si el tumor abarca más de 2 horas reloj más el ángulo o cuerpo ciliar, o si hay siembra tumoral. Algunas de las posibles complicaciones de la intervención que se le agregan a las de la iridectomía son: hipotrofia y subluxación del cristalino.

Tratamiento quirúrgico: Enucleación

La enucleación fue la técnica más utilizada en el pasado para el tratamiento del melanoma uveal primario. Sin embargo, con la incorporación de diferentes alternativas de tratamiento (láser, termoterapia transpupilar, terapia fotodinámica, braquiterapia oftálmica, radioterapia externa, exo-resección y endo-resección) aisladas o asociadas entre sí, ha ido adquiriendo cada vez un menor protagonismo.

Constituye el Tratamiento estándar para melanomas uveales de gran tamaño o difusos. También en ojos sin potencial visual o con glaucoma secundario resistente al tratamiento.

Las indicaciones de enucleación incluyen:

1) Melanoma de iris

Esta opción se emplea cuando el tumor no se puede tratar con resección local debido a compromiso difuso del iris, compromiso de más de 50 % del iris y el ángulo de la cámara anterior, glaucoma intratable o diseminación extra ocular.

2) Melanoma de cuerpo ciliar

Esta opción se reserva por lo general para melanomas grandes cuando no quedan esperanzas de recuperar la visión útil. También se indica cuándo hay un glaucoma secundario resistente al tratamiento y diseminación extra ocular.

La localización en el cuerpo ciliar es un factor de mal pronóstico. Los melanomas del cuerpo ciliar son más agresivos que los melanomas del iris y los coroideos. Este hecho puede estar relacionado con la detección tardía de estos tumores y con la rica vascularización del cuerpo ciliar, lo cual incrementa el riesgo de diseminación hematógena. Existe una relación significativa entre la localización anatómica del melanoma y la probabilidad de metástasis, siendo de 2 a 4 veces más alto el riesgo de metástasis en los casos de localización en el cuerpo ciliar comparado con los coroideos.

3) Melanomas coroideos

Este abordaje se utiliza cuando:

- Hay elevación grave de la presión ocular.
- Melanomas de tamaño pequeño y mediano que invaden los tejidos del nervio óptico (si no es suficiente aplicar braquiterapia con escotadura, por su extensión).
- Melanomas con extensión extra-escleral, porque terapias más agresivas no han demostrado mejorar el pronóstico. En estos casos se puede valorar asociar radioterapia externa previa o posterior a la cirugía.
- Melanomas no susceptibles de tratamiento conservador (o fracaso de los mismos), que por su elevado tamaño ocupan la mayor parte de las estructuras oculares
- Ojos ciegos o dolorosos, por glaucoma secundario grave.

Es muy importante reseca una longitud suficiente de nervio óptico que disminuya el riesgo de afectación del borde de resección.

Para mantener el mejor aspecto estético y la movilidad, es fundamental la resección y sutura de los cuatro músculos rectos a la prótesis (preferiblemente porosa con recubrimiento). Posteriormente, podemos emplear o no, un vástago (aunque en ocasiones implica más complicaciones) que incremente la movilidad de la prótesis externa.

Braquiterapia:

La braquiterapia se ha utilizado para tratar tumores intraoculares desde 1930. Los objetivos de la braquiterapia en placa son la preservación de la función (visión), el control de la enfermedad y la cosmesis (preservación del ojo).

El único ensayo clínico estandarizado para el melanoma corioideo es el estudio COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) del año 2006 (Arch Ophthalmol, 2006; 124:1684–1693). Este estudio demostró la equivalencia relativa del tratamiento con placa de Iodo-125 en comparación con la enucleación ocular para la prevención del melanoma metastásico, para una cohorte específica de melanoma corioideo de tamaño mediano seleccionado. Se vio que ~ 90% de los tumores están controlados a los 5 años después del tratamiento con placa y reportó solo 10.3% de fallas de tratamiento, definido como crecimiento tumoral, recurrencia, extensión extraescleral o enucleación debido a dolor y otros factores. El mantenimiento de la agudeza visual fue de 83% y el 57% de los pacientes retuvieron la visión mejor que 20/200 a los 3 años de seguimiento. La dosis media de prescripción es de 85 Gy, (rango, 70–100 Gy). Las tasas de control local a los 5 años promediaron 89.5% (rango, 69.9–97.9%).

En lugar de describir un rango específico de tamaños o ubicaciones de melanoma uveal, el consenso de expertos ABS–OOTF recomienda (nivel 2) que los criterios de exclusión de braquiterapia incluyen tumores con extensión extra ocular macroscópica (T4e) o espesor > 10 mm, ojos ciegos y dolorosos y aquellos sin percepción de luz (American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma Brachytherapy 13 (2014) 1–14).

La placa de braquiterapia más grande disponible en el mercado tiene 22 mm de diámetro; por lo tanto, la braquiterapia en placa se recomienda solo para tumores con un diámetro basal ≤ 18 mm. La braquiterapia en placa para pacientes seleccionados adecuadamente (tumores de tamaño mediano con una altura apical de 2.5–10 mm y un diámetro basal máximo de ≤ 18 mm) sigue siendo uno de los tratamientos recomendados para el melanoma ocular en la actualidad.

El isótopo más utilizado en América del Norte es el Iodo-125 (I-125) (emisor gamma) debido a la mayor penetración en lesiones más gruesas, así como a su disponibilidad inmediata, seguridad relativa y adopción en muchos centros de tratamiento. Otros isótopos utilizados para el mismo propósito son el rutenio-106 (Ru-106), el iridio-192 (Ir-192), el estroncio-90 (Sr-90) y el paladio-103 (Pd-103).

La braquiterapia en placa debe ser realizada por un equipo multidisciplinario experimentado que incluya un Oncólogo Oftálmico, un Radio-Oncólogo y un Físico de braquiterapia.

El implante de placa se realiza cuando se observa crecimiento documentado de la lesión, o cuando un paciente tiene una o más características de alto riesgo en el contexto de melanoma coroideo, o en presencia de resultados positivos de biopsia. Las características de alto riesgo incluyen pérdida de visión o cambios en la visión como un signo de que un tumor puede requerir tratamiento.

Las afecciones como el melanoma o el hemangioma coroides, etc., se pueden tratar con braquiterapia primaria, reservando el tratamiento con radiación de haz externo para afecciones como la enfermedad metastásica corioidea o el linfoma ocular.

Radiocirugía:

Ha demostrado ser una técnica segura y eficaz como tratamiento definitivo en tumores uveales medianos a grandes, brindando un excelente control local con efectos secundarios leves. A pesar de ello, suele ser un tratamiento poco elegido frente un tumor uveal primario o recurrente. En el estudio prospectivo de Muller y col. con 38 pacientes y empleando una dosis total de 50 Gy en 5 fracciones, ha mostrado una efectividad del 100% en el control local de la enfermedad, con efectos secundarios leves. Los mismos fueron: síntomas conjuntivales, pérdida de pestañas o cabello, síntomas visuales, fatiga, ojo seco, catarata y dolor. Dentro de los esquemas de dosis empleados en las RC encontramos: De 45 a 70 Gy en 2 a 5 fracciones o de 18 a 45 Gy en única fracción (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:116–122, Radiother Oncol 2000;55:135–144).

Tratamiento con Partículas Pesadas:

La terapia con partículas es utilizada habitualmente en el tratamiento del melanoma uveal de forma radical, post enucleación cuando los márgenes son positivos o incluso en casos donde la enfermedad es recurrente. Se utiliza mayoritariamente en tumores grandes y tumores que rodean el nervio óptico.

Dicho tratamiento ha mostrado resultados similares comparándose con el uso de braquiterapia en tumores de entre 11 mm de diámetro apical y 15 mm de diámetro basal, incluso el ensayo aleatorizado de Misha KK y col., demostró mejorías en el control local cuando se utilizan partículas pesadas versus braquiterapia con placa de yodo 125 (100% vs 84% a los 5 años) y mejorías en cuanto a la preservación ocular y supervivencia libre de enfermedad (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:376–383).

El gran beneficio que ofrece la terapia con partículas pesadas es la uniformidad de la dosis en todo el tumor y la reducción de esta fuera del área tratada, brindando así una menor toxicidad en los órganos de riesgo circundantes (efecto pico de Bragg). La terapia de Protones tiene un rango de dosis bien definido y presenta un máximo en la dosis depositada al final de su trayectoria. Variando la energía del haz, encontramos el pico de Bragg en el interior del tumor.

En la práctica, se superponen varios haces para formar el pico de Bragg extendido (Spread Out Bragg Peak, SOBP o “Haz modulado en energía”), y así lograr cubrir todo el tamaño del tumor. La dosis depositada más allá del pico de Bragg, es prácticamente nula. A diferencia de esto, cabe recordar que con los fotones la disminución de la dosis es exponencial.

La radiación utilizando terapia con Iones de Helio se asocia con un buen control local y una conservación del ojo tratado 10 años después del tratamiento. Incluso, en los tumores que tienen menos de 6 mm de espesor y más de 3 mm del nervio óptico y la fovea, muchos conservan una visión

excelente.

Las dosis utilizadas para tumor intraocular son:

- Protones e iones de Helio: 50 a 70 cobalt-gray equivalente (CEG), en 4–5 fracciones. Basándonos en el estudio randomizado de Gragoudas ES y col., podemos concluir que el uso de ambas dosis (50 CEG vs 70 CEG) no han mostrado diferencia en control local del tumor y a distancia. Pero, dosis más bajas mostraron menos toxicidad a nivel del campo visual.

- Ion carbón: 60 a 85 cobalt gray equivalente en 5 fracciones.

El uso de planificación 3D para el tratamiento de MU es seguro para los órganos de riesgo y eficaz.

Tratamiento con Haz de Fotones:

Es un tratamiento frecuentemente utilizado con criterio adyuvante frente al melanoma uveal con compromiso de la órbita. El tratamiento neoadyuvante, previo a la enucleación, no ha mostrado mejoras en la sobrevida atribuible a la radiación previa (COMS Report No. 10)

Se plantea frente a pacientes que poseen un alto riesgo de recaída local, como en los casos en los que la cirugía no fue completa (con márgenes positivos) y en los casos con enfermedad recurrente.

Las dosis habitualmente utilizadas van de 20 a 30 Gy en 5 fracciones, prescritas al volumen clínico y se recomienda emplear técnica de IMRT con guía de imágenes, para lograr una mejor protección de los órganos de riesgo circundantes.

Tratamiento adyuvante luego del tratamiento local.

No hay evidencia clara para su recomendación. Contamos con estudios retrospectivos (interferón, sunitinib), con poco número de pacientes. Por otra parte, existen estudios prospectivos Fase 2 con Ipilimumab, o vacunas con células dendríticas que no han mostrado resultados concluyentes por lo que no contamos con evidencia como para recomendar tratamiento adyuvante en el melanoma uveal resecado.

La biología molecular del melanoma uveal es diferente a la del melanoma cutáneo, no estando incluidos en los ensayos clínicos para dicha patología, por lo que no pueden extrapolarse sus conductas terapéuticas en esta área.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Se han evaluado una amplia gama de tratamientos, que incluyen quimioterapia sistémica, inmunoterapia y terapias dirigidas. El sitio predominante de la enfermedad metastásica es el hígado, y esto ha llevado a una evaluación extensa de tratamientos a nivel local.

Actualmente, no existen terapias que hayan demostrado mejorar la sobrevida global con respecto al mejor tratamiento de soporte.

Como resultado, no existe un tratamiento estándar y se debería priorizar la participación en un

ensayo clínico para los pacientes con enfermedad metastásica.

Terapias localizadas para las metástasis hepáticas.

Algunas terapias dirigidas al hígado aprovechan el doble suministro sanguíneo a dicho órgano para administrar tratamientos más directamente a las metástasis a través de la vía arterial. Las ramas de la arteria hepática reclutadas vascularizan el melanoma, mientras que la circulación portal proporciona la mayor parte de la sangre al tejido hepático normal.

La embolización, quimioembolización y radio-embolización se han evaluado en estudios fase II de brazo único, con tasa de respuesta generalmente menor al 10%, control de la enfermedad menor a 4 meses y sobrevida menor a 1 año (Semin Oncol. 2010;37(2):127).

La quimio-infusión hepática arterial fue evaluada en el estudio Fase III EORTC 18021, con 171 pacientes donde se evaluó la administración de Fotemustina intrahepática vs Sistémica. La TR fue en ambos brazos de 10,5%, la SLP 4,5 vs 3,5 meses. Sin beneficio en SG para ninguna de las estrategias (Ann Oncol. 2014;25(3):742. Epub 2014 Feb 7).

Tratamiento sistémico en melanoma uveal metastásico.

La quimioterapia sistémica generalmente no tiene eficacia en el melanoma uveal metastásico y los resultados se revisaron recientemente y muestran una tasa de respuesta de 4–5% entre los distintos agentes. No hay pruebas de que prolongue la sobrevida global y la mayoría de los estudios informan medianas de SG entre 5 y 12 meses.

Respecto a las terapias target, tampoco han mostrado beneficio significativo en SVG.

Adicionalmente, dado los buenos resultados en melanoma cutáneo, se ha evaluado también la inmunoterapia en este escenario, también en estudios fase II de brazo único. Se han evidenciado tasas de respuesta de 3–18%, con medianas de SVG de entre 6–19 meses.

El único fármaco que ha demostrado beneficio en sobrevida global comparado con otras opciones terapéuticas en un estudio fase III randomizado es el Tebentafusp.

Tebentafusp es una nueva proteína biespecífica compuesta por un receptor de células T soluble fusionado con una función inmunoefectora anti-CD3 por un extremo, mientras que por el otro se dirige específicamente a gp100, un antígeno de linaje expresado en melanocitos y melanoma, presentado por la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA)-A*02:01. El HLA-A*02:01 está presente en casi la mitad de todas las personas caucásicas, que es la población más afectada por el melanoma ocular uveal.

Por lo tanto, pacientes portadores de melanoma uveal metastásico sin tratamiento previo que son positivos para HLA-A*02:01, son candidatos a este tratamiento.

Esta recomendación se basa en el análisis interino de un estudio fase 3 publicado en 2021 en NEJM. El mismo aleatorizó 2:1 el uso de tebentafusp versus un brazo de control en el cual el tratamiento de elección era elegido por el investigador: quimioterapia con dacarbazina (6% de los pacientes), pembrolizumab (82% de los pacientes) o ipilimumab (13% de los pacientes). Con una mediana de

seguimiento de 14 meses tebentafusp mejoró la tasa de SG a un año 73% vs a 59 %, (HR 0,51, IC del 95 % 0,37–0,71, p 0,001). La mediana de SG fue de 22 vs 16 meses. Tebentafusp también mejoró la SG en pacientes cuya mejor respuesta fue la progresión de la enfermedad (mediana de 15 frente a 7 meses; HR 0,43; IC del 95 %: 0,27–0,68). La sobrevida libre de progresión a los seis meses fue de 31% versus 19 % respectivamente, con una mediana de 3,3 frente a 2,9 meses (HR 0,73; IC del 95 %, 0,58 a 0,94; P = 0,01). Las respuestas objetivas fueron más altas con tebentafusp (9 versus 5%), incluido un paciente con una respuesta completa.

El Tebentafusp se administró utilizando una estrategia de aumento de dosis, administrando 20 mcg el día 1, 30 mcg el día 8 y 68 mcg el día 15 y semanalmente a partir de entonces. El fármaco se administró en el ámbito hospitalario y los pacientes fueron monitorizados durante la infusión y al menos 16 horas después de finalizar el tratamiento durante las primeras 3 dosis, debido al riesgo de síndrome de liberación de citoquinas.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes de cualquier grado en el grupo de tebentafusp fueron eventos adversos relacionados con las citocinas, como pirexia (76 %), escalofríos (47%) e hipotensión (38 %), y eventos cutáneos, como erupción (83%), prurito (69%) y eritema (23%). Sin embargo, la mayoría de las toxicidades relacionadas con el tratamiento disminuyeron en frecuencia y gravedad después de las primeras tres o cuatro dosis. No se reportaron EA grado 4 ni muertes por toxicidad en ninguno de los grupos.

En conclusión, los resultados del estudio corresponden a un cambio en el paradigma terapéutico en los pacientes con melanoma uveal metastásico a expensas de efectos adversos tolerables, teniendo en cuenta que es un requerimiento el testeo genómico HLA–A*02:01 y que el paciente sea positivo para dicho marcador.

De no ser positivo para HLA–A*02:01, pueden considerarse el resto de las opciones terapéuticas que se resumen a continuación.

TIPO DE QT		N	TR	SLP	SG	
Dacarbazina	Fase II	74	8%	3,8	8,6	J Clin Oncol. 2013;31S
Temozolomida	Fase II	14	5%	1,8	6,7	Melanoma Res. 2003 Jun;13(3):303–6.
Paclitaxel	Fase II	34	14% /4pacientes	3	8	Invest New Drugs. 1991;9(1):59–64.
Nab–paclitaxel	Fase II	526	11%	4,8	12,6	Annals of Oncology 2015 Nov;26(11):2267–2274
Caboplatino + Paclitaxel	Fase II	31	Parcial 26%/8 pacientes	3	7,8	Cancer. 2006;106(2):375–382.

TIPO DE TARGET	ESTUDIO	N	TR	SLP	SG	

Selumetinib	Fase II	101	14% (7 pacientes)	15,9 Semanas	11,8	JAMA. 2014; 311(23):2397.
Selumetinib mas DTIC vs DTIC	Fase III (SUMIT)	129	3% vs 0% no sign.	2,8 vs 1,8 meses no sign	HZ 0,75 p: 0,4	J Clin Oncol. 2018; 36(12):1232
Trametinib	Fase II	40	NR	15,6 semanas	NR	J Clin Oncol 2016; 34:9511–9511.

Inmunoterapia	Estudio	#n	TR	SLP	SG	
Ipilimumab	Fase 2. GEM-1	32	7.7%		9.8 m	Piulats et al. ASCO Abstracts. 2014;32(15_suppl):9033
	Fase 2 (DeCOG)	53	NR	2.8 m	6.8 m	Zimmer et al. PLoS One. 2015;10(3):e0118564.
Pembrolizumab	Retrospectivo	10	3,6%	18 semanas	NR	Kottschade et al. Melanoma Research 2016, 26:300–303
	Retrospectivo	25	8%	3 m	7.6 m	Karydis et al. Oncoimmunology. 2016;5(5):e1143997.
Nivolumab	Fase2 CheckMate-172 (segunda línea post Ipilimumab)	103	NR	3 m	13 m	JCO 2017;35(15_suppl):9524.
Nivolumab +Ipilimumab	Fase 2	39	18% (n: 6 ptes)	5,5m	19,1 m	Journal of Clinical Oncology 2021 39:6, 599–607
	Fase 2 GEM1402 (no publicado)	50	12%	3,3 m	12,7 m	JClinOncol.2017;35:Abstr 9533. Ann.Oncol.2018;29:viii442–viii466.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) (también llamado tumor de Toker, carcinoma trabecular o carcinoma neuroendocrino primario de piel) es un tumor maligno primitivo de la piel con diferenciación neuroendocrina, de comportamiento clínico agresivo, caracterizado por una alta recurrencia local y un elevado potencial de diseminación metastásica regional y sistémica precoces (J Am Acad Dermatol. 2003;49: 832–41, Elder DE et al. 2018. Who classifications of skin tumors, 4th edition).

Al diagnóstico, el 10–30% de los pacientes tendrán ganglios regionales positivos (J Natl Compr Canc Netw.2014; 12(9): 1255).

El CCM es un cáncer de piel muy poco frecuente, pero su incidencia ha aumentado en las últimas dos décadas, siendo de 0,6–0,7 por cada 100.000 personas-año en EEUU. En nuestro país, en el último quinquenio disponible (2013–2017) se registraron 36 carcinomas de células de Merkel, siendo 7,2 en promedio por año (Registro Nacional de Cáncer, Agosto 2021, Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer). En nuestro país, también se evidencia una incidencia en aumento. Se cree que el aumento gradual en la incidencia tiene que ver con una mayor certeza de los estudios patológicos (Ej. IHQ), así como mejora en los registros (Hum Pathol.2011;42(8):1063–77).

En cuanto a los factores de riesgo, se presenta con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino (relación 2:1) , de raza blanca y mayores de 65 años (J Am Acad Dermatol. 2003;49: 832–41). El principal factor de riesgo es la exposición solar. Otros factores importantes son la inmunosupresión, como en los casos de pacientes trasplantados, portadores de enfermedades malignas linfoproliferativas e infección por HIV (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(8):1545–9). Además, se ha visto que el poliomavirus de células de Merkel (MCPyV) tiene un rol en su patogenia y que su presencia es un factor de buen pronóstico, siendo la mayoría positivos para este virus (J Invest Dermatol. 2017;137(4):819).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico positivo

El diagnóstico de CCM rara vez se sospecha de forma clínica ya que el tumor primario carece de características clínicas distintivas, por lo que su diagnóstico generalmente se plantea con el resultado histológico de una biopsia.

Se presenta como una lesión tumoral habitualmente única, indurada, de color eritematoso violáceo, que puede estar cubierta por piel intacta o presentar ulceración, de rápido crecimiento, indolora (J Am Acad Dermatol. 2008;58(3):375)

Ante una lesión sospechosa debe realizarse el análisis histológico a través de una biopsia excisional con margen de 1–3 mm. Cuando se trata de lesiones muy grandes o en ciertas localizaciones de importancia anatómica o funcional, la biopsia incisional puede ser aceptable.

El estudio histológico con hematoxilina y eosina también puede ser dificultoso, ya que puede ser muy similar a otros tumores de células pequeñas como son: linfoma, carcinoma basocelular, melanoma cutáneo amelanótico, carcinomas neuroendocrinos a células pequeñas no cutáneos metastásicos, como el primitivo pulmonar. Por este motivo, para confirmar el diagnóstico y descartar diferenciales se requiere un panel de inmunohistoquímica (IHQ) que incluya al menos los siguientes marcadores: CK20, cromogranina, sinaptofisina y TTF-1 (Elder DE et al. 2018. Who classifications of skin tumors, 4th edition).

Diagnóstico de extensión lesional

– Local

El tamaño tumoral (diámetro mayor) y la extensión local del tumor son los principales factores pronósticos con respecto a la lesión primaria, lo cual se desprende de la evaluación clínica e histológica de la lesión.

Existen elementos tumorales y del paciente que determinan mayor riesgo de recaída y peor pronóstico, los cuales se resumen en el siguiente cuadro. Son importantes para determinar la conducta a tomar con respecto al tratamiento de la lesión primaria.

Factores de riesgo pronóstico

- Edad mayor 65 años
- Sexo masculino
- Rápido crecimiento (duración de la enfermedad antes de la presentación menor a 3 meses)
- Inmunosupresión de células-T crónica
- HIV
- Trasplante de órgano sólido
- Tumor primario de cabeza o cuello
- Tamaño tumoral >2cm

- Invasión linfovascular presente en la biopsia
- Compromiso extra-cutáneo (músculo esquelético, fascia, hueso, cartílago)

– Regional

El estado de los ganglios linfáticos regionales constituye uno de los factores pronósticos más importantes en lo que hace a la sobrevida CCM–específica (J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(9):1255.)

La herramienta más fiel para identificar ganglios subclínicos es la biopsia de ganglio centinela (BGC) que resulta positiva en el 33% de los casos. (George A, et al. Nucl Med Commun 2014;35:282–290; Hawryluk EB, et al. J Am Acad Dermatol 2013;68:592–599; Siva S, et al. J Nucl Med 2013;54:1223–1229)

En pacientes sin ganglios clínicamente comprometidos, y que los estudios de imagen no revelan evidencia de metástasis, se recomienda la BGC para descartar metástasis ganglionares ocultas. Los pacientes con una BGC negativa presentan una tasa de SVG a cinco años de 55,6% frente a 39,7% con una BGC positiva (Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3564–71. Epub 2016 May 19).

La oportunidad de realizarla será en el momento de ampliación de márgenes del tumor primario. Se deberá realizar estudio con H&E e IHQ (Cancer 2001;92:1650–55).

En pacientes con ganglios clínicamente sospechosos se deberá confirmar histológicamente el compromiso, para lo cual se recomienda la punción aspiración con aguja fina (PAAF) o la biopsia ganglionar.

– Sistémico

Todos los pacientes con CCM confirmado histológicamente, se recomienda solicitar estudios de diagnóstico por imagen y laboratorio para completar la estadificación.

Debe solicitarse hemograma completo, funcional hepático y estudios imagenológicos para descartar enfermedad a distancia. De estar disponible se recomienda PET–TC con FDG. Si no está disponible, se solicitará TC de tórax, abdomen y pelvis, además de cuello, si el tumor es de cabeza y cuello, y TC de cráneo ante la sospecha clínica. La recomendación del PET–TC con FDG se basa en estudios retrospectivos y uno prospectivo que han mostrado una detección de metástasis ocultas y cambio en la conducta clínica cercana al 40% (J Med Imaging Radiat Oncol. 2018;62(3):412; J Nucl Med. 2013;54(8):1223. Epub 2013 Jun 10).

Se han observado metástasis con mayor frecuencia en la piel y los ganglios linfáticos, pero también en el pulmón, el hígado, el cerebro, el intestino, la vejiga, el estómago y la pared abdominal (J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(9):1255).

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA PATOLÓGICA. TNM

Clasificación TNM para CCM – 8VA 2017 (AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Springer, New York 2016. p.240).

La 8va edición de la AJCC propone un sistema de estadificación basado en el análisis de 9387 pacientes evaluados entre 1998 y 2012. Considera el tamaño tumoral, el principal factor pronóstico para tumor primario, dividiéndolos en 3 categorías (menor a 2 cm, 2–5 cm, mayor a 5 cm) y una cuarta categoría para el tumor que invade tejidos extra cutáneos en profundidad. Los estadios I y II corresponden a la enfermedad localizada en el tumor primario. La presencia de ganglios linfáticos regionales positivos, diagnosticados histológicamente, y las metástasis en tránsito definen al estadio III. La presencia de metástasis a distancia define al estadio IV.

La sobrevida global a 5 años, con la estadificación patológica, es la siguiente: 62,8% para el estadio I, 54,6% para el estadio IIA, 34,8% para el estadio IIB, 40,3% para el estadio IIIA, 26,8% para el estadio IIIB y 13,5% para el estadio IV (Ann Surg Oncol. 2020;27(6):1978. Epub 2020 Feb 26).

TRATAMIENTO

Debido a la baja frecuencia de este tumor los estudios randomizados y prospectivos que fundamenten opciones de tratamiento son limitados.

El abordaje terapéutico se realizará con un equipo multidisciplinario formado por dermatólogo, oncólogo, radioterapeuta, cirujano plástico e imagenólogo.

El tratamiento a elegir dependerá del estadio de la enfermedad.

TRATAMIENTO ESTADIO I–II

Cirugía del tumor primario:

La cirugía con márgenes amplios es el tratamiento de elección de la lesión primaria, con un margen recomendado de 1 a 2 cm, dependiendo de los factores de riesgo y de la localización tumoral (Eur J Cancer. 2015 Nov;51(16):2396–403. Epub 2015 Aug 6).

La RT adyuvante a nivel local ofrece un beneficio tanto en el tiempo a la recidiva como en la sobrevida libre de enfermedad, y varios estudios retrospectivos sugieren un beneficio en la sobrevida global. Por lo tanto, se debe considerar la RT para tumores primarios con riesgo significativo de recurrencia local (ver tabla previa de factores de riesgo pronóstico y rol de la RT en CCM posteriormente).

TRATAMIENTO ESTADIO III

Tratamiento del tumor primario:

Deberá ser abordado de la misma manera que en el estadio I–II.

De existir satelitosis o metástasis en tránsito el consenso Europeo recomienda que el tratamiento de estas también deberá ser quirúrgico (Eur J Cancer. 2015 Nov; 51(16): 2396–403. Epub 2015 Aug 6)

Tratamiento de la cadena ganglionar linfática de drenaje:

En presencia de ganglios linfáticos regionales comprometidos, se discutirá la combinación de cirugía y RT.

Siempre que sea posible, se indicará la disección ganglionar completa de la cadena comprometida, seguida de RT dado que estudios retrospectivos han mostrado beneficio en sobrevida libre de recaída y SVG (Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3572–8. Epub 2016 Jun 1, J Natl Cancer Inst. 2016;108(9) Epub 2016 May 31)

En pacientes que no son candidatos a la cirugía, la RT brinda al menos un control temporal de la enfermedad. Solo se debe plantear tratamiento con RT sin linfadenectomía si no es posible realizar vaciamiento ganglionar por PS, inoperabilidad o irresecabilidad de la enfermedad (Cancer. 2010 Apr;116(7):1783–90, Ann Surg Oncol. 2014;21(11):3401)

En pacientes sin ganglios clínicamente comprometidos, en los que los estudios de imagen no revelan evidencia de metástasis, se recomienda la BGC para descartar metástasis ganglionares ocultas (George A, et al. Nucl Med Commun 2014;35:282–290; Hawryluk EB, et al. J Am Acad Dermatol 2013;68:592–599; Siva S, et al. J Nucl Med 2013;54:1223–1229). La oportunidad de realizarlo será en el momento de ampliación de márgenes del tumor primario. Se deberá realizar estudio con H&E, y de ser negativa histológicamente, o dudosa, se completará el estudio con IHQ (Cancer 2001;92:1650–55).

Si el resultado de la BGC es negativa y no se encuentran factores de alto riesgo, la recomendación es el seguimiento y la observación. En caso de BGC negativa, en presencia de factores de alto riesgo (ver tabla de factores de riesgo pronóstico) debe considerarse la radioterapia adyuvante en el lecho linfático (Br J Dermatol. 2016 Feb;174(2):273–81. Epub 2015 Dec 19)

Si por lo contrario la biopsia de ganglio centinela es positiva está indicado completar la linfadenectomía regional de ser posible, asociada de radioterapia adyuvante (Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3572–8. Epub 2016 Jun 1, J Natl Cancer Inst. 2016;108(9) Epub 2016 May 31).

Nos parece importante mencionar que el valor de la BGC en CCM localizados en cabeza y cuello es dudoso por el drenaje linfático errático de la zona, lo que aumenta los falsos negativos (J Laryngol Otol. 2016;130(4):393).

En pacientes con ganglios comprometidos clínicamente se debe confirmar histológicamente el compromiso (PAAF o biopsia), y si es tumoral, se deberá realizar la linfadenectomía regional asociada a radioterapia adyuvante (Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3572–8. Epub 2016 Jun 1, J Natl Cancer Inst. 2016;108(9) Epub 2016 May 31)

Rol de la Radioterapia (RT) en Carcinoma de Células de Merkel:

Los CCM son considerados tumores radio sensibles. (Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology. 5th ed, 2021. Michael J. Veness and Julie Howle. 792–805)

La adyuvancia con RT debe hacerse tan pronto como sea posible una vez que la herida haya cicatrizado.

Se recomienda el uso de “Bolus” para alcanzar dosis superficiales en la piel.

Se deben usar márgenes amplios (3–5 cm) alrededor del lecho siempre que sea posible.

Se recomienda una dosis fracción de 2 Gy/día en tratamientos adyuvantes o radicales.

En un contexto paliativo pueden utilizarse esquemas hipofraccionados: 30 Gy en 10 fracciones, 20 Gy en 5 Fracciones, 8 Gy en una fracción.

Irradiación del tumor primario: En tumores Estadios I (< 1 cm, N0), resecados con márgenes amplios (> 1 cm) y sin factores de riesgo (ver tabla de factores de riesgo pronóstico) puede omitirse la RT adyuvante.

Se recomienda la RT adyuvante en tumores mayores de 1 cm y/o con márgenes escasos (< 1–2 cm).

La radioterapia con criterio radical está indicada tanto en resecciones con márgenes microscópicos positivos (R1), como en resecciones con márgenes macroscópicos positivos (R2) en los que no se puede realizar una re–resección.

La Radioterapia puede ser usada como tratamiento primario, como ya mencionamos.

RT Adyuvante a Resección del Primario	Dosis Recomendadas
Márgenes Negativos (escasos)	50–56 Gy
Márgenes Microscópicos positivos	56–60 Gy
Márgenes Groseramente positivos o Resección Subtotal	60–66 Gy
Sin Resección del Primario	
Irresecable	60–66 Gy
Paciente rechaza Cirugía	60–66 Gy
Morbilidad inaceptable	60–66 Gy

Ganglio centinela y regiones ganglionares.

En pacientes con ganglio centinela negativo no está indicada la RT en regiones ganglionares de forma sistemática.

De todas maneras, en pacientes con alta probabilidad de resultado falso negativo en la BGC (alteración/defectos en la técnica, tumores de cabeza y cuello por drenaje aberrante, pacientes con inmunosupresión importante) y factores de riesgo pronóstico (ver tabla previa), puede indicarse la irradiación ganglionar profiláctica.

Si no se realizó BGC, pero existen factores de riesgo (ejemplo, paciente con CCM en cabeza y cuello) se recomienda la irradiación de linfáticos en tránsito solamente cuando el primario está próximo a la cadena linfática de drenaje.

En pacientes con ganglio centinela positivo o ganglios clínicamente positivos resecados está indicada la RT ganglionar adyuvante.

Se debe indicar RT a dosis radical si el paciente presenta ganglios clínicamente comprometidos y no es posible de resección quirúrgica.

Estado Ganglionar	Dosis
Adenopatía Negativa pero con Riesgo	46–50 Gy
Centinela Positivo y VG	50–56 Gy
VG con múltiples Positivos o Ruptura Capsular	50–60 Gy
Adenopatía Clínica No Resecada	60–66 Gy

Quimioterapia adyuvante en pacientes con CCM.

No contamos con ensayos prospectivos randomizados que evalúen la indicación de quimioterapia o quimio radioterapia adyuvante en este escenario, y la evidencia disponible no es concluyente.

Los datos más extensos sobre quimio radioterapia derivan de un estudio retrospectivo que incluyó 4.815 pacientes con CCM de la región de la cabeza y el cuello entre 1998 y 2011 (JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Feb;141(2):137–41). En el mismo 1995 pacientes fueron tratados con cirugía sola, 2330 tratados con RT postoperatoria, 393 tratados con quimio radioterapia postoperatoria y 97 tratados

con quimioterapia post operatoria sola. La quimio radioterapia postoperatoria y la RT proporcionaron un beneficio en sobrevida global sobre la cirugía sola (HR 0,62; IC 95%: 0,47–0,81 y HR 0,80; IC 95% 0,70–0,92, respectivamente). Sin embargo, la quimioterapia postoperatoria se asoció con una disminución de la SVG (HR 1,74; IC del 95%: 1,10 a 2,75).

Otro gran estudio retrospectivo del NCDB incluyó a 6908 pacientes con CCM en todos los sitios, incluidos 2065 pacientes con enfermedad en estadio III. Ni la quimioterapia adyuvante ni la quimio radioterapia se asociaron con una mejoría de la SVG en comparación con los pacientes tratados sin quimioterapia (J Natl Cancer Inst. 2016;108(9) Epub 2016 May 31)

El único estudio prospectivo de brazo único es el TROG 96:07, que incluye 53 pacientes que se clasificaron como de alto riesgo de recurrencia (ganglios linfáticos regionales positivos, tumor primario ≥ 1 cm o enfermedad residual macroscópica después de la cirugía). El tratamiento consistió en RT (50 Gy en 25 fracciones durante cinco semanas) y carboplatino concurrente (AUC 4.5) más etopósido (80 mg/m² IV días 1 a 3) durante las semanas 1, 4, 7 y 10 de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, las tasas de SVG a tres años, control locorregional y control a distancia fueron 76, 75 y 76% respectivamente. Esto se comparó con controles históricos, y se planteó por parte de los autores que el agregado de quimioterapia a la RT adyuvante no tendría un rol importante (J Clin Oncol. 2003;21(23):4371).

Conclusiones: Creemos que la evidencia es insuficiente tanto como para recomendar como para descartar la indicación de quimioterapia adyuvante. Pensamos que debe discutirse en cada caso, en conjunto con el paciente correctamente informado, y sin comorbilidades relevantes. En caso de plantearse se recomiendan esquemas en concurrencia con RT, dado que la quimioterapia sola no ha mostrado beneficio.

TRATAMIENTO ESTADIO IV

No existen ensayos fase III ni randomizados que hayan evaluado el beneficio de tratamientos sistémicos en esta área.

En cuanto a la quimioterapia, la evidencia surge de reportes de casos, y de pequeñas series retrospectivas. Si bien la respuesta inicial suele ser buena, la misma es de corta duración, y el beneficio en sobrevida global respecto a reportes históricos de pacientes sin tratamiento no es claro. Un reporte retrospectivo con 63 pacientes (los cuales principalmente habían recibido platino + etopósido o platino + irinotecan) mostró 26 respuestas parciales, 8 respuestas completas y 24 pacientes con enfermedad estable. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 6 meses, con mediana de sobrevida global de 9,5 meses (Cancer Medicine 2016; 5(9):2294–2301).

La oncogénesis tumoral está relacionada con la integración del poliomavirus de células de Merkel y las mutaciones inducidas por radiación ultravioleta, lo cual proporciona la justificación para el tratamiento con inmunoterapia en este escenario.

Primera línea de tratamiento:

El tratamiento con inmunoterapia en base al anti PD-1 pembrolizumab o anti PD-L1 avelumab se considera de elección como primera línea de tratamiento, en base a resultados de estudios prospectivos fase II con seguimiento a más de 3 años. Cabe destacar que ninguno de los estudios incluyó pacientes inmunodeprimidos, y que los tratamientos no han sido comparados entre sí. No se han encontrado biomarcadores que permitan predecir respuesta (ej. testeo de PD-L1 o estatus de infección viral por MCPyV), por lo que no son necesarios para la toma de decisiones terapéuticas. La quimioterapia ha quedado relegada a circunstancias en las que no se accede a la inmunoterapia, o ante la progresión a la misma.

Avelumab:

El beneficio de esta droga se evidenció en un estudio prospectivo fase II multicéntrico, de un solo brazo, abierto. Evaluó el tratamiento en primera línea con Avelumab 10mg/kg iv cada 2 semanas en pacientes con carcinoma células de Merkel metastásico (mCCM), vírgenes de tratamiento o que habían recibido tratamiento con QT adyuvante ≥ 6 meses previos al inicio del estudio. El objetivo primario fue la respuesta duradera mayor a 6 meses, siendo objetivos secundarios la tasa de respuesta objetiva (TRO), sobrevida libre de progresión (SVLP), sobrevida global (SG), seguridad y tolerancia. El tratamiento se administraba hasta progresión lesional o intolerancia. En caso de respuesta completa, luego de 12 meses de administrado, quedaba a criterio del investigador la continuidad del tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 21,4 meses el tratamiento con avelumab mostró una TRO de 39,7%, siendo la mediana de duración de respuesta de 18,2 meses. Las respuestas se dieron de forma precoz, con una mediana de tiempo a la respuesta de 6 semanas. A los 24 meses, un 45% de los pacientes se encontraba en respuesta al tratamiento. La mediana de sobrevida global fue de 20,3 meses. El beneficio se mantuvo independientemente de las características basales (a destacar expresión de PD-L1 o estatus de infección por MCPyV). Los efectos adversos no difirieron de los esperados para los tratamientos de inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológico (J Immunother Cancer. 2021; 9 (7): e002646, JAMA Oncol. 2018;4(9):e180077).

Pembrolizumab

El beneficio de esta droga se evaluó en el estudio Keynote 017, fase II, multicéntrico, no controlado, de un solo brazo, que evaluó el tratamiento con Pembrolizumab en primera línea en 50 pacientes con carcinoma de células de Merkel locorregionalmente avanzado no candidato a tratamiento radical con cirugía/RT o metastásico. El resto de los criterios de inclusión eran similares a los que podemos ver en otros estudios con inmunoterapia. Los pacientes recibieron pembrolizumab 2mg/Kg i/v cada

3 semanas por hasta 2 años, intolerancia o progresión. Con una mediana de seguimiento de 31,8 meses, la tasa de respuesta objetiva TRO fue de 58%, con 30% de respuestas completas. A los 3 años de iniciado el tratamiento 72,7% de los respondedores, seguían con respuesta, no alcanzando aún la mediana de duración de respuesta. La mediana de sobrevida libre de progresión SVLP fue de 16,8 meses, con una tasa de SVLP a 3 años de 39,1%. La mediana de sobrevida global (SVG) aún no fue alcanzada, con una tasa de SVG a 3 años de 59,4% para toda la población y de 89,5% para los respondedores al tratamiento. Los efectos adversos no difirieron de los esperados para los tratamientos de inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológico. (J Clin Oncol. 2019 Mar 20;37(9):693–702

Segunda línea de tratamiento:

Si el paciente recibió inmunoterapia como primera línea, se recomienda quimioterapia en base a platinos y etopósido o platinos e irinotecan en base a los datos ya analizados.

Si el paciente recibió quimioterapia como primera línea, se recomienda tratamiento en base a avelumab.

Esta indicación está fundamentada en el estudio Javelin 200, fase II, prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo, abierto que evaluó el tratamiento con Avelumab en pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico refractarios a quimioterapia previa. El avelumab se administró a dosis de 10mg/Kg i/v cada 2 semanas hasta progresión o intolerancia. En caso de respuesta completa podía suspenderse el tratamiento a los 12 meses de confirmada la misma. Los criterios de inclusión y exclusión no difirieron de lo que solemos ver para otros tratamientos con inmunoterapia. La mediana de seguimiento fue de 40,8 meses. La TRO fue de 33,1%, con 11,4% de respuestas completas y una mediana de duración de respuesta de 40,5 meses, y un 52% de los pacientes que mantenían la misma a los 3 años. El beneficio se vio para todos los subgrupos. La mediana de SVG fue de 12,6 meses, con una tasa de SVG a 3 años de 42%. (J Immunother Cancer. 2020 May;8(1):e000674)

INTRODUCCION

Los sarcomas son un grupo raro y heterogéneo de tumores malignos de origen mesenquimático que comprenden el 1% de los tumores del adulto y aproximadamente el 12% de los tumores pediátricos.

Aproximadamente el 80% de los sarcomas se originan en tejidos blandos y 20% en el hueso, existen aproximadamente 11280 casos nuevos en los EEUU y en Uruguay ocurren aproximadamente 100 muertes por año como consecuencia de esta enfermedad.

El espectro histopatológico de los sarcomas es amplio como consecuencia de su origen embrionario mesenquimático surgiendo con la capacidad de madurar como musculo estriado o liso, tejido fibroso o adiposo, hueso y cartílago. Aunque de origen neuroectodérmico los tumores malignos que afectan los nervios periféricos son incluidos dentro de este grupo en base a su comportamiento clínico, tratamiento y pronóstico.

DIAGNOSTICO

Diagnóstico positivo

El diagnóstico presuntivo se basa en la anamnesis, el examen clínico e imagenología.

El diagnóstico definitivo se obtiene a través de una biopsia, cuyo objetivo será la confirmación histopatológica de la lesión, así como la evaluación del grado histológico y de los factores pronóstico. El tipo de biopsia dependerá del sitio de lesión y tamaño tumoral. Si bien es posible realizar punción aspirativa con aguja fina, se prefiere la realización de biopsia incisional o excisional para permitir un mejor diagnóstico, eventualmente complementado mediante inmunohistoquímica. Se prefiere reservar la punción citológica para la confirmación de las recidivas.

Diagnóstico de extensión lesional

- Anamnesis y examen físico
- TAC/RMN de sitio de lesión con especial énfasis en la relación del tumor con los tejidos adyacentes, paquetes vásculo-nerviosos, etc.
- TAC de tórax principalmente en lesiones de miembros inferiores y tronco, ya el 70% se disemina a nivel pulmonar.
- En lesiones superficiales, de bajo grado histológico y menores de 5cm se podrá optar por RxTx, debido al menor riesgo metastático.
- Otros estudios deberán considerarse según subtipo histológico, dada la existencia de un patrón de diseminación diferente en alguno de ellos. (ejemplo de diseminación ósea por liposarcoma mixoide, imagenología hepática en sarcomas intraabdominales/retroperitoneales)
- El PET-TAC no debe ser incluido en el diagnóstico inicial de extensión lesional, solo un estudio de la universidad de Washington demostró que podría tener valor pronóstico en

pacientes con tumores de alto grado de las extremidades sometidos a tratamiento neoadyuvante, pero el valor clínico de esta información no es del todo claro (J Nucl Med 49:480, 2008, JCO 27: abstr 10531, 2009).

Exámenes de valoración general Clasificación patológica

Las formas más comunes de SPB en el adulto son el sarcoma polimórfico, el liposarcoma, el sarcoma sinovial y los tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos. Existe una fuerte tendencia a dejar de utilizar el histiocitoma fibroso maligno para definir algunos subtipos que se han reclasificado en otras formas diferentes por sus características histológicas, genéticas y comportamiento.

Tipos más frecuentes.

- Sarcoma pleomórfico indiferenciado (histiocitoma fibroso maligno)
- Leiomiosarcoma
- Sarcoma sinovial
- Tumor maligno de la vaina del nervio periférico
- Rabdomiosarcoma
- Fibrosarcoma
- Primitivo neuroectodermico/extraskelatal Ewing tumor
- Angiosarcoma
- Sarcoma epitelioides
- Clear cell sarcoma de células claras
- Sarcoma alveolar
- Mesenquimoma maligno

ESTADIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO

Estadificación TNM

El sistema de estadificación más utilizado para los SPB es el TNM desarrollado por la UICC y la AJCC, la versión más reciente del año 2010 (7ª edición) incorporo un número significativo de cambios con respecto a la edición anterior del año 2002.

Enfermedad N1 paso a ser un estadio III, antiguamente se catalogaba como estadio IV. El grado histológico paso de 4 a 3 grados.

Tumores superficiales y profundos del mismo tamaño pasaron a incluirse en el mismo estadio eliminándose la estratificación previa basada en la profundidad del tumor. Varios estudios han reportado que los tumores superficiales tienen mejor pronóstico por lo que este último punto ha generado que algunos clínicos aún prefieran la estadificación anterior.

Se mantiene la división por tamaño en menores y mayores de 5.

T: tumor primario

pTx: no se puede evaluar el tumor primario pT0: no hay evidencias de tumor primario pT1: $T \leq 5\text{cm}$

a: tumor superficial b: Tumor profundo

pT2: T >5 cm

a: tumor superficial b: Tumor profundo

Tumor superficial está localizado sobre la fascia superficial sin invadir la fascia.

Tumor profundo está localizado ya sea exclusivamente debajo de la fascia superficial, superficialmente sobre la fascia con invasión de la fascia o a través de ella, o de manera superficial sobre la fascia y debajo de ella.

Los sarcomas retroperitoneales, mediastínicos y pélvicos se clasifican como tumores profundos.

N: ganglios linfáticos regionales

Nx: no se pueden evaluar

N0: no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales N1: metástasis en ganglio linfático regional

La presencia de N1 positivo, se considera estadio IV

M: metástasis a distancia

Mx: No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia

M0: sin evidencias

M1: metástasis viscerales

G: Grado del tumor

GX: El grado no puede determinarse G1: Bien diferenciado

G2: Moderadamente diferenciado G3: pobremente diferenciado

En base a esta clasificación se propone la siguiente agrupación en estadios:

Estadio IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Estadio IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Estadio IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Estadio IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Estadio III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G

Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

Factores pronóstico de recurrencia:

Se han establecido primariamente para los SPB de miembros pero pueden ser eventualmente aplicables para los sarcomas de otras localizaciones.

- Grado histológico
- > 5 cm.
- Localización profunda al momento del diagnóstico
- Márgenes positivos

TRATAMIENTO

En los SPB del adulto la elección del tratamiento depende del tamaño tumoral, grado histológico, localización y relaciones, presencia de metástasis, características del paciente. Salvo excepciones, en general no depende del tipo histológico del tumor.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA Y LOCALMENTE AVANZADA.

Tratamiento sistémico adyuvante y neoadyuvante.

La resección completa del tumor con márgenes negativos y satisfactorios es el mínimo requisito para un adecuado control de la enfermedad. Esto puede ser más sencillo de lograr en los SPB de miembros pero más dificultoso en topografías como cabeza y cuello, retroperitoneo, pelvis (J Clin Oncol 2009; 27:24).

El fundamento de la eventual realización de tratamientos sistémicos neo/adyuvantes sería la alta tasa de recidivas en pacientes operados por un SPB mayor de 5 cm y/o de alto grado (50%) y que la mayor parte de estas recidivas son sistémicas.

Los principales factores de riesgo de recidiva incluyen: tamaño mayor de 5–10 cm, GH alto, topografía profunda.

Quimioterapia neoadyuvante

La tasa de respuestas a la QT neoadyuvante es del entorno del 30%. Por otra parte, las chances de progresión bajo este tratamiento también están en el entorno del 30%

(Ann Oncol 15:1667, 2004).

No se ha demostrado una mejoría en las tasas de sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global con el empleo de esta estrategia.

Podría considerarse en aquellos con tumores de alto grado irresecables de inicio o cuya resecabilidad implique un mal resultado funcional/estético.

Los esquemas de elección son aquellos de empleo en la enfermedad metastásica. En nuestro país no contamos con quimioterapia hipotérmica en miembros, esta estrategia ha demostrado buenos resultados en lo que respecta a control local y en algunos estudios beneficio en la sobrevida.

Quimioterapia adyuvante

Existen varios estudios fase III y 4 meta-análisis que han evaluado el impacto de la QT adyuvante en pacientes con SPB. El meta-análisis más reciente sugiere un beneficio marginal en términos de SLP y SG. Sin embargo, los datos al respecto son contradictorios y no existe una demostración absoluta del beneficio de la QT adyuvante (Ann Surg 246:105, 2007; Ann Oncol 2010).

El estudio fase III multicéntrico EORTC 62931 randomizó 351 pacientes con SPB (de cualquier localización, la mayoría de grado histológico alto o intermedio con resección macroscópica) a recibir QT adyuvante con doxorubicina 75 mg/m² e ifosfamida 5g/ m² x 5 ciclos u observación. El estudio no demostró diferencias en SG (HR 0,94, IC 95% 0,68–1,31, p=0,72) ni en SVLE (HR 0,91, IC 95% 0,67–1,22, p=0,51) entre ambos

brazos. La principal toxicidad grado 3–4 para el grupo con QT adyuvante fue hematológica, fundamentalmente leucopenia y neutropenia, con un 10% de neutropenia febril. (Lancet Oncol 2012; 13: 1045–54)

Un análisis combinado de dos ensayos fase III (EORTC 62771–62931, n = 819) que comparan la QT adyuvante basada en doxorubicina vs el seguimiento exclusivo tuvo como objetivo identificar factores pronósticos que influyen en la SVLE y la SG así como factores predictivos, y seleccionar subgrupos de pacientes que se beneficien del tratamiento adyuvante. Los factores pronósticos significativos independientes identificados para la SVLE fueron: el tamaño tumoral, el grado histológico, la calidad de la cirugía (R0 vs R1) y quimioterapia adyuvante, mientras que para la SVG se identificaron 3 factores pronósticos independientes: tamaño tumoral, grado histológico y calidad de la resección. Comparado con la cirugía sola, la quimioterapia adyuvante se asoció a un beneficio en SVG en pacientes con resección incompleta. En el análisis multivariado, el tamaño tumoral, el subtipo histológico y el grado histológico no se asociaron con ningún beneficio en SVLP ni SVG. (Annals of Oncology 25: 2425–2432, 2014).

En conclusión, los estudios publicados a la fecha no permiten considerar a la QT adyuvante como tratamiento estándar por no haber demostrado un claro beneficio en SVLE ni SVG, sin embargo, tomando en cuenta los resultado del análisis de subgrupos se puede considerar realizarlo en pacientes con alto riesgo de recaída (tumores mayores de 5 cm, de GH 2–3, márgenes de resección positivos, localización tumoral), teniendo en consideración además factores como: PS, comorbilidades y subtipo histológico. En caso de indicar tratamiento adyuvante, los esquemas que combinan adriamicina e ifosfamida son los de elección. El potencial beneficio debe ser discutido teniendo en cuenta también las posibles toxicidades.

Tratamiento de la enfermedad metastásica resecable

La cirugía es el único tratamiento curativo de los SPB. Por lo tanto, aún en caso de metástasis debe procurarse la cirugía con intención curativa en aquellos casos que tengan una enfermedad metastásica limitada, siendo condición necesaria la exéresis completa del tumor primario y las metástasis. Esto se da principalmente en caso de metástasis pulmonares, lográndose en pacientes

operados tasas de SV a 5 años de un 40%.

El papel de la exéresis de metástasis hepáticas no está claro y debe discutirse en cada caso particular. No hay evidencia definitiva del beneficio del uso de PQT luego de la cirugía de las metástasis, debiendo valorarse individualmente en cada caso.

Tratamiento de la enfermedad metastásica irresecable

En los casos donde la enfermedad diseminada es irresecable, el pilar de tratamiento es el sistémico. No existe un esquema de quimioterapia estándar para el tratamiento de los SPB diseminados. La monoquimioterapia logra tasas de respuestas en un 15–28% y una SV mediana de aproximadamente 18 meses. Por su parte, la poliquimioterapia logra tasas de respuestas del 30–38% y SV medianas de 18 meses al igual que la MQT, con 45–50% de sobrevivientes al año.

Los estudios que han comparado monoquimioterapia vs. poliquimioterapia han demostrado mayor tasa de respuestas y mayor toxicidad para la PQT y similar sobrevida global. En consecuencia, la elección de MQT o PQT dependerá de las características del paciente, la tolerabilidad esperada a la QT, las características de la enfermedad, así como de las preferencias del médico tratante y del paciente. En aquellos casos donde se desee priorizar las chances de alcanzar una respuesta objetiva (p.ej. pacientes sintomáticos, enfermedad visceral extensa, potencial resecabilidad post-QT) puede ser de elección la PQT.

La adriamicina es la droga de elección en los casos que se realice monoquimioterapia. Otras opciones en el tratamiento de primera línea: ifosfamida, dacarbazina.

No existe un esquema de poliquimioterapia de elección y la selección del mismo dependerá de las preferencias del médico tratante, comorbilidades del paciente, toxicidad del plan. Los estudios que compararon esquemas de QT entre sí no demostraron diferencias en la sobrevida global ni tasas de respuesta. El esquema MAID (Mesna–Adriamicina–Ifosfamida–Dacarbazina) el de mejor perfil de toxicidad. La combinación de Adriamicina e ifosfamida es otro de los esquemas de elección.

No existe evidencia concluyente que permita recomendar un esquema específico según el tipo histológico. Sin embargo, existe evidencia creciente acerca de la sensibilidad específica de algunos tipos histológicos a determinados planes de quimioterapia. Particularmente, la combinación de gemcitabina–docetaxel ha demostrado tasas de respuesta superiores a los esquemas basados en adriamicina e ifosfamida en pacientes portadores de leiomiomas (J Clin Oncol 20:2824, 2002). Adicionalmente, varios estudios retrospectivos sugieren que el paclitaxel monodroga o en combinación con vinorelbina puede ser un esquema especialmente útil en pacientes con angiosarcomas (Cancer 86:2034, 1999; Cancer 110:648, 2007). Dada la falta de evidencia derivada de estudios F. III, los planes convencionales continúan siendo una opción válida en estos pacientes.

Tratamiento de segunda línea

Aún existe menor evidencia que en el caso de los tratamientos de primera línea. Las opciones son múltiples no existiendo ningún esquema preferido. Dada la baja probabilidad de respuesta y el criterio eminentemente paliativo de estos tratamientos, se prefiere en general planes de monoquimioterapia.

Opciones:

- Docetaxel
- Paclitaxel
- Gemcitabine
- Dacarbazina
- Ifosfamida
- Adriamicina

Se han reportado resultados de estudios Fase III con otras drogas citotóxicas y terapias target en algunos subtipos histológicos específicos:

Para SPB no adipocíticos y no GIST el estudio fase III PALETTE randomizó (2:1) 369 pacientes que habían progresado a al menos una línea de QT basada en antraciclinas a recibir pazopanib 800 mg/día V/O ó placebo hasta progresión lesional o toxicidad inaceptable. Con un seguimiento mediano de 15 meses, pazopanib demostró beneficio en SVLP vs placebo (4,6 meses vs 1,6 meses, HR: 0.31 (95% CI: 0.24–0.40; $P < .0001$) sin beneficio estadísticamente significativo en SVG (12,5 vs 11 meses). Los efectos adversos grado 3–4 más frecuentes en el brazo con pazopanib fueron fatiga, diarrea, anorexia, HTA y elevación transitoria de enzimas hepáticas (Lancet 2012, 379: 1879–86)

Para los SPB adipocíticos y los leiomiomas, un estudio Fase III randomizó 518 pacientes que habían progresado a al menos una línea de QT convencional, a recibir trabectedina 1,5 mg m² D1 o DTIC 1000 mg m² D1 cada 3 semanas hasta progresión lesional o intolerancia. Se demostró un beneficio estadísticamente significativo en SVLP a favor de trabectedina (4,2 meses vs 1,5 meses, HR 0.55, $p < 0.001$). Dicho beneficio fue más pronunciado en los subtipos mixoide y de células redondas; sin beneficio estadísticamente significativo en la SVM entre ambos brazos (12,4 meses vs 12,9 meses, HR: 0,87 $p=0,37$). Los efectos adversos G3–G4 fueron más frecuentes con trabectedina, destacándose la mielosupresión y la elevación transitoria de las transaminasas (J Clin Oncol 2016 34: 786–793)

Para los mismos subtipos histológicos un estudio randomizó 452 pacientes a recibir eribulina 1,4 mg m² D1–D8 vs DTIC 850 a 1250 mg m² D1 cada 3 semanas hasta progresión lesional. Se demostró un beneficio modesto en SVG a favor de eribulina (13,5 meses vs 11,5 meses, HR 0.77, IC 95% 0,62–0,95, $p=0,0169$) y más pronunciado en los liposarcomas (15,6 vs 8,4 meses, HR 0,51, IC 0,35–0,75), sin beneficio estadísticamente significativo en SVLP. (HR: 0,88 IC: 0,71–1,09 $p= 0,2287$). Mayor toxicidad grado 3–4 con eribulina (67 vs 56%) dado por mielosupresión, anemia y neurotoxicidad. (Lancet 2016, 387: 1629–37)

Esquemas de quimioterapia

Monoquimioterapia

- Adriamicina 75 mg/m² IV cada 21 días
- Dacarbazina 1.2 g/m² IV cada 21 días
- Ifosfamida 3000 mg/m² i/v D1 al D3 cada 21 días (+ Mesna)

Poliquimioterapia

- Adriamicina–Ifosfamida

Ifosfamida 2000 mg/m² i/v D1 al D3 Adriamicina 25 mg/m² i/v D1 al D3

Mesna i/v 60% de la dosis de ifosfamida cada día que se administra la Ifosfamida dividido en 3 dosis diarias

Cada 21 días

– MAID

Adriamicina: 15 mg/m²/día, i/v en IC días 1–4 Dacarbazina: 250 mg/m²/día, i/v en IC días 1–4

Ifosfamida: 2000 – 2500 mg/m²/día, i/v en IC días 1–3 Mesna i/v 60% de la dosis de ifosfamida cada día que se administra la Ifosfamida dividido en 3 dosis diarias

Cada 21 días

- Gemcitabine–Docetaxel

Docetaxel 100mg/m² D8 Gemcitabine 900mg/m² D1y8

Cada 21 días

1. Introducción

Cuando hablamos de Sarcomas de Ewing, nos referimos más específicamente a una familia de tumores llamada “Ewing” like, que comprende: Tumor neuroectodermico primitivo periférico (PNET), Sarcoma de EWING óseo y extra óseo, Tumor de Askin y Sarcoma de Ewing atípico. Clásicamente se describieron como tumores de células pequeñas, redondas y azules, con alta actividad mitótica e importante necrosis, pero esta descripción es muy inespecífica. Cambió dramáticamente su diagnóstico y caracterización al constatar que presentan translocaciones cromosómicas características la cual involucra al gen EWS1 y genes que codifican para factores de transcripción generalmente, siendo el principal el FLT1. Esta proteína de fusión tiene propiedades oncogénicas que estarían en la base de la carcinogénesis de estos tumores.

Representan un 6% de los tumores en la infancia, siendo el segundo tumor más

frecuente en dicho rango etario. Su pico de incidencia máximo es entre los 10 y 15 años. Solo un 30% se da en mayores de 15 años.

La etiopatogenia no es del todo conocida, así como tampoco la célula de la cual se originan, planteándose que derivan de la cresta neuro ectodérmica. (De vita 10ma edición)

2. Clínica:

Suelen desarrollarse más frecuentemente a nivel óseo.

- Esqueleto axial: 54% (pelvis, costal, vértebras)
- Esqueleto apendicular: 42% (fémur, peroné, tibia, húmero)
- Partes blandas o extra-óseo: minoría.

En cuanto a su forma de presentación, los síntomas más frecuentes son: dolor, tumoración, síntomas de enf a distancia

Un 25% son metastásicos al diagnóstico. Se piensa que hasta en un 90% de los casos que se presentan localizados hay enfermedad metastásica subclínica.

Sitios de metástasis más frecuentes: pulmón, hueso/médula ósea. (De vita 10ma edición).

3. Diagnóstico

Suelen solicitarse los siguientes estudios de valoración:

- Rx simple. Apariencia “apolillada”, rara la osificación, signo del triángulo de codman.
- TC/RNM: estudios que presentan mayor definición para evaluar tamaño y extensión.

Importante: la biopsia de confirmación debe ser planificada idealmente con consulta al equipo quirúrgico que va a completar el tratamiento resectivo. Debe ser abiertas y con incisiones longitudinales dado que las transversales comprometen los haces neurovasculares favoreciendo la diseminación.

Paraclínica para evaluar diseminación a distancia:

Tomografía de Tórax y centellograma óseo.

Rol controvertido del PET-TC, no teniendo una indicación formal.

4. Factores pronósticos.

Uno de los factores pronósticos más importantes es la extensión de la enfermedad, siendo la SV a 5 años de 70% en localizados vs 30% en metastásicos según algunos reportes (J Clin Oncol. 2000;18(17):3108.)

También se ha determinado que los tumores con localización a nivel axial tienen peor pronóstico (probablemente porque su localización dificulta la resección, y suelen debutar con mayor tamaño (Cancer. 2007;110(2):375).

El rol de la edad adulta como factor de peor pronóstico es controvertido, siendo visto en algunos trabajos pero no en todos. Se plantea que si los adultos son tratados de la misma manera que los niños el pronóstico no diferiría (Ann Oncol. 1997;8(11):1099.)

5. Estadificación:

Si bien contamos con un sistema de clasificación en estadios según TNM de la AJCC, en su última versión del 2017, no suele aplicarse habitualmente en la práctica diaria. Generalmente, lo importante a la hora de definir el tratamiento es determinar si la enfermedad se encuentra localizada o diseminada a distancia.

6. Tratamiento

6.1 Tratamiento en enfermedad localizada

Es de crucial importancia entender el concepto de que el sarcoma de Ewing localizado es una enfermedad que debe considerarse como potencialmente diseminada dado que pueden verse recaídas sobre todo a distancia hasta en un 90% si solo se implementa un tratamiento local. Esto ha determinado que la quimioterapia sea un integrante fundamental dentro del plan terapéutico de estos pacientes, llevando las tasas de SV a 5 años de 30 a 70%. (J Clin Oncol. 1990;8(10):1664)

a) Tratamiento local:

El control local puede alcanzarse con cirugía, radioterapia o ambas. No contamos con ensayos clínicos randomizados prospectivos que comparen ambas estrategias. Las comparaciones en trabajos retrospectivos no muestran diferencias significativas en sobrevida global entre ambas (Cancer 121:467–475, 2015).

Es recomendable que la decisión sea tomada teniendo en cuenta las características del paciente, de la lesión y su preferencia, teniendo en cuenta los potenciales riesgos y beneficios de cada opción.

Los sarcomas de Ewing son tumores muy radiosensibles, aunque la RT como tratamiento exclusivo muchas veces tiene limitaciones, sobre todo en la infancia, por las alteraciones que puede generar en el crecimiento óseo, así como también el riesgo de segundos tumores (Br J Cancer 91:1012–1014,

2004). Fue en parte por esto, y gracias al advenimiento de nuevas estrategias quirúrgicas, así como el desarrollo de prótesis que la cirugía ha ido ganando terreno, aunque tampoco está exenta de complicaciones (infecciones protésicas, fracturas).

Las recomendaciones de expertos sostienen que se realice cirugía siempre que sea factible técnicamente con morbilidad aceptable, dado que se mejoran las posibilidades de control local. Se recomienda no realizar amputaciones de miembros.

En caso de que se implemente RT radical con intención curativa, se recomiendan

45–60 Gy al tumor dependiendo del sitio, con un margen de 2 cm (Int J Radiat Oncol Biol Phys 42:125–135, 1998).

Es controvertida la indicación de RT adyuvante luego de la cirugía y tampoco se ha evaluado en ensayos prospectivos randomizados. Se recomienda discutirla en caso de márgenes positivos o si hubo pobre respuesta a la neoadyuvancia (Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:168–177, 2003).

Puede proponerse RT neoadyuvante en casos donde se prevea que los márgenes de resección serán estrechos o con la intención de disminuir el volumen tumoral para realizar una cirugía conservadora de miembros. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:168–177, 2003).

b) Quimioterapia complementaria: neoadyuvancia/adyuvancia:

Se recomienda realizar quimioterapia neoadyuvante luego de la biopsia por 3–6 ciclos, luego el tratamiento local, y continuar posteriormente por 6–10 ciclos adicionales.

Plan de quimioterapia:

Se recomiendan planes de quimioterapia que incluyan combinaciones de las siguientes drogas doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido.

Inicialmente se utilizaban planes en base a ciclofosfamida, vincristina y dactinomicina. En 1990 se publicó el trabajo IESS I que demostró que el agregado de doxorubicina a dicho plan generaba una mejoría absoluta en la tasa de SV a 5 años de más de 35% (28 vs 65%) (J Clin Oncol 8: 1664–1674, 1990).

Posteriormente surgió el trabajo INT-0091, el cual evalúa intercalar al plan anterior Ifosfamida-etopósido. Se trata de un ensayo clínico randomizado, fase III, que comparó el plan VACA (vincristina 2 mg/m² + doxorubicina 75mg/m² + ciclofosfamida 1200mg/2 substituyendo doxorubicina por dactinomicina 1,25mg/m² al llegar a la dosis de 375mg/m²) cada 21 días con el plan experimental VACA-IE, siendo VACA igual al anterior, pero alternadas cada 3 semanas con IE (Ifosfamida 1800mg/m² D1–5 mas Etopósido 100mg/m² D1–5). Ambos por un total de 17 ciclos, y en ambos grupos se efectuaba tratamiento local a las 12 semanas (RT o cirugía según decisión del equipo tratante). Se incluyeron además pacientes metastásicos en los cuales no se implementaba el tratamiento local. El EP1rio fue la sobrevida libre de eventos, siendo la sobrevida global un EP2rio. Se realizó una enmienda para que el análisis final tuviera la potencia necesaria solo para los pacientes sin metástasis, por lo que los resultados en metastásicos son solo generadores de hipótesis. Se reclutaron 518 pacientes, de los cuales 50 (13%) eran mayores de 18 años y 120 tenían metástasis.

En los pacientes no metastásicos se vio un beneficio en la SV libre de eventos siendo la tasa a 5 años para VAC de 54% y para VAC/IE: 69%, con un RR 1.6 (IC 95% 1,1–2,1 p: 0.005). También se vio beneficio en SVG siendo la Tasa a 5 años para VAC de 61% y para VAC/IE 72%, RR 1,6 (IC 95% 1.1–2,2 p: 0.01). No se vieron diferencias significativas ni en sobrevida libre de eventos ni en sobrevida global en los pacientes con metástasis. Se vieron 12 muertes tóxicas en el estudio, 7 infecciosas (6 en VAC/IE), 4 cardiovasculares en VAC y una por hemorragia en VAC/IE (N Engl J Med 348:694–701, 2003).

Si bien posteriormente se estudió la intensificación de dicho plan, comparando la administración cada 3 semanas vs cada 2 semanas, solo mostró discreto beneficio en SV libre de eventos, sin beneficio en SVG, siendo mucho mayor la toxicidad, por lo que no se recomienda. (J Clin Oncol 27:2536–2541)

Otro plan posible, no comparado con el anterior, es el utilizado en el ensayo europeo Euro-EWING99-R1. El mismo evaluó la administración de plan VIDE (vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etopósido) x 6 ciclos, luego tratamiento local, y luego randomizó a recibir mantenimiento por 7 ciclos con VAC o VAI (con ciclofosfamida o ifosfamida). No se vieron diferencias significativas en SVLE o SVG (J Clin Oncol 32. 2014).

c) Tratamiento de la enfermedad diseminada a distancia

Suelen emplearse los mismos esquemas de quimioterapia que se utilizan con la enfermedad localizada, pero las respuestas suelen ser menores y el pronóstico sustancialmente menor. Tampoco contamos con ensayos randomizados de calidad que sustenten dicha indicación.

VAC y VAC/IE son opciones que se plantean en estos pacientes.

Como mencionamos anteriormente, en el ensayo INT-0091 no se vio beneficio de intercalar con IE los ciclos de VAC, aunque el ensayo no tenía la potencia suficiente para evaluar diferencias en este grupo (N Engl J Med 348:694–701, 2003, J Clin Oncol 15:2873–6 2004). Por lo tanto, si bien no contamos con ensayos randomizados específicos para pacientes metastásicos, el rol del agregado de Ifosfamida y Etopósido al plan VAC sería dudoso, no habiendo mostrado beneficio y si un incremento de la toxicidad.

Por otra parte se evaluó el uso de VAIE (vincristina, doxorubicina, ifosfamida y etopósido) y VAI (vincristina, doxorubicina, ifosfamida) en el ensayo EICESS-92 (J Clin Oncol. 26:4385–93, 2008), un ensayo de diseño complejo que incluía pacientes metastásicos. Mostró para los pacientes de alto riesgo (entre ellos los EIV) una tasa de SV a 5 años similar con ambos planes (52% vs 44% sin diferencia significativa), con una tendencia a mayor beneficio de agregar etopósido en los pacientes sin metástasis.

7. Tratamiento ante las recaídas.

La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros dos años luego del diagnóstico, aunque en algunas series se describen recaídas tardías hasta en un 13%.

La SV en la recaída es pobre, siendo de 22–24% en recaída local, y menor si la misma se da a distancia.

No hay un tratamiento estándar indicado en estos casos dada la ausencia de evidencia sólida.

Contamos con las siguientes opciones:

- Topotecan + ciclofosfamida: retrospectivo. N=54. Respuesta parcial 32,6%, enfermedad estable 26,5%. (Pediatr Blood Cancer 47:795–800, 2006)
- Irinotecan–Temozolomida: retrospectivo. N=51. Respuesta parcial 24%, enfermedad estable 37%, respuesta completa 10% (Acta Oncol 57:958–964, 2018)
- Ifosfamida a altas dosis: retrospectivo. N=35. 34% de respuesta parcial. 26% de enfermedad estable. (Pediatr Blood Cancer 52: 581–584, 2009)
- Ifosfamida a altas dosis + etopósido: retrospectivo. SL eventos a 4 años 27%, SVG a 4 años 39%.
- Docetaxel–gemcitabine (Cancer 113: 419–425, 2008).

8. Seguimiento

No hay evidencia prospectiva que determine cuál es la mejor estrategia de seguimiento para los pacientes que recibieron un tratamiento pretendidamente curativo para el sarcoma de Ewing. Por recomendación de expertos se sugiere examen físico, hemograma, imagen de tórax y una imagen del sitio primario cada tres meses durante dos años, cada seis meses para los años 3 a 5, y posteriormente cada año. Se debe ser cauteloso con la exposición a la radiación.

1. Introducción

Se trata de tumores que se caracterizan por la producción de hueso osteoide o inmaduro por parte de las células malignas constituyentes. Su incidencia tiene una distribución bimodal, con pico de incidencia en la adolescencia temprana y en adultos mayores a 65 años (representan el 56% de los tumores óseos en menores de 20 años) (Cancer. 2009;115(7):1531.)

En adultos, pueden ser secundarios, atribuidos a transformación sarcomatosa de la enfermedad ósea de Paget, hueso irradiado, infartos óseos, entre otras lesiones (Clin Orthop Relat Res. 2002, Cancer. 2009;115(7):1531.)

El sitio más frecuente de desarrollo suele ser el esqueleto apendicular (principalmente las metáfisis de huesos largos), aunque en adultos son más frecuentes que en niños las topografías axiales.(Cancer. 2009;115(7):1531.)

Algunos estudios muestran que los adultos tendrían un peor pronóstico que los niños, aunque algunos sostienen que esto puede estar relacionado con que frecuentemente reciben tratamientos incompletos (J Clin Oncol. 2008;26(33):5368)

2. Clínica:

Suelen presentarse con dolor localizado, masa de tejido blando generalmente sensible a la palpación, siendo los sitios más comunes el fémur distal, tibia proximal, humero proximal. Un 10–20% de los pacientes debutan con enfermedad macro metastásica, siendo el sitio más frecuente de metástasis el pulmón, y en segundo lugar a nivel óseo (Pediatr B. Cancer. 2008;51(2):163)

3. Estudios complementarios:

El primer estudio a solicitar suele ser una Rx simple del área afectada, donde se evidencia destrucción del patrón óseo trabecular normal, de márgenes poco definidos. El hueso presenta una mezcla de áreas radiodensas y radiolucidas, con destrucción de la corteza y formación de hueso nuevo perióstico, lo que se conoce como triángulo de Codman (RheumatolTher. 2017;4:25–43)

Se sugiere realización de RNM de todo el hueso involucrado. Permite la valoración más específica del compromiso locorregional, metástasis en tránsito, afección articular (Clin OrthopRelat Res. 2004). Las metástasis en el hueso comprometido se han asociado con peor pronóstico.

Para la estadificación a distancia se sugiere TC Tórax para descartar compromiso metastásico pulmonar. Adicionalmente se sugiere CO para descartar compromiso metastásico óseo.

Ante dudas diagnosticas sobre compromiso a distancia previo a tratamiento radical puede solicitarse PET–TC (Medicine. Baltimore. 2015 Sep;94(36):e1462)

4. Biopsia para confirmar el diagnóstico:

Es de elección que el manejo de estos pacientes sea realizado con equipos con experiencia. La biopsia debe ser planificada por el equipo traumatológico que estará involucrado en el tratamiento definitivo, ya sea biopsia abierta o guiada por imagen. Esto tiene relevancia especial ante la planificación de cirugía conservadora del miembro. (Orthop Clin North Am. 1996;27(3):453)

5. Diagnóstico Anatomo–patológico:

Si bien el diagnóstico suele ser histopatológico, en algunas ocasiones se trata de tumores muy indiferenciados que pueden requerir de IHQ.

Los más frecuentes (90%) son los osteosarcomas convencionales, de alto grado, intramedulares. Dentro de los mismos pueden ser:

- Osteoblásticos (aprox 50%)
- Fibroblásticos (aprox 25%)
- Condroblásticos (aprox 25%)
- Otros: poco frecuentes. (Células pequeñas, teleangiectásico, histiocítico)

Dentro de los osteosarcomas superficiales, pueden ser paraosteales o periósticos, siendo generalmente de bajo grado, no incluidos en las pautas terapéuticas que analizaremos posteriormente, que incluyen solo osteosarcomas de alto grado. Si se tratan de osteosarcomas superficiales de alto grado, se manejan como los convencionales.

6. Tratamiento: Enfermedad localizada

La cirugía y la quimioterapia complementaria constituyen la piedra angular de tratamiento del Osteosarcoma localizado.

No se han encontrado diferencias sustantivas en las grandes series retrospectivas entre la cirugía de amputación en tumores de extremidades, en comparación con la cirugía preservadora de miembro (más tratamiento complementario con QT), por lo que de ser posible siempre se preferirá esta última (J Surg Oncol. 2007;96(2):118).

Representan un desafío las tumoraciones a nivel axial, donde muchas veces es difícil plantear una cirugía de resección completa. En estos casos puede plantearse la RT definitiva +/- PQT neoadyuvante o adyuvante (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(2):492, Mayo Clin Proc 2003 Feb;78(2):147-55.).

El pronóstico de los pacientes con Osteosarcoma ha cambiado de forma sustancial con el desarrollo de planes de QT tanto adyuvantes como neoadyuvantes. Se plantea que hasta el 80% de los pacientes que se presentan con enfermedad localizada tienen metástasis microscópicas, y esto se ve reflejado en los estudios con controles históricos, que muestran unas tasas de SV de 10-20% a los 5 años, dándose la mayor parte de las recurrencias de la enfermedad en los primeros 12 meses. La quimioterapia ha permitido que la SV a 5 años ronde el 70-80%. (Eur J Cancer. 2011 Nov;47(16):2431-45.)

Se han evaluado múltiples planes de PQT, la mayoría en pacientes menores de 40 años, y no hay ninguno que sea recomendado como estándar.

Los primeros planes que surgen de ensayos clínicos randomizados, evaluaron esquemas de PQT complejos, con diferentes combinaciones de drogas como adriamicina, cisplatino, bleomicina, ciclofosfamida, actinomicina D, vincristina, metrotexate, entre otros.

Posteriormente aparecieron trabajos, la mayoría en pacientes menores de 30-40 años, que han mostraron que planes multidroga no son superiores a planes con 3 drogas: CDDP/ Adriamicina/MTX a altas dosis por 6 (3 ciclos neoadyuvantes y 3 ciclos adyuvantes) (J Clin Oncol. 1992; 10, 1579-1591).

Un meta análisis en 2011, seleccionó 142 estudios (nuevamente la mayoría en menores de 40 años), buscando evaluar el beneficio de planes de 3 drogas vs 2 drogas, y planes de 4 drogas o más vs 3 drogas. Los planes con 4 drogas o más no mostraron ser superiores a los de 3 drogas en SLE ni en SVG. Los planes de 3 drogas mostraron ser superiores a los planes de 2 drogas en SLE, con un HR 0,71 (IC 95% 0.61–0.799), siendo las tasas de SLE a 5 años de 46 vs 54%. También fueron superiores en SVG, con un HR 0,79 (IC 95% 0.677–0.926) con tasas de SVG a 5 años de 60 vs 66% (p: 0.04). Es en base a este metaanálisis, y al hecho de que los trabajos que mostraron mejores resultados utilizaron planes de 3 drogas como el MAP, que la mayoría de los expertos recomienda este plan como primera opción en niños y adultos menores a 40 años sin comorbilidades. (Eur J Cancer. 2011 Nov; 47(16):2431–45.)

Esquema MAP: Este plan debe ser realizado en centros con condiciones adecuadas para aplicarlo, dado que requiere cuidados y soportes especiales (hidratación, alcalinización de la orina, control de ph urinario, dosificación de MTX en sangre, entre otros) http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Sarcoma/SAAJAP_Protocol.pdf
http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Sarcoma/SAHDMTX_Protocol.pdf

Los ciclos se repiten cada 6 semanas, hasta completar 6 ciclos. Si se plantea neoadyuvancia, se aplican 2–3 ciclos neoadyuvantes y el resto en adyuvancia. Luego de la cirugía, la quimioterapia suele comenzar de forma precoz (antes de los 21 días en la mayoría de los trabajos).

Es un requisito mínimo para realizar QT con Adriamicina contar con una FEVI > 50%, por lo que se monitoriza periódicamente durante el tratamiento. Dado que se utiliza adriamicina 75 mg/m² x 6 ciclos (dosis acumulada de 400mg/m²) se sugiere control con ecocardiograma luego del 4to ciclo (dosis acumulada de 300mg/m²) y eventualmente agregado de dexrazoxane si la FEVI disminuye más de 10%. Siempre se sugiere tomar la decisión en conjunto con cardiólogo.

6. 1: ¿Cuál es la conducta en adultos mayores a 40 años? Rol del MTX a altas dosis.

No contamos con ensayos prospectivos que puedan determinar la conducta en este grupo de pacientes, por lo que no existe un tratamiento estándar.

Un análisis retrospectivo con más de 400 pacientes con Osteosarcoma en este escenario, nos marca una edad media de 55 años, un ligero predominio en el sexo masculino, y si bien la topografía más frecuente continúa siendo a nivel de las extremidades, aumenta de forma sustancial la topografía a nivel de pelvis o de articulación escapulo humeral. Dentro de los mayores de 40 años, la edad es un importante factor pronóstico, siendo la tasa de SVG a 5 años de 57% entre 40 y 49 años, 46% entre 50 y 59 años, y del 30% en mayores de 60 años (Europ. Journ. Can. 2003; 157–163).

El MTX a altas dosis tiene un rol cuestionado en adultos. Casi todos los ensayos que mostraron beneficio son fase II en niños, aunque algunos reclutaron pacientes de hasta 40 años. Los ensayos fase III randomizados, no mostraron beneficio para el triplete (probablemente porque no se alcanzaron dosis suficientes de MTX).

La opción de Doxorubicina más CDDP x 6 demostró ser no inferior en algunos ensayos randomizados en población menor a 40 años (J. Clin. Oncol. 1992, 10;1579–1591), por lo que es la opción recomendada por expertos en adultos mayores a 40 años o falta de condiciones para utilizar

MTX a altas dosis.

El plan es el siguiente: (http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Sarcoma/SAAJAP_Protocol.pdf)

También suelen hacerse 2–3 ciclos neoadyuvantes y luego adyuvancia hasta completar 6 ciclos. Se hacen las mismas consideraciones con respecto a la valoración CV y la dosis de adriamicina que vimos anteriormente.

El plan MAP puede representar una opción en adultos sin comorbilidades significativas (los expertos sostienen que sobre todo en menores de 40 años) y en centros con condiciones para el uso de MTX a altas dosis.

6. Rol del tratamiento neoadyuvante

Varios trabajos evaluaron el rol de la neoadyuvancia y su posible impacto en SV. Los mismos no han mostrado beneficio en SVG ni SLE con la neoadyuvancia (J of Clin Oncol, 2003, 21, No 8: pp 1574–1580). Algunos expertos sostienen que la utilidad de la neoadyuvancia radicaría en dar más tiempo hasta la cirugía (y mejor preparación de la misma, sobre todo si será necesario el desarrollo de alguna prótesis), además de que en algunos casos permitió una cirugía preservadora de miembro en casos en que se planteaba amputación (aunque esto no mostró diferencias significativas en los estudios). Creemos que es de utilidad el manejo multidisciplinario para la toma de decisiones respecto a la mejor estrategia terapéutica, de preferencia sea un equipo con experiencia en la patología.

Por otra parte, varios estudios han mostrado que la respuesta al tratamiento neoadyuvante es un importante factor pronóstico. Aquellos pacientes que presentan en la cirugía luego del tratamiento neoadyuvante una buena respuesta patológica (definida como más de 90% de necrosis) presentan un pronóstico sustancialmente mejor, con tasas de supervivencia a los 5 años de 75% vs 45% en aquellos con mala respuesta (tumor viable mayor al 10%) (European J. Cancer 38 (2002) 1218–1225). Es importante tener en cuenta igual, que los tumores condroblásticos no suelen tener buena respuesta a la QT, pero aun así presentan mejor pronóstico que el resto de los subtipos.

Ante esta diferencia en el pronóstico, varios trabajos han planteado tratamientos de intensificación terapéutica en casos de mala respuesta, con ifosfamida a altas dosis, o tratamiento con ifosfamida etopósido alternado, pero no mostraron beneficio en SVG ni SVLE, con un aumento de la toxicidad, por lo que no se considera un tratamiento estándar. (Lancet Oncol 2016;17: 1396–408).

7. Tratamiento en la enfermedad metastásica

No contamos con ensayos randomizados exclusivos para este grupo de pacientes.

Drogas activas en monoterapia: MTXHD, doxorubicina, CDDP. Tasas de respuesta que rondan 20–40%.

Se ven mayores respuestas con regímenes multidroga, utilizando los mismos planes que en enfermedad localizada (Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv137–iv139, 2009)

De ser resecable la enfermedad, alcanzando un R0, las tasas de SV a largo plazo pueden ser de 40–50% (se recomienda QT neoadyuvante--cirugía--QT pseudoadyuvante) (Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv137–iv139, 2009).

Los expertos recomiendan selección del tratamiento adecuándolo a cada paciente, en función de su edad, comorbilidades, PS, y entidad de la diseminación, seleccionando dentro de los planes utilizados

en enfermedad localizada.

El rol de las segundas líneas está menos definido. Se recomiendan drogas útiles no utilizadas previamente. (RheumaticTher (2017) 4:25-43, AnnalsofOncology 20 (Supplement 4): iv137-iv139, 2009)

Respuestas de las drogas más efectivas en monodroga en primera línea:

Droga	Rango de dosis por ciclo	TRO %
Adriamicina	35-90 mg/m ²	43%
Ifosfamida	5000-15000 mg/m ²	33%
Metrotexate	80-15000 mg/m ²	32%
Cisplatino	60-150 mg/m ²	26%
Etopósido	120-625 mg/m ²	4%

(Eur J Cancer. 2011 Nov;47(16):2431-45.)

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos del sistema nervioso central (SNC) representan el 2 % en el adulto. Su incidencia varía con la edad.

Se trata de los tumores sólidos más frecuentes en niños, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer en menores de 15 años, y la tercera entre los 15 y 34 años.

Los tumores primarios del SNC se encuentran en un 20 % en la infancia siendo la segunda causa de muerte luego de las leucemias, de estos el 70 % se ubican en el cerebelo, tronco encefálico (fosa posterior, infratentoriales) diferenciándolos de los adultos en quienes la mayoría de los tumores se originan en la región supratentorial.

La mayoría de los tumores intracraneales en adultos ocurren en mayores de 45 años. La incidencia de los gliomas disminuye con la edad, a excepción del GBM que se presenta en general a partir de los 45 años y aumenta con la edad, representando más del 50 % de los gliomas.

Los gliomas de bajo grado, en general se presentan en pacientes menores de 40 años.

Los tumores gliales suponen el 50 al 60 % de todos los tumores cerebrales primarios del adulto, siendo como se dijo anteriormente, los más frecuentes los GBMs (Neurology. 1985 Feb;35(2):219–26).

Se trata de un grupo heterogéneo de tumores, ya que presentan diferente grado de malignidad, presentación clínica e imagenológica y pronóstico.

En Uruguay, La Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer entre el 2007 –2011 reportó 578 y 487 casos de tumores del SNC en hombres y mujeres, respectivamente.

El único tratamiento con objetivo curativo es la exéresis completa, sin embargo, la misma está limitada por el compromiso de zonas elocuentes.

Las neoplasias del SNC, según la clasificación OMS del 2007, tienen diferentes orígenes como: tejido neuroepitelial, meninges, linfático y hematopoyéticos, células germinales, región sellar, metastásicos, nervios craneales y paraespinales (The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol (2007) 114:97–109).

Existen pocos factores etiológicos demostrados para el desarrollo de estos tumores: la exposición

al humo de tabaco, pesticidas y productos vinculados a la industria del petróleo y del caucho, así como la exposición terapéutica previa a radiaciones ionizantes han sido relacionados a la aparición de tumores cerebrales; no habiendo evidencia aún de que el uso prolongado de teléfonos celulares y la exposición a radiaciones ionizantes diagnósticas constituyan un factor de riesgo (Demographic and pathologic characteristics of the central nervous system tumors attended in clínica El Bosque – Bogotá. Acta Neurol Colomb Vol. 27 No. 2 Junio 2011).

Existen diferentes características que influyen en el tratamiento y pronóstico. Entre estos factores se incluyen: la edad, histología, biología molecular, alteraciones citogenéticas, status neurológico del paciente, tamaño, topografía tumoral y tipo de cirugía: diagnóstica vs. terapéutica (Management of low-grade glioma Curr Neurol Neurosci Rep. 2010 May;10(3): 224–31).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

A diferencia de los tumores malignos originados en el resto del organismo, los gliomas tienen una evolución locorregional no produciendo diseminación a distancia en la gran mayoría de los casos.

Existen cuadros clínicos que deben hacer sospechar la presencia de un tumor primario encefálico: aparición de epilepsia en el adulto (focales o generalizadas), déficits focales y/o trastornos del carácter progresivos. Mientras los tumores secundarios suelen producir síntomas de hipertensión endocraneana (HTE) de rápida progresión, la sintomatología en los tumores primarios suele ser más arrastrada. Los síntomas se producen a través de dos mecanismos: a) por efecto de masa debido al volumen del tumor y por el edema que origina el propio tumor, b) por infiltración y destrucción del tejido normal producida por el particular crecimiento infiltrativo tumoral.

La presentación clínica varía dependiendo de la topografía y volumen tumoral. Sin embargo, existen síntomas difusos: cefaleas, vómitos y otros que orientan a la topografía tumoral: alteraciones motoras o sensitivas, etc (Goffaux P, Fortin D. Brain tumor headaches: from bedside to bench. Neurosurgery. 2010 Aug;67(2):459–66).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico e imagenológico confirmándose con el estudio anatomopatológico de la pieza ya sea por exéresis total o parcial, por abordaje abierto o mediante biopsia estereotáxica. Sin embargo, en ciertos casos no es posible dicha confirmación dada la morbilidad de cualquier maniobra invasiva por la topografía tumoral.

Imagenológico

Resonancia Magnética (RM): Usualmente el único examen necesario, superior a la TC en visualizar el tumor y su relación con el parénquima sano, las meninges, espacio subaracnoideo, fosa posterior y trama.

Existen técnicas dentro de la RM de especial interés en el estudio de los gliomas, así:

Espectroscopia por RM: ayuda en la diferenciación entre un tumor primario infiltrativo de otros tipos de lesiones similares, analizando la composición química en el área de interés con las siguientes consideraciones:

Perfusión por resonancia magnética:

- Imagen flujo sanguíneo en tumor cerebral.
- Contraste: Gadolinio , N-acetilaspártato (disminuye en gliomas), Colina (aumenta en tumores malignos primarios o secundarios), Lactato (presente en necrosis de tumor, infección e infarto), 2 Hidroxiglutarato (en aquellos que presentan la mutación).

Resonancia magnética funcional:

- Las regiones cerebrales activas evidencian flujo sanguíneo aumentado.
- Permite separar el tumor de tejido funcional, de especial interés en áreas elocuentes
- Provee una mejor resolución del tumor.

TC de utilidad en situaciones especiales:

- Afección vascular u ósea.
- Valoración de metástasis en base de cráneo, clivus o regiones cerca del foramen magno.
- Casos de emergencia, por la disponibilidad.
- Contraindicaciones de RM (implantes metálicos o claustrofobia)

PET con FDG:

- Escasa utilidad dado el consumo alto de glucosa en tejido cerebral normal.

PET con C Metionina

- Diferencia GBG (Glioma de bajo grado) contra lesiones no tumorales.
- Guía la biopsia estereotáxica.
- Define volumen tumoral preoperatorio.

Monitorización de respuesta al tratamiento: Determinaciones más precisas de pronóstico y respuesta al tratamiento. La incorporación de características moleculares ha impactado sobre todo

la clasificación de los astrocitomas y oligodendrogliomas, que ahora se agrupan como gliomas difusos, basándose en su: patrón de crecimiento, comportamiento y estado génico compartido de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) (EuropeanJournal of Neurology 2010; 17: 1124 – 1133).

Anatomopatológico:

El diagnóstico es de confirmación anatomopatológico, la obtención de la muestra histológica dependerá de la topografía y tamaño tumoral así como del performance del paciente. Con la misma obtendremos información acerca del tipo y grado histológico.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de los tumores del sistema nervioso central se ha basado en gran medida en los conceptos de histogénesis, clasificándose de acuerdo a sus similitudes microscópicas con las diferentes células de origen y sus presuntos niveles de diferenciación (WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016).

La actualización de la 4ta edición de la clasificación de los tumores del SNC incorpora a la microscopía, parámetros moleculares. Esta integración de parámetros fenotípicos y genotípicos producirá entidades diagnósticas más precisas, biológicamente más homogéneas, que a su vez conducirán a una mayor precisión diagnóstica, así como una mejor gestión de los pacientes con respecto

MGMT (O6 Metil –guanil– DNA metil– transferasa): Se trata de una proteína reparadora del ADN, que se expresa en altos niveles a nivel del tejido tumoral creando un genotipo resistente a los quimioterápicos. Cuando el gen se encuentra metilado la proteína no se expresa lo que conduce a un acúmulo de mutaciones desencadenando la apoptosis celular.

El estado de metilación se considera un factor predictivo de respuesta a tratamiento con agentes alquilantes y de pronóstico favorable asociándose a mayor respuesta y SVG.

Se encuentra presente en 45–80 % de los oligodendrogliomas.

En diferentes estudios se evidenció una correlación entre la MGMT y la codeleción 1p/19q.

Mutaciones IDH1 /IDH2: Las mutaciones IDH1 y con menor frecuencia IDH2, son una característica definitoria en la mayoría de los tumores difusos oligodendrogliales y astrocíticos, grado II y III, aquellos tumores portadores de la mutación presentan un mejor pronóstico comparados con los tumores IDH salvaje (WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016).

Co– deleción 1p/19q: La deleción del brazo corto del cromosoma 1 y del brazo largo del

cromosoma 19 se encuentra presente en el 80% de los oligodendrogliomas y en 20–50% de los oligoastrocitomas, siendo rara en los astrocitomas. En estudios retrospectivos y prospectivos se ha evidenciado una mayor SVG y respuesta al tratamiento (tanto de RT como de QT) en los portadores de una o ambas delecciones comparado con los que no la tienen. (WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016).

Mutación ATRX: se encuentran comúnmente en los gliomas astrocíticos difusos. Están estrechamente correlacionados con las mutaciones IDH1/2 y TP53 y son mutuamente excluyentes con la codeleción 1p/19q (WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016).

Cuando el diagnóstico molecular no sea posible se hará la designación de NOS (no otherwise specified) la cual implica que la información es insuficiente para asignar un código específico (WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016).

Astrocitomas: estos pueden ser grado II y III y IV (GBM). Este tipo de tumores presentan mutaciones IDH y ATRX frecuentemente observadas en los grados II y III. Los astrocitomas difusos y anaplásicos IDH salvajes son poco frecuentes y tienen peor pronóstico comparados con los que presentan la mutación. Algunos estudios sugieren que la diferencia pronóstica entre los astrocitomas difusos grado II IDH mutados y los IDH mutados anaplásicos G III no son marcadas. (WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016).

Oligodendrogliomas: las alteraciones moleculares presentes en estos tumores son IDH1/2 y la codeleción de los brazos 1p y 19q. Los oligodendrogliomas están definidos por su fenotipo genético. Tienen un mejor pronóstico que los tumores astrocíticos. (WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016).

Oligoastrocitoma: Astrocitomas y los oligodendrogliomas son entidades histológicamente y genéticamente bien definidas. La mayoría de los astrocitomas albergan simultáneamente las mutaciones TP53 y ATRX, mientras que la mayoría de los oligodendrogliomas portan la codeleción 1p/19q. Ambas entidades comparten altas frecuencias de mutaciones de IDH. Por el contrario, los oligoastrocitomas (OA) parecen estar menos definidos y, por lo tanto, existe un debate en curso sobre si estos tumores constituyen realmente una entidad o si representan una entidad mixta que contiene tanto astrocitomas como oligodendrogliomas.

De acuerdo a la actualización de la Clasificación de los tumores cerebrales 2016, con una correcta tipificación molecular, los mismos serán excepcionales, porque se clasificarán como astrocitomas o como oligodendrogliomas. (WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016).

GBMs: En esta clasificación están divididos en GBMs IDH salvaje (cerca del 90% de los casos), los cuales corresponden clínicamente con los GBMs de novo, predominan en pacientes mayores de 55 años y GBMs IDH mutados (10% de los casos), los que corresponden a los llamados GBMs secundarios, con antecedentes de gliomas difusos de bajo grado, predominando en pacientes jóvenes (WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016).

ANATOMIA PATOLÓGICA – GLIOMAS DIFUSOS DEL ADULTO

Los gliomas comprenden un grupo heterogéneo de tumores primitivos del sistema nervioso central que en base a su contrapartida histológica normal se los han denominado tradicionalmente como astrocitomas u oligodendrogliomas según remeden un fenotipo astrocitario u oligodendroglial. La clasificación de tumores para el Sistema Nervioso Central del 2016 (CNS2016) propuso por primera vez parámetros moleculares a los tradicionales morfológicos. En la reciente y última clasificación del 2021 (CNS2021) dicho abordaje se ha profundizado aún más, con mayor ponderación del componente molecular frente al histológico, en circunstancias definiendo entidades únicamente por la primera.

Dentro de los principales cambios observado entre la CSNC 2016 y la CSCN2021 destacan:

- a) División de gliomas *tipo*-pediátrico y tipo-adulto: el descriptor “*tipo*” hace reconocimiento a que los gliomas en adultos tienden a presentar características clínico-patológicas propias. Sin embargo, se debe señalar que pueden existir tumores tipo-pediátrico en adultos y viceversa.
- b) Compactación y unificación de criterios de tipos y subtipos tumorales: previamente un astrocitoma difuso IDH-mutado (Grado 2) era entendido como un tipo tumoral diferente al astrocitoma anaplásico IDH-mutado (Grado 3). En la CSNC2021 se eliminan los términos “anaplásico” y “difuso” de la nomenclatura del tumor siendo trasladados al grado. De este modo se denominan “*Astrocitoma IDH-mutado, G2*” y “*Astrocitoma IDH-mutado, G3*” respectivamente. Dentro de esta categoría se sustituyen varios subtipos tumorales reclasificándolos como patrones histológicos.
- c) Cambio en nomenclatura del grado: se sustituyen los números arábigos (1,2,3,y 4) por los romanos (I,II,III,IV). A su vez se agregan criterios moleculares a los histológicos previamente conocidos (mitosis, necrosis, atipia e hiperplasia microvascular). Cada tipo tumoral presenta criterios específicos para su graduación de no estar implícitos en el tipo tumoral.
- d) Formulación explícita de criterios diagnósticos de los diferentes tipos tumorales. Se señalan criterios *esenciales* (aquellos que deben estar presentes de manera *necesaria*) y criterios *deseables* (aquellos que pueden no estar, pero ayudan al diagnóstico).

La CSNC2021 identifica los siguientes *tipos* y subtipos tumorales dentro del grupo de gliomas difusos:

GLIOMAS DIFUSOS		GRADOS
Glioma difuso, <i>tipo</i> -adulto		
Astrocitoma, IDH-mutado <i>Astrocitoma, IDH-mutado, Grado 2</i> <i>Astrocitoma, IDH-mutado, Grado 3</i> <i>Astrocitoma, IDH-mutado, Grado 4</i>		2, 3, 4
Oligodendroglioma, IDH-mutado, 1p/19q-codeleciónado <i>Oligodendroglioma, IDH-mutado, 1p/19q-codeleciónado, Grado 2</i> <i>Oligodendroglioma, IDH-mutado, 1p/19q-codeleciónado, Grado 3</i>		2, 3
GBM, IDH-salvaje <i>GBM de células gigantes</i> <i>Gliosarcoma</i> <i>GBM epiteloide</i>		4
Glioma difuso, <i>tipo</i> -pediátrico		
Glioma difuso, <i>tipo</i> -pediátrico de bajo grado		
Astrocitoma difuso, MYB- ó MYBL1 – alterado <i>Astrocitoma difuso, MYB-alterado</i> <i>Astrocitoma difuso, MYBL1-alterado</i>		1
Glioma angiocéntrico		1
Tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado del joven		1
Glioma difuso de bajo grado, vía-MAPK alterado <i>Glioma difuso de bajo grado, duplicado en el dominio tirosina-quinasa FGFR1</i> <i>Glioma difuso de bajo grado, FGFR1-mutado</i> <i>Glioma difuso de bajo grado, BRAF pV600E-mutado</i>		Ng
Glioma difuso, <i>tipo</i> pediátrico de alto grado		
Glioma difuso de línea media, H3K27-alterado <i>Glioma difuso de línea media, H3.3 K27-mutado</i> <i>Glioma difuso de línea media, H3.1 ó H3.2 K27-mutaado</i> <i>Glioma difuso de línea media, H3-salvaje con sobreexpresión EZHIP</i> <i>Glioma difuso de línea media, EGFR-mutado</i>		4
Glioma difuso hemisférico, H3 G34 mutado		4

Glioma difuso tipo pediátrico de alto grado, H3-salvaje e IDH-salvaje • <i>Glioma difuso tipo pediátrico de alto grado RTK2</i> • <i>Glioma difuso tipo pediátrico de alto grado RTK1</i> • <i>Glioma difuso tipo pediátrico de alto grado MYCN</i>	4
Glioma hemisférico tipo-infantil • <i>Glioma hemisférico tipo-infantil, NTRAK-alterado</i> • <i>Glioma hemisférico tipo-infantil, ROS1-alterado</i> • <i>Glioma hemisférico tipo-infantil, ALK-alterado</i> • <i>Glioma hemisférico tipo-infantil, MET-alterado</i>	Ng

* En itálica se señalan los subtipos reconocidos. ns: no especificado. ng: no graduado aún.

Partes de un informe neuropatológico: Consenso de Haarlem

La CSNC2021 continúa recomendando, dentro de lo posible, la aplicación de informes estandarizados para el reporte de los tumores del SNC en base a los lineamientos previamente establecidos en el Consenso de Haarlem. En el mismo se sugiere exponer la información patológica en los siguientes niveles (“*layers*”):

- Nivel 1 – Diagnóstico Integrado;
- Nivel 2 – Diagnóstico histológico;
- Nivel 3 – Grado;
- Nivel 4 – Información Molecular;

Es de destacar que la posibilidad de diagnósticos integrados se encuentra íntimamente relacionado a la edad, tipo tumoral encontrado y disponibilidad de estudios moleculares. De este modo será posible encontrar los siguientes escenarios:

- Diagnóstico de entidades con cumplimiento completo de los criterios esenciales y por ende que permiten afirmar el tumor diagnosticado. Ej.: la observación de un glioma difuso con mutación en IDH y presencia de codeleción 1p/19q con escasas mitosis y atipia permitiría el diagnóstico de “*Oligodendroglioma, IDH-mutado, 1p/19q-codelecionado, Grado 2*”.
- Diagnósticos “NOS” (“*Not Otherwise Specified*”): abarca las siguientes situaciones: (a) las pruebas diagnósticas necesarias no pudieron ser realizada; (b) las pruebas diagnósticas necesarios fallaron; (c) se tomó la decisión de no profundizar en mayores estudios . La situación de fondo expresa que no se han realizado todas las pruebas necesarias (esenciales) para el diagnóstico. Ej.: “*Oligodendroglioma, NOS, Grado 2*” cuando no se han podido hacer simultáneamente el estudio de IDH y de codeleción 1p/19q. Es importante señalar que ante los contextos de “NOS” información

adicional puede implicar el cambio sustancial en la entidad diagnóstica planteada y que los oncólogos deberán tener presente al momento de evaluar al paciente.

- c) Diagnósticos “NEC” (“*Not Elsewhere Specified*”): esta situación contrasta con la anterior, reflejando un contexto en el cual se han realizado estudios profundos de biología molecular y cuya integración no permite asignar el tumor a ninguna categoría definida en la clasificación de la OMS. Estas situaciones pueden responder a tumores aún no reconocidos sin embargo, se sugiere previamente descartar posibles errores técnicos. Siguiendo con el ejemplo, en caso de un tumor con morfología oligodendroglial inequívoca, pero sin un perfil molecular concluyente, será posible el diagnóstico de “oligodendroglioma, NEC”.
- d) Diagnóstico descriptivo: existirán situaciones en las cuales la información histológica no resulta concluyente en conjunto con información molecular limitada que acotan seriamente la certeza y posibilidad de afirmar determinado diagnóstico por parte del patólogo. En dichas situaciones, se podrán observar diagnósticos descriptivos con el señalamiento de potenciales diagnósticos.

El sistema en Niveles en oportunidades puede dar la sensación de aparente inconsistencia entre “Diagnóstico integrado” y “Diagnóstico histológico”. Esta situación puede ocurrir cuando la morfología sugiere cierto tumor (ej: DNET) pero al ser evaluados mediante estudios moleculares, se constatan elementos definitorios de otra entidad (ej: oligodendroglioma, IDH mutado, 1p/19q codelecionado).

En cuanto al grado se sigue utilizando los parámetros histológicos tradicionales (mitosis, necrosis y/o hiperplasia endotelial) pero se incorporan marcadores específicos para tipos tumorales específicos (ej: en el contexto de un “Astrocitoma, IDH–mutado” la presencia de delección homocigota para CDKN2A/B implica un Grado 4 independientemente del grado sugerido por histología). Los criterios se expresan en la tabla más adelante.

La OMS persiste en evitar pronunciarse en cuales plataformas diagnósticas deben utilizarse para el diagnóstico en tumores del sistema nervioso central. Sin embargo, es reconocido que el abordaje únicamente por inmunohistoquímica y técnicas de FISH presenta limitaciones en algunos contextos, por lo que de a poco se ha favorecido utilizando plataformas más sofisticadas como con NGS, SNP y estudio de metilación sin embargo, la especificidad y sensibilidad de cada una de las técnicas y al mismo tiempo la interpretación de sus resultados en el contexto global debe ser valorado por el patólogo para cada material examinado y para el diagnóstico final integrado, aún cuando esta información sea adquirida con posterioridad.

Gliomas difusos del adulto más frecuentes: criterios esenciales y deseables

A continuación se expresan los criterios esenciales y deseables de la CNS2021 para los gliomas difusos más frecuentes en adultos. Advertimos que existen múltiples excepciones y combinaciones en los resultados y contextos que pueden definir que no todos los criterios esenciales o deseables se cumplan que exceden la explicación de este apartado.

Tumor	Criterio esencial	Criterios deseables	Grados
Astrocitoma, IDH-mutado	Glioma infiltrante difuso Y Mutación ~~missense~~ la IDH1 (codón 132) o IDH2 (codón 172) Y Pérdida nuclear de ATRX (o mutación del gen ATRX) ~~o~~ exclusión de delección combinada 1p y 19q	Mutación del gen TP53 ~~o~~ expresión nuclear intensa de p53 > 10% de las células tumorales Perfil de metilación de Astrocitoma, IDH-mutado Diferenciación astrocitaria por morfología H&E	Grado 2: carece de elementos histológicos de anaplasia, la actividad mitótica es baja o nula, no se observa hiperplasia endotelial, proliferación microvascular, necrosis ~~o~~ delección homocigota para CDKN2A/B Grado 3: anaplasia focal o difusa con actividad mitótica significativa. Sin necrosis, proliferación microvascular o delección homocigota para CDKN2A/B Grado 4*: muestra proliferación microvascular o necrosis o delección homocigota para CDKN2A/B
Oligodendroglioma IDH mutado 1p 19q codeleccionado	Glioma infiltrante difuso Y Mutación ~~missense~~ la IDH1 (codón 132) o IDH2 (codón 172) Y ~~Codelección~~ 1p 19q	Expresión de ATRX conservada Mutación del promotor TERT Perfil de metilación de ADN de Oligodendroglioma, IDH-mutado, 1p19q-codele	Grado 2 y Grado 3: los criterios no están bien definidos, sin valores de corte exactos. Orientativamente se basa en necrosis, proliferación vascular y mitosis significativa ($\geq 2,5$ mitosis/mm²)
Glioblastoma IDH-salvaje	Glioma difuso astrocitario IDH-salvaje, H3-salvaje + 1 de los siguiente 5 criterios: (a) proliferación microvascular, (b) necrosis, (c) mutación ~~o~~ TERT, (d) amplificación EGFR, (e) +7/-10 número de copias de cromosomas	Perfil de metilación de DNA de Glioblastoma, IDH-salvaje	Grado 4

* El "Astrocitoma, IDH-mutado, Grado 4" corresponde al previamente denominado "GBM, IDH-mutado, Grado IV" de la CSNC2016.

** Los tumores fuera de línea media deben ser despistados de la posibilidad de alteraciones en las histonas ("Glioma de línea media, H3K27-alterado") mediante IHQ para H3K27me3. En adultos mayores de 54 años, sin antecedentes clínico-imagenológicos de glioma de bajo grado la negatividad para IDH-1 R132H por IHQ permite el diagnóstico de "GBM, IDH-salvaje, G4" sin necesidad de secuenciación de los genes IDH1/2.

Algoritmos costo efectivos para el estudio de gliomas difusos en contextos de medianos y bajos recursos

El avance del sistema de clasificación cada día más complejo no se ha acompañado de la disponibilidad de las herramientas necesarias para ejecutarla, particularmente en contextos de menores recursos o inequitativos y aún en países desarrollados. Es por ello por lo que han surgido múltiples grupos y sociedades científicas con intentos de lograr algoritmos lo suficientemente costo-efectivos en conjunto con una sensibilidad y especificidad con razonable equivalencia a técnicas más costosas o compleja. De este modo se sugiere un panel básico integrado por marcadores que puedan certificar estirpe glial (GFAP, Olig2, SOX10) y marcadores que orienten hacia un tipo molecular específico (ATRX, p53, H3K27me3 e IDH-1^{R132H}).

Si bien el Ki67 no es indicador pronóstico independiente, así como tampoco utilizado de manera estricta para la asignación de un grado de la OMS, resulta prudente incorporarlo por cuestiones de diagnósticos diferenciales (ej: la incongruencia entre atipia y un bajo Ki-67 puede ser el principal orientador de que la lesión no sea neoplásica, abriendo el especto de lesiones reactivas simuladoras) así como orientar el sitio a cuantificar las mitosis.

Del mismo modo, existen otros marcadores como INI-1, BRG-1, BRAF^{V600E}, H3K27M, NUT, EMA, etc, que pueden llegar a ser requeridos en el estudio anatomopatológico de estos tumores.

Resumen de principales marcadores de utilidad en el diagnóstico de gliomas difusos

A continuación, se sintetizan las principales alteraciones de relevancia en los gliomas difusos y los potenciales métodos para su identificación.

ALTERACIÓN	TIPO DE BIOMARCADOR	METODO DE ESTUDIO Y OBSERVACIÓN
Mutación IDH1*	Diagnóstico y predictivo	IHQ: anticuerpo específico contra la proteína mutada IDH-1 R132H, el cual detecta el 90% de los tumores IDH mutados y el 95-100% de los IDH-1 mutados (7)(8), siendo más sensible que técnicas de PCR cuando el volumen tumoral es bajo (9). Métodos basados en ADN (Sanger, ~~microsecuenciación, etc~~): recomendada en gliomas de bajo grado IDH-1 R132H negativas o no concluyente (10). En caso de glioblastomas en pacientes > 54 años, sin antecedentes de glioma de bajo grado puede obviarse el estudio genético ante una IHQ negativa (8,11).
Mutación IDH2 [§]	Diagnóstico y predictivo	Únicamente por técnicas con ADN como ~~qPCR~~ , secuenciación, ~~etc~~ (12). La presencia de mutación en el gen IDH-1 es mutuamente excluyente de la del gen IDH-2 (13).
~~Codificación~~ 1p/19q [§]	Diagnóstico y predictivo	FISH: arroja resultados interpretables en más de un 90-95% de los casos, siendo fácil de realizar, en poco material y con buena correlación con técnicas más sofisticadas como son la ~~hibridación~~ hibridación genómica comparativa o estudio de microsatélites para pérdida de heterocigosidad (14,15). Más aún, de no resultar útil, no ha dado mayor rendimiento utilizar otras técnicas para evaluar la ~~codificación~~ ~~deleción~~ intersticiales y por ende no completas de los brazos que es lo que define a los Oligodendrogliomas.
Mutación en histona las histonas [§]	Diagnóstico y predictivo	Existen dos mutaciones recurrentes en el gen de histona H3F3A que determinan una sustitución de aminoácido en la posición K27 ~~o~~ en G34. La primera ocurre usualmente en línea media, mientras que la segunda en hemisferios. IHQ: es un técnica sensible y específica (casi de 100%), pero no puede distinguir las variantes H3.3 y H3.1 (16), de cualquier modo la clasificación no requiere esta última disquisición. Su presencia no es específica del glioma difuso de línea media, se han descrito tumores ~~glioblastomas~~ ~~glioblastomas~~ con mutación en histonas y BRAF V600E (17) y en astrocitomas ~~glioblastomas~~ ~~glioblastomas~~ con buen pronóstico (16).
Metilación MGMT	Predictivo	El método de determinación del estado de metilación del promotor MGMT dista de estar resuelto. Si bien la utilidad de la IHQ como ~~surrogate~~ ~~surrogate~~ fue desestimada inicialmente, avances recientes la apoyan con buenos niveles de correlación entre expresión de la proteína y respuesta al tratamiento (18). De ser posible y en carácter complementario, se prefieren técnicas como PCR-metilación específica o ~~microsecuenciación~~ ~~microsecuenciación~~ entre otras (12,19). De cualquier modo, no existe una técnica completamente satisfactoria en términos de reproducibilidad, costo e interpretación (19,20).
Amplificación del gen EGFR [§]	Pronóstico, eventualmente diagnóstico (~~GB~~ vs ODG)	FISH: en muestras con poca fracción tumoral, presenta una mayor ~~especificidad~~ ~~especificidad~~ (21). ~~Microarray~~ ~~Microarray~~ cromosómico: detecta mejor la amplificación y el número total de copias pero tiene limitantes técnicas importantes (21).
Gen CDKN2A/B	Pronóstico	Se puede determinar por FISH (~~deleción~~) con una concordancia del 100% al compararse con ~~CGH~~ (22). Colaboraría en la ~~sub~~ ~~sub~~ estratificación de astrocitomas con mutación en el gen del IDH (23).
Promotor TERT	Pronóstico, eventualmente diagnóstico (GB, ODG)	Únicamente por métodos basados en estudio de ADN (14)
ATRX*	Potencialmente ~~surrogate~~ ~~surrogate~~ diagnóstica, pronóstica	IHQ: si bien no están claramente definidos los puntos de corte (16), la pérdida de expresión mostró una sensibilidad y especificidad de 77% y 88% para diferenciar glioblastomas secundarios y gliomas de bajo grado de los glioblastomas primario/ ~~glioblastomas~~ ~~glioblastomas~~ (24). Utilizada en conjunto con el IDH-1 R132H y el p53 resulta útil en algoritmos diagnósticos para definir la necesidad de ~~secuenciación~~ ~~secuenciación~~ del gen IDH1/2 (8,16,25). Es posible su estudio por ~~secuenciación~~ ~~secuenciación~~ .
p53*	Potencialmente ~~surrogate~~ ~~surrogate~~ diagnóstica	IHQ: se puede utilizar como marcador ~~surrogate~~ ~~surrogate~~ (diferenciando "patrón mutado" vs. "patrón salvaje") aunque su correlación con secuenciación en gliomas difusos está menos estudiada que en otros tumores y es imperfecta (16). La ausencia absoluta de marcación o la marcación de un 60-100% de las células identifica correctamente una mutación en un 94% de los casos en otros tipos tumorales (26). Su mutación por lo ~~tanto~~ ~~tanto~~ se confirma únicamente mediante estudio de ADN.

IHQ: inmunohistoquímica; ~~GB~~: glioblastoma de células pequeñas; ODG: oligodendroglioma; SNP ~~microarray~~: single nucleotide polymorphism; ~~chromosomal arrays~~: chromosomal arrays; LOH: loss of heterozygosity.

*: marcadores con los que contamos actualmente en Uruguay

§: marcadores que aún no existen de rutina y acceso universal en Uruguay y son fundamentales en la tipificación del tumor con fin diagnóstico.

VALORACIÓN CLÍNICA E IMAGENOLÓGICA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La valoración de respuesta al tratamiento se realiza utilizando los criterios RANO que emplea criterios clínicos e imagenológicos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios RANO (Modificado de : Response Assessment in Neuro-Oncology. Curr Oncol Rep (2011) 13:50–56).

Criterio	RC	RP	EE	EP
T1 Gd+	Ninguno	≥50% ↓	<50% ↓ a <25% ↑	≥25% ↑
T2 / FLAIR	Estable o ↓	Estable o ↓	Estable o ↓	↑
Lesión Nueva	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Presente
Corticoides	Ninguno	Estable o ↓	Estable o ↓	NA *
Estado clinic	Estable o ↑	Estable o ↑	Estable o ↑	↓
Requeridos para respuesta	Todas	Todas	Todas	Cualquiera

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, EP: enfermedad progresiva. GD+: capta gadolinio, ↓: disminución, ↑: incremento, * Incremento en corticoides solo no debe determinar progresión en ausencia de deterioro clínico persistente

ESTADIFICACIÓN

Una correcta estadificación incluye la realización de una correcta historia clínica y examen físico, así como la realización de una RM encefálica.

Otros estudios para evaluar la extensión lesional en pacientes sin evidencia clínica de diseminación a distancia no son necesarios dada la baja probabilidad de compromiso extra encefálico (David J, David N, Webster K: Neoplasms of the Central Nervous Systems. Chapter 49 (1968 – 2032). De Vita V, Hellman S, Rosenberg S : Principles and Practice of Oncology. 8 th Edition, 2008).

TRATAMIENTO

El mismo debe estar a cargo de un equipo multi e interdisciplinario. Siempre se deben tener en cuenta el PS, status neurológico y las comorbilidades del paciente. Podemos dividir el tratamiento en:

- Médico – sintomático
- Quirúrgico

- Onco-específico.

Tratamiento médico – sintomático

Anticomiciales

Al momento de indicar anticomiciales debemos tener en cuenta los posibles efectos adversos tales como: reacciones dermatológicas (síndrome de Steven-Johnson), mielosupresión y alteraciones cognitivas.

Así mismo debemos tener presente que agentes tales como: DFH, CBZ y fenobarbital producen inducción enzimática del citocromo P450 aumentando el metabolismo de algunos agentes quimioterapéuticos (irinotecán, nitrosureas, tiotepa, etc) y de agentes inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib).

El uso de estos se recomienda únicamente en los pacientes que hayan presentado una o más crisis convulsivas.

No debemos olvidar que la administración profiláctica no previene el desarrollo de crisis convulsivas.

En los pacientes que han iniciado la profilaxis debido a que han sido sometidos a tratamiento neuroquirúrgico se debe disminuir gradualmente la dosis de estos e interrumpirlos después de la primera semana del postoperatorio.

Al momento de seleccionar el antiepiléptico, debemos evitar el uso de los de primera generación (comitoina, fenobarbital, carbamazepina) ya que son fuertes inductores del metabolismo hepático, interviniendo en el metabolismo hepático de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos, excepto en el de la TMZ.

Se recomiendan de ser posible aquellos de tercera generación (lamotrigina, pregabalina, levetiracepam) (Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v190–v193, 2010).

Glucocorticoides

Son utilizados para controlar los síntomas relacionados con el edema peri tumoral y como consecuencia del aumento de la presión intracraneal.

Pueden aumentar el apetito, producir sensación de bienestar, coadyuvar en el manejo analgésico y disminuir la incidencia de náuseas y vómitos mejorando la calidad de vida.

Sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva lo más baja posible y siempre tener en cuenta que debemos tratar al paciente y no las imágenes (edema clínicamente asintomático no requiere

el tratamiento con esteroides).

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es la primera modalidad terapéutica en estos tumores, siendo el objetivo óptimo la resección completa. Sin embargo, dado el carácter infiltrativo del tumor y/o la topografía del mismo, esto no es siempre posible de lograr.

La cirugía citorreductora es fundamental para reducir masa tumoral y aliviar los síntomas mejorando la calidad de vida de los pacientes.

El balance entre la extensión de la resección y el desarrollo de nuevos déficits neurológicos es fundamental en la toma de decisiones.

La extensión de la cirugía puede estar limitada no solamente por la topografía tumoral, sino por el daño neurológico que podría ocasionar la misma, así como el estado general del paciente. La mayoría de los autores concuerdan en que la citorreducción máxima mejora la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes.

La resección del GBM casi nunca es completa dado el carácter infiltrante de estos tumores, pero suele ser fundamental en el tratamiento de la hipertensión endocraneana generada por los mismos.

Los pacientes portadores de tumores gliales de bajo grado que fueron inicialmente resecados suelen tener recaídas locales que requieren nuevas cirugías, especialmente por crecimiento de áreas quísticas que pueden ser muy sintomáticas.

Es fundamental el estudio anatómo-patológico de cada recidiva dada la tendencia de estos tumores a aumentar su grado histológico en sucesivas recaídas, lo que tiene implicancia pronóstica y terapéutica (Neurosurgery 63:700-708, 2008. J ClinOncol 26:1338-1345).

TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO (GRADO II DE LA OMS)

Astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma

- Pico de incidencia entre 34-45 años.
- Crecimiento lento, infiltrativos, difusos.
- Gran tendencia a recurrir y a progresar a grados más altos.
- Su manejo óptimo es aún controversial, aunque se han hecho avances importantes en los últimos años, que han clarificado el rol de la cirugía temprana, la RT y la quimioterapia adyuvante.

Factores pronósticos desfavorables:

- Edad > 40 años.
- Histología astrocitario.
- Tamaño tumoral > 6 cm.
- Tumor que cruce la línea media.
 - Déficit neurológico previo a la cirugía.

Cirugía

La cirugía casi total mejora la SVG y SLP según diferentes estudios retrospectivos, además disminuye el riesgo de transformación a alto grado y mejora el control de las convulsiones. (Neurosurgery 63:700–708, 2008; J ClinOncol 26:1338–1345).

La exéresis quirúrgica completa puede ser suficiente en pacientes menores de 40 años.

La re–resección en las recaídas deberá tenerse en cuenta siempre como opción terapéutica, control de síntomas y obtención de nueva histología debido al riesgo de transformación antes mencionado.

RT y quimioterapia

Pacientes de alto riesgo son definidos como:

- Pacientes mayores de 40 años.
- Tumores mayores de 5 cm.
- Resección incompleta.
- Histología astrocitaria.
- Índice MIB mayor al 3 %.
- Ausencia de la codeleción 1p19q.
- Ausencia de la mutación isocitrato deshidrogenasa(IDH).

En este grupo de pacientes, basados en la evidencia del estudio RTOG 9802 (N Engl J Med. 2016 Apr;374(14):1344–55), se recomienda como primera línea de tratamiento PCV adyuvante secuencial a la RT 54Gy. Altas dosis agregan toxicidad y no han demostrado mayor eficacia, Este estudio con seguimiento a largo plazo de casi 12 años, incluye pacientes con diagnóstico de oligodendrogliomas y astrocitomas de bajo grado, en los cuales la resección fue incompleta o aquellos pacientes mayores de 40 años. En estos grupos se evidencia aumento en la SLP y mediana de SVG de 5. 5 años, SLP 10.4 años vs 4.0 años (HR 0.50 IC95%, 0.36–0.68, p<0.001)

y SVG 13.3 años vs 7.8 años (HR 0.59 IC95%,0.42–0.83, $p=0.003$) para los pacientes con gliomas de bajo grado de alto riesgo tratados con el esquema RT–PCV x 6 ciclos vs RT sola, a expensas de mayor toxicidad hematológica.

El beneficio de supervivencia conferido por PCV estuvo presente en todos los subtipos histológicos, pero la magnitud del efecto fue mayor en pacientes con oligodendroglioma ($n=101$; HR 0,43; IC 95%: 0,23–0,82) y oligoastrocitoma ($n=77$; HR 0,56; IC 95% 0,32–1,0) que en aquellos con astrocitoma ($n = 46$, HR 0,73; IC 95%: 0,40–1,34).

En aquellos pacientes portadores de la mutación IDH la mediana de supervivencia fue de 13.1 años (IC 95%, 10,1 no alcanzada) entre los pacientes con mutación vs. 5,1 años (IC 95%, 1 ,9 a 11,5) los entre los que no presentaron la mutación (Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. Buckner. N Engl J Med. 2016 Apr; 374(14):1344–55)

De no estar disponible el esquema PVC se recomienda usar TMZ esquema D1 al D5 c/28 días.

TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO

Gliomas anaplásicos o Grado III: oligodendroglioma anaplásico(OA), astrocitomas anaplásicos (AA) y oligoastrocitoma anaplásico (AOA)

La cirugía es la principal herramienta terapéutica, siendo el objetivo óptimo la resección completa.

Tratamiento adyuvante

El estudio fase III, RTOG 9402 evidenció aumento en la SVG en los pacientes

con codeleción 1p19q que recibieron PCV seguido de RT 14.7 años vs. 2.6 años RT exclusiva (HR 0.36, IC95%, 0.23–0.57, $p<0.001$). Sin embargo, para toda la población (los pacientes sin codeleción + codeleción) no hubo diferencia en la SGM, 4.6 años para el grupo PCV/RT vs. 4.7 años para el grupo RT, (HR 0.79, IC95%, 0.60–1.04, $p=0.1$) (Cairncross Gregory, et al. Long-term results of the RTOG 9402 phase III study. J ClinOncol, 2013.1:337–343).

En un sub-análisis de dicho estudio, se evidenció el beneficio del tratamiento combinado PCV/RT vs. RT exclusiva en los pacientes sin codeleción con IDH1 mutada, SVG 9.4 vs. 5.7 años, (HR0.49, IC95%,0.40–0.86, $p=0.006$) (J ClinOncol 2014;10.1200)

Otro estudio fase III que apoya los resultados del estudio previo es el EORTC

26951, en el cual el esquema de RT seguido de PCV vs. RT exclusiva evidenció beneficio en SLP y SVG. El beneficio en la SVGm para el grupo del tratamiento combinado fue 42.4 vs. 30.6 meses en el grupo RT exclusiva (HR 0.75, IC95%, 0.60–o.95). LA SLPm en grupo combinado fue 24.5 vs. 13.2 meses en el grupo RT exclusiva (HR0.66, IC95%,0.52–0.83). En pacientes con co-deleción 1p19q

para el tratamiento combinado vs RT exclusiva la SVGm no fue alcanzada al momento de la publicación, mientras en los pacientes con tratamiento en base a RT exclusiva fue de 112 meses (HR0.56, IC95%, 0.31–1.03), en cuanto a la SLPm fue de 157 meses en el grupo de tratamiento combinado vs. 50 meses en grupo RT exclusiva (HR0.42, IC95%,0.24–0.74) (J ClinOncol. 2013 Mar 10; 32(8): 783–790)

Gliomas Grado III: Oligodendroglioma, Astrocitoma.

El estudio CATNON es un estudio fase III randomizado multicéntrico incluyó pacientes con glioma anaplásico sin co-delección 1p\19q. Dichos pacientes se randomizaron 1:1:1:1 a recibir RT exclusiva (59,4 Gy), RT seguida de TMZ adyuvante, RT con TMZ concurrente seguida de TMZ adyuvante, o RT con TMZ concurrente sin adyuvancia. El esquema de TMZ adyuvante se basaba en 12 ciclos luego de culminado el tratamiento radiante a dosis estándar.

En el primer análisis publicado (Lancet 2017 Oct 7;390(10103):1645–1653) se demostró un beneficio a favor del esquema adyuvante en SVLP a 5 años de 42.8 m vs. 19 m (HR0.62, IC 99%, 0.50–0.76, $p<0.001$,) y un beneficio de SVG a 5 años de un 12%, 56% de SVG a 5 años vs. 44 % (HR 0.67,IC 95%, 0.55–0.88, $p=0.003$), sin analizar las poblaciones por status IDH. Recomendando el tratamiento estándar adyuvante de 12 ciclos para esta población.

En el segundo análisis interino (Lancet Oncol 2021; 22: 813–23) se declaró la futilidad de la TMZ concurrente para la población general (la mediana de SG fue de 66,9 meses con TMZ concurrente frente a 60,4 meses sin TMZ concurrente; HR 0.97 (IC 99% 0.73–1.28, $p=0.76$).

Este análisis define además los resultados de acuerdo al estado de mutación IDH1 e IDH2 (clasificación de la OMS 2016).

Existiendo una tendencia no significativa hacia el beneficio de la concurrencia en tumores con mutación IDH (117 frente a 92 meses; HR 0,80, IC 95% 0,58–1,10).

Se demostró además la falta de beneficio clínico de la TMZ concurrente o adyuvante en los tumores de tipo IDH1 o IDH2 salvaje.

Por lo tanto se recomienda el tratamiento de RT a dosis estándar, seguido de adyuvancia en pacientes con glioma anaplásico sin codelección 1p/19q con IDH mutada, siendo discutible la concurrencia en este escenario.

No se recomienda el uso de TMZ ni adyuvante ni concurrente en este esquema en tumores sin codelección 1p/19q IDH WT.

Recaída

Al momento de la recaída debemos tener en cuenta el tratamiento quirúrgico y radiante. Dentro

de las opciones para el tratamiento sistémico debemos tener presente la TMZ. (Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v190-v193, 2010).

TRATAMIENTO DEL GBM

El tratamiento quirúrgico es la primera modalidad terapéutica, siendo el objetivo óptimo la resección completa, sin embargo, como mencionamos anteriormente, dado el carácter infiltrativo del tumor y/o la topografía del mismo esto es difícil de lograr (Critical Reviews in Oncology Hematology 2008; 67: 139-152).

La mayoría de los autores concuerdan en que la citoreducción máxima mejora las chances de respuesta tanto a la RT como a la QT mejorando así la SV y la calidad de vida (J Neurooncol 2008; 89: 271-286. IndianJournal of Cancer, April-june 2009; 46: 120-126).

Los pacientes sometidos a resección total logran una SVM de alrededor de 11,3 meses, aquellos con resección parcial de 10,4 meses vs. los sometidos a biopsia donde la SVM es de 6,6 meses ($p < 0,0001$, $p < 0,001$). Las mejores tasas de SV se observaron en pacientes con resección total, menores de 40 años, buen PS y con tumores frontales. En este grupo la SVM fue de 17 meses (J Neurooncol 2008; 89: 271-286. IndianJournal of Cancer, April-june 2009; 46: 120-126).

Con respecto al tratamiento adyuvante con RT dos estudios multicéntricos randomizados fase III compararon cirugía seguida de RT adyuvante vs. cirugía seguida del mejor tratamiento de soporte. Ambos estudios evidenciaron un beneficio en SVG estadísticamente significativo en el brazo que utilizó RT adyuvante por lo que la RT adyuvante es considerada el tratamiento estándar (Cancer 1981; 47:649-52. Journal of Neurosurgery 1978; 49:333-43). La misma debe ser iniciada dentro de las 6 semanas posteriores al acto quirúrgico llegando a los 60 Gy. El volumen total que irradiar se define siguiendo un anillo peritumoral evidenciado mediante RM de 2-3 cm previo a la resección. En pacientes con GB multifocales o que involucran ambos hemisferios puede ser necesario realizar RT holocraneana. Dosis superiores a 60 Gy no producen un aumento en el número de respuestas y si producen mayor neurotoxicidad (Cancer 1981; 47:649-52. Journal of Neurosurgery 1978; 49:333-43).

Desde finales de 1970, varios estudios clínicos aleatorizados han evaluado el papel de la quimioterapia adyuvante en este tipo de tumores, siendo los regímenes basados en nitrosureas los más utilizados.

Un metaanálisis que incluyó 16 estudios clínicos randomizados con más de 3000 pacientes con diferentes agentes quimioterapéuticos y diferentes esquemas de administración mostró que la RT seguida de quimioterapia adyuvante produce un aumento de la SV del 10,1% al año y 8,6% a los 2 años (Cancer 1993; 71: 2585- 97).

Una revisión sistemática y metaanálisis realizada por el Glioma Meta- análisis Trialist Group

(GMTG) incluyó más de 3000 pacientes provenientes de 12 estudios randomizados que valoraron el beneficio de la quimioterapia adyuvante con nitrosureas, demostró un beneficio significativo en SV para los pacientes que recibieron quimioterapia con una disminución del riesgo de muerte del 15 %. Este efecto es equivalente a un aumento absoluto de la supervivencia a 1 año del 6% y un aumento de 2 meses en la SVM (Lancet 2002; 359: 1011–8).

En el año 2005, Stupp et al. publicaron un estudio randomizado fase III, multicéntrico que incluyó 573 pacientes con diagnóstico de GM <70 años que comparó RT/ TMZ vs RT exclusiva.

El régimen utilizado fue TMZ concomitante a una dosis de 75 mg/m² día incluyendo los fines de semana (desde el primer al último día de la RT) recibiendo la dosis una hora antes de la RT y en la mañana de los días sin RT. Luego de un descanso de 28 días los pacientes recibieron TMZ adyuvante 150 – 200 mg/m² durante 5 días cada 4 semanas por 6 ciclos. Los pacientes que recibieron RT/TMZ utilizaron tratamiento profiláctico contra *Neumocistis Jirovecii*. En este estudio se evidenció que la adición de la QT al tratamiento con RT aumenta la SVG 2,5 meses, reduce el riesgo de muerte un 37 %, siendo la SVG a 2 años de 10,4 % para los pacientes que recibieron tratamiento con RT vs 26,5 % para aquellos que recibieron tratamiento concurrente (p <0,001).

Este beneficio fue estadísticamente significativo y se obtuvo a expensas de una mínima toxicidad adicional. En el análisis por subgrupos todos los pacientes independientemente del sexo, edad (incluso en paciente de 60–70 años), resultado del test Minimental y realización de cirugía citorreductora, se beneficiaron.

Sin embargo, el beneficio no fue estadísticamente significativo para aquellos sometidos únicamente a biopsia diagnóstica si bien este estudio no tuvo dentro de sus objetivos valorar el beneficio en SV de los distintos tipos de resección (N Engl J Med 2005;352:987–96). El beneficio observado en SVLP y SVG se mantuvo con seguimiento a 5 años. (TheLancetOncology, May 2009 vol 10, issue 5, 459 – 466).

El tratamiento con RT y TMZ es desde entonces el tratamiento estándar para estos tumores.

Dentro de los pacientes incluidos en el estudio se valoraron factores predictivos de respuesta al tratamiento, hallándose que la enzima de escisión reparación MGMT (metilguanina metiltransferasa) se asocia a resistencia tumoral y que el 45% de las muestras analizadas presentaban esta metilación. La SVG fue superior en los pacientes con metilación del promotor del gen de la MGMT independientemente del tratamiento recibido, el mayor beneficio se obtuvo en pacientes con promotor metilado y que recibieron tratamiento combinado, con una SVM de 22 meses vs. 15 meses para los que recibieron RT exclusiva.

Los pacientes sin metilación del promotor de la MGMT obtuvieron una SVM de 13 meses con el tratamiento combinado vs. 12 meses con RT exclusiva con un HR 0,66(0,45.0,97). La metilación

del promotor del gen de la MGMT es un fuerte predictor de la respuesta y del beneficio en SVG obtenido con el tratamiento, lo que se debe a que la metilación y por consiguiente inactivación de la misma impide la reparación del ADN dañado por el efecto de la TMZ (TheOncologist 2006;11: 165–180 . J ClinOncol 2008; 26:4189–199).

Al momento de iniciar el tratamiento con TMZ debemos tener en cuenta que la misma se absorbe por vía oral y los alimentos disminuyen su absorción, por esto se recomienda ayunar una hora antes y una hora después de la dosis. Debe administrarse 1 o 2 horas antes de la RT y en la mañana durante el tratamiento adyuvante. La misma es capaz de atravesar la BHE y su vía principal de eliminación es la renal.

Ciertos fármacos presentan interacción con la TMZ como el ácido valproico el cual se asoció con un discreto, pero significativo decremento en la depuración de la TMZ. Los fármacos mielosupresores pueden aumentar el riesgo de mielosupresión. No posee interacciones con la carbamazepina, dexametasona, antagonista H2 (ranitidina), ondansetrón, fenobarbital, fenitoína.

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales específicamente náuseas (43%) y vómitos (36%), estos efectos son grado 1 o 2 y responden bien al tratamiento con antieméticos. La incidencia de náuseas y vómitos severos fue del 4%. Otros efectos adversos bastante frecuentes son fatiga (22%), estreñimiento (17%) y cefaleas (14%). También se ha informado anorexia (11%), diarrea (8%), rush, fiebre, astenia y somnolencia siendo la incidencia de cada uno de ellos de 6%. La mielosupresión afecta a un 8% de los pacientes, siendo la toxicidad limitante de dosis, (linfopenia, neutropenia y trombocitopenia) (J ClinOncol 2008; 26:4189–199)

En el estudio CeTeG/NOA-09 randomizado, fase III n=129, se randomizaron pacientes portadores de GBM grado IV con promotor MGMT metilado a recibir adyuvancia en base a RT 60 Gy en 30 fracciones concurrente con TMZ 75 mg/m², seguido de 6 ciclos de TMZ 150–200 mg/m² durante 5 días cada 4 semanas vs igual esquema de RT concurrente con lomustina 100 mg/m² el día 1 y TMZ 100 mg/m² del día 2 al 6, seguido de 5 ciclos de lomustina 100 mg/m² día 1 y TMZ 100 mg/m² del día 2 al 6 cada 6 semanas.

El agregado de lomustina a TMZ en adyuvancia evidencio beneficio en SVG, de 16,5 meses (HR 0,60 95% IC 0.35–1.03 p=0.0432). La mediana de SVG fue 30.4 meses para TMZ vs 46.9 meses para TMZ-LT. No se evidencio diferencia significativa respecto a SVLP, la mediana de SVLP para ambos brazos del estudio fue de 16,7 meses p=0,65.

Aunque los efectos adversos grado 3–4 fueron más frecuentes para TMZ-LT, no hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a complicaciones infecciosas, calidad de vida ni efectos a nivel cognitivo.

La adyuvancia con TMZ-LT puede ser una alternativa que muestra beneficio en SVG con una

toxicidad aceptable; en pacientes portadores de GBM grado IV, con promotor MGMT metilado, menores de 70 años, con resección parcial o completa y KPS alto. (Lancet. 2019 Feb 16;393(10172):678–688).

En los pacientes añosos, en los mayores a 70 años, un estudio prospectivo randomizado fase III mostró un beneficio en la sobrevida en los brazos de TMZ monodroga de 5/28 días y RT hipofraccionada hasta 34 Gy, contra el fraccionamiento estándar–dosis total de 60 Gy (Malmstrom A, Gromberg BH, Stupp R, et al. J ClinOncol 2010; 28 (18S): LBA 2002, p. 180S).

Cascos generadores de campos eléctricos de baja intensidad. **TTFields (Tumor–treating fields).**

Un ensayo clínico randomizado, fase III abierto, multicéntrico, que se llevó a cabo en 83 centros de América, Europa y Asia, evaluó el agregado de cascos generadores de campos eléctricos de baja intensidad (TTFields) al tratamiento adyuvante con TMZ luego de la RT/QT concurrente en pacientes portadores de GBM(JAMA 2017 Dec 19;318(23):2306–2316).

Se incluyeron pacientes con confirmación anatomopatológica, Karnofski mayor o igual a 70% y que no habían progresado durante o luego de la QT/RT. (pacientes con tumores infratentoriales fueron excluidos).

695 pacientes fueron randomizados 2:1 a recibir TMZ de mantenimiento (150–200 mg/m²/d durante 5 días cada 28 días durante 6 ciclos) + TTFields (entre 4–7 semanas luego de finalizada la RT/QT por al menos 18 hs diarias) vs. TMZ sola. El EP primario fue la SVLP y el EP secundario la SVG. Como EP exploratorios se evaluaron el porcentaje de pacientes vivos y sin progresión a los 6 meses, la SV anual, Mini–Mental State y la calidad de vida (este último no fue reportado en esta publicación).

Los resultados mostraron un beneficio a favor de estos dispositivos en SVLP (mSVLP 6.7 vs. 4.0 meses HR 0.63 (95% CI, 0.52–0.76; P< 0.001) y SVG (mSVG 20.9 vs. 16.0 meses. HR 0.63 (95% CI, 0.53–0.76). P < 0.001). En cuanto a los EP exploratorios el 56% vs. 37% de los pacientes se encontraban vivos y sin progresión a los 6 meses en el grupo de la combinación en comparación con el grupo con TMZ sola. El beneficio también se observó en la tasas de SV anual (SV al año 73 vs. 65%, a los dos años 43 vs. 31%, a los tres años 26 vs. 16%, a los 4 años 20 vs. 8% y a los 5 años 13 vs. 5% respectivamente).

Un estudio Post Hoc demostró que este beneficio se mantiene aún independiente de la edad (mayor o menor 65 años) y el estado de metilación MGMT (metilado vs. no metilado).

En cuanto a los EA, los dispositivos fueron bien tolerados y se asociaron con un aumento de la irritación de la piel leve a moderada en 52% de los pacientes. La mayoría de los EA observados se asociaban mayormente al uso de TMZ. En cuanto a los resultados de calidad vida los datos aun no han sido publicados.

Si bien actualmente este esquema de tratamiento es estándar para este grupo de pacientes, no existe acceso en nuestro país a estos dispositivos al momento de esta actualización.

Recaída

El pronóstico para los pacientes que recaen es pobre y no existe un tratamiento estándar, siempre debemos tener en cuenta la re cirugía y la re irradiación ante la recidiva.

Las nitrosureas (la carmustina y lomustina) y el irinotecán son opciones válidas de tratamiento para el GBM recurrente con respuestas que varían desde 9 a 20 % según los diferentes estudios. Los regímenes con múltiples drogas como el PCV no resultaron ser superiores a la MQT (N Engl J Annals of Oncology 2008; 19: supplement 7, vii209–vii216).

Dependiendo del intervalo libre entre el fin de la TMZ adyuvante y el momento de la recaída o progresión tumoral, se recomienda administrar nuevamente la TMZ, ya sea sola o en combinación con Bevacizumab.

De acuerdo a resultados de estudios fase II, Bevacizumab, en monoterapia o en combinación con irinotecán, fue bien tolerado y activo en el GM recidivante (J ClinOncol 2010; 27: 4733–4740). En 2011 se publicó un metaanálisis para determinar el beneficio de bevacizumab en GBM recurrente y su efecto dosis–respuesta. Se analizaron 15 estudios fase II de pacientes con GBM recurrente que recibieron tratamiento con bevacizumab a dosis de 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg , solo o en combinación con QT. Se comparo el efecto dosis respuesta de 5mg/kg vs 10 y 15 mg/kg, mostrando que no hubo beneficio de 10 y 15 mg respecto a 5 mg ni en SVG, SVLP ni tasa de respuesta. No es claro aún cual es la dosis optima de bevacizumab en este escenario, se necesitan más evidencia para poder definir la dosis más adecuada en estos casos. J Natl Compr Canc Netw. 2011 Apr;9(4):403–7.

Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran:

- La re cirugía y la re irradiación.
- Incluir a los pacientes en un estudio clínico.
- Reintroducción de la TMZ.
- QT en base a nitrosureas.
- Bevacizumab solo o en combinación con TMZ o con CPT11.

TRATAMIENTO DE GBM EN PACIENTES > A 65 AÑOS.

En el congreso de la ASCO 2016 se presentó el estudio randomizado fase III, que compara TMZ más RT hipofraccionamiento vs RT, en pacientes mayores con reciente diagnóstico de GBM. El tratamiento en base a RT con hipofraccionamiento (40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas) en concurrencia con TMZ (75mg/m²) seguida de TMZ adyuvante (150–200 mg/m²) por 12 meses demostró aumentar la SVG a 2 años de 10.4% vs. 2.8% (HR0.67 IC 95%,0,56–0.80 p<0.0001) y la SLP (HR0.50, IC95%,0.41–0.60,p<0.0001) en comparación con RT exclusiva. La tasa de SVG a 2 años en pacientes con RT+TMZ fue de 10.4 meses vs. 2.8 meses con RT exclusiva.

Dicho beneficio se evidenció con independencia del estado de metilación de MGMT. Sin embargo, los pacientes metilados tenían mayor tasa de SVG a 2 años, siendo de 17.8% vs. 4.1% (HR 0.53, IC95%, 0.38–0.73,p=0.001) y mayor tasa de SLP (HR 0.33, IC95%, 0.23–0.47, p<0.0001). Las medianas de SVG a 2 años en pacientes con RT+ TMZ en pacientes sin metilación de la MGMT fue 6.7 meses vs. 3,8 meses con RT sola. La tasa de SVG a 2 años en pacientes con RT+ TMZ en pacientes con metilación de la MGMT fue 17.8 meses (210.5–26.7) vs 4,1 con RT sola 4.1 meses.

El tratamiento combinado tuvo aceptable tolerancia en cuanto a la calidad de vida de los pacientes mayores.

En 2017 se publicó un estudio randomizado, multicéntrico, fase III con un n=562 en el que se buscó evidenciar si la RT con hipofraccionamiento (40,05 Gy en 15 fracciones) concurrente con TMZ 75 mg/m²/día seguida de TMZ adyuvante 150–200 mg/m²/día durante 5 días c/ 28 días hasta 12 ciclos o progresión versus RT hipofraccionada sola, era no inferior respecto a SVG, SLP y toxicidad.

La RT hipofraccionada con TMZ concurrente evidenció beneficio en SVLP respecto a la RT hipofraccionada sola. Con una mediana libre de progresión de 5,3 meses con RT y TMZ concurrente versus 3,9 meses con RT hipofraccionada sola, (HR=0,50 IC 95% 0,41–0,60 p <0.001). El tratamiento combinado también evidenció beneficio en SVG, mediana de SVG de 9.3 meses con RT hipofraccionada y TMZ vs. 7.6 meses RT hipofraccionada (HR 0.67 IC 95% 0.56–0.80 <0.001).

En conclusión, el tratamiento de RT con hipofraccionamiento con TMZ concurrente evidenció beneficio en SVLP y SVG en pacientes mayores de 65 años. El análisis de subgrupo mostró mayor beneficio en SVG para el tratamiento concurrente en pacientes con metilación del promotor MGMT, sin dejarse de evidenciar beneficio para los pacientes no metilados. Por lo tanto, los esquemas de RT abreviados concurrentes con TMZ son una alternativa efectiva y con buena adherencia en pacientes mayores. (N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1027–1037).

Resumen del tratamiento de los gliomas

• **Glioma GII:**

- Primera línea de tratamiento: RT seguida de PCV x 6 ciclos .
- RT seguida de TMZ 5/28 durante 12 meses cuando no está disponible PCV.

Gliomas GIII:

- Con codeleción 1p19q y/o IDH1 mut: RT seguido de PCV x 6 ciclos.
- RT, seguido de TMZ, cuando no está disponible PCV.
- Sin codeleción: RT seguido de TMZ x 12 ciclos.

Gliomas G IV (GBM):

- <70 años esquema Stupp (RT +TMZ, seguido de TMZ 5/28 x 6 meses).
- > 65 años hipofraccionamiento RT (40Gy/15 aplicaciones x 3 semanas) concurrente con TMZ, seguido de TMZ, esquema 5/28 por 12 meses a la dosis de 150–200 mg/m² diario.

SEGUIMIENTO

Control semanal durante el tiempo que dure la RT, fundamentalmente si se hace QT y RT concurrente.

En pacientes sometidos a QT se hará un hemograma antes de cada ciclo, creatininemia y FEH cada 3 ciclos.

En aquellos pacientes tratados con nitrosureas y en especial con BCNU se hará un FEH cada dos ciclos.

Se controlará con una RM de cráneo cada 3 meses durante el primer año y luego en forma más espaciada ante la ausencia de sospecha de recidiva para los gliomas agresivos, mientras que podrá ser cada 4–6 meses al inicio para los gliomas de bajo grado, que además dependerá si se está en observación o en tratamiento oncoespecífico.

Otros estudios dependerán de cada tumor, así como de los resultados previos.

VARIEDADES ANATOMO-CLINICAS**Carcinomas diferenciados**

Ca. Papilar (CPT) 70–80 %

Ca. Folicular (CFT) 5–15 %

Carcinoma indiferenciado (CIT) 13 %

Carcinoma Medular (CMT) 5–10%

Otros: linfoma, sarcoma, metástasis (riñón, pulmón, mama, melanoma)

CA. PAPILAR:

- Multicentricidad (40%)
- Diseminación:
 - o linfática 30–60 %
 - o a distancia 1–2
- **SV a 10 años 80–95%**
- Microcarcinoma:
 - o Ca. Papilar < 1 cm
 - o Excelente pronóstico

CA. FOLICULAR:

- Diagnóstico histológico: invasión capsular/angio-invasión.
- No PAAF
- Multicentricidad < 15 %
- Diseminación
 - o linfática (5– 20%)
 - o hemática (2– 5%) pulmón, hueso.
- **SV a 10 años 85 %**

Carcinoma cel. de Hürthle:

- mayor incidencia de metástasis ganglionares
- Peor pronóstico (SV 76%)

CA. INDIFERENCIADO

- Mayor agresividad (mortalidad 100%)
- Edad mediana al diagnóstico 65 años
- Frecuente compromiso vía aero-digestiva
- 90 % diseminación a distancia al diagnóstico.
- 20-30 % coexistencia con Ca. Diferenciado
- **SVM 3-7 meses.**

CA. MEDULAR

- Tumor neuroendocrino
- NO capta YODO
- Esporádico 75-80%
- Hereditario 20-25%
- MEN 2A (Feocromocitoma, Hiperparatiroidismo), MEN 2B (Feocromocitoma, neuroma mucoso, ganglioneuroma, anomalías esqueléticas)
- Familiar no MEN
- Edad al diagnóstico: esporádico 50-60 años, hereditario 30 años.
- Nódulo tiroideo de rápido crecimiento
- Adenopatías regionales 2/3 casos
- Diarrea (sindr. carcinoide)
- Diseminación a distancia 5-25% al dg: pulmón, hígado, óseo
- **SVG a 10 años 60 %**

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Anamnesis y examen físico

Signos y síntomas de sospecha de nódulo tiroideo maligno:

- Edad < 15 o > a 60 años

- Rápido crecimiento
- Sexo Masculino
- Único, duro, fijo
- Tumor > 4 cm
- Adenopatías cervicales
- AP de Radioterapia
- Invasión de estructuras vecinas
- Lesión focal identificada por PET-CT realizado por otra causa.
- Historia personal o familiar de: Feocromocitoma, PAF, MEN 2, Sind de Cowden.

Diagnóstico: Nódulo tiroideo

- Función Tiroidea: TSH, T3, T4
- Calcitonina sérica y CEA (ante sospecha de CMT)
- Ecografía tiroidea
- Centellograma tiroideo (poca utilidad)
- PAAF:
 - o nódulo tiroideo > 1 cm
 - o nódulo tiroideo < 1 cm con AP y/o AF de riesgo
 - o No es diagnóstica en variedad folicular

Nódulo < 1 cm se sugiere control ecográfico anual.

Diagnóstico de Extensión lesional

- Rx Tx
- TAC cuello y tórax según extensión loco-regional
 - CMT: TAC tórax y abdomen
 - CIT: TAC tórax-abdomen y pelvis
- Endoscopia de vía aérea superior recomendada en todos los casos previa tiroidectomía.
- PET-TC: no indicado al diagnóstico inicial, se puede considerar en el seguimiento de algún caso particular.

Desde el punto de vista molecular, el CDT se caracteriza por presentar mutaciones en el gen BRAF hasta en un 40% de los casos, pudiendo presentar otras múltiples alteraciones moleculares incluyendo fusiones del gen RET entre un 10–20% de los carcinomas papilares de tiroides, más asociados a edades tempranas y exposición previa a la irradiación, y entre un 5–10% de los carcinomas indiferenciados de tiroides (incluidos dentro de la clasificación de CDT). El CMT se puede asociar hasta en un 25% de los casos a síndromes hereditarios, principalmente la neoplasia endocrina múltiple, que cursan con mutaciones germinales en el gen RET. En los casos esporádicos, las mutaciones que afectan al gen RET oscilan entre el 50–70% de los casos, incrementando su incidencia en caso de enfermedad avanzada. Las fusiones de RET también se han descrito en el carcinoma anaplásico (CAT) aunque su incidencia no está tan clara dada la elevada agresividad de la enfermedad y las pocas opciones terapéuticas que habitualmente tienen los pacientes.

En este contexto se debe considerar realizar pruebas de mutación somática para identificar anomalías que podrían sugerir opciones de tratamiento específicas que no se pueden administrar en ausencia de datos mutacionales (p. ej., reordenamientos de genes en NTRK, ALK o RET, o mutaciones puntuales en BRAF) sobre todo en pacientes con alta carga de enfermedad y tasa de crecimiento tumoral o síntomas

ESTADIFICACION

AJCC 8a Edición:

<https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>

FACTORES DE RIESGO Y CLASIFICACIÓN

- Edad al diagnóstico
- Histología (transformación anaplásica, variedad de células altas, variedad columnar, variedad esclerosante difusa)
- Tamaño tumor primario: <1 cm (microcarcinoma)
- Invasión vascular
- Invasión local tumoral
- Compromiso ganglionar
- Metástasis a distancia

RIESGO BAJO:

- Ausencia de metástasis locorregionales o a distancia
- Sin invasión locorregional

- Resección macroscópica completa
- No invasión vascular
- Perfilograma post dosis ablativa sin captación extra lecho tiroideo

RIESGO INTERMEDIO:

- Invasión microscópica en tejido peritiroideo y/o
- Variante histológica agresiva y/o
- Invasión vascular

RIESGO ALTO:

- Variante histológica agresiva
- Invasión macroscópica y/o
- Resección incompleta y/o
- Metástasis a distancia
- Perfilograma post dosis ablativa captación extratiroidea

TRATAMIENTO

Cáncer Diferenciado

Cirugía:

Tiroidectomía total (TT) indicación:

Cáncer Papilar:

- alto riesgo
- bilateral
- localmente invasivo
- 1 cm
- < 1 cm si AF o AP de riesgo

Cáncer Folicular: más aceptado en forma unánime la TT

Cirugía mínima: Lobectomía total con istmectomía

Vaciamiento Ganglionar indicación:

- Central de cuello:
 - CP y Hürthle sistemático
 - CF solo si hay afectación
- Homolateral radical modificado:
 - CP y CF si hay afectación confirmada (por PAAF o AP)
- Radical: solo si afectación directa de alguna estructura

Yodo 131

Objetivos:

- Tratamiento remanente tiroideo (aumentar sensibilidad y especificidad en vistas al seguimiento con tiroglobulina)
- Tratamiento de la enfermedad residual local
- Tratamiento de metástasis (ganglionar/sistémica)

Disminuye las recurrencias y la mortalidad enfermedad específica cuando se administra I 131 como parte del tratamiento inicial (especialmente en pacientes de alto riesgo)

Indicaciones:

- E I con factores de riesgo
- E II, III y IV (TNM)

Contraindicado: en lactancia

Precaución: evitar embarazo por 1 año.

Hormonoterapia

- Se hará levotiroxina a dosis supresoras.
- Dieta adecuada en calcio y vitamina D (mayor riesgo de osteopenia)

Radioterapia

- Sin indicación rutinaria en adyuvancia
- Metástasis óseas, cerebrales.

- Síndrome de compresión medular y SVCS.
- Evaluar situaciones particulares

Quimioterapia

- Su indicación estaría reservada para aquellos pacientes refractarios al tratamiento con yodo.
- Drogas más usadas adriamicina +/- CDDP.
- Respuestas cercanas al 20 %.

TERAPIAS DIRIGIDAS

Hay limitadas opciones de tratamiento para tumores de tiroides recurrente localmente, avanzado y/o metastásico iodorefractarios irresecables.

Inhibidores tirosin quinasa: Lenvatinib y sorafenib han demostrado ser eficaces en ensayos aleatorizados controlados con placebo, constituyendo una alternativa a la quimioterapia.

Lenvatinib: es un inhibidor oral de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular 1, 2 y 3, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos 1 a 4, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas α , RET y KIT.

En un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, 392 pacientes con cáncer de tiroides refractario progresivo a yodo radioactivo fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a Lenvatinib o placebo. La mediana de supervivencia libre de progresión (18.3 vs. 3.6 meses $p < 0.001$; HR 0.21, IC del 99% 0.14–0.31) y la tasa de respuesta (64.8 vs. 1.5 % $p < 0.001$) fueron mejores en forma significativa en el grupo de lenvatinib. También se observó respuesta en pacientes tratados previamente con otro inhibidor tirosin quinasa. Presentaron respuesta completa duraderas cuatro pacientes (1,5 %) en el grupo de lenvatinib. La mediana de supervivencia global no fue alcanzada al momento de publicación del estudio en ninguno de los grupos. La mayoría de los pacientes asignados aleatoriamente a placebo fueron tratados posteriormente con lenvatinib en la progresión de la enfermedad. Los eventos adversos son similares a otros inhibidores tirosina quinasa, siendo los más frecuentes hipertensión arterial, diarrea y fatiga. La tasa de interrupción del tratamiento con lenvatinib debido a efectos adversos fue del 14,2 %, observándose 26 eventos adversos fatales, 20 (7.7%) en el grupo de lenvatinib de los cuales 6 fueron vinculados al tratamiento y 6 (4.6%) en el grupo placebo (*N Engl J Med.* 2015; 372 (7): 621).

En 2017 se publicó un estudio fase III, SELECT, randomizado que evaluó el efecto de la edad en la eficacia, seguridad y tolerancia del tratamiento con lenvatinib en pacientes ≤ 65 vs. > 65 años. En pacientes ≤ 65 años la SLP fue de 20.2 vs. 3.2 meses (HR 0.19 IC95% 0.13.–0.27 $p < 0.001$, mientras que en los pacientes > 65 años la SLP fue de 16.7 vs. 3.7 meses (HR 0.27 IC95% 0.17–0.43), sin

embargo, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (HR 0.80 IC95% 0.54–1.18 p=0.24). En el subgrupo de pacientes mayores de 65 años, lenvatinib demostró un beneficio de supervivencia global en comparación con el placebo, con una mediana no alcanzada para el grupo de lenvatinib vs. 18.4 meses para el grupo placebo (HR 0.53 IC95% 0.31–0.91 p=0.020)

(*J Clin Oncol* 2017; 35: 2692–2699).

Sorafenib: inhibidor multiquinasa oral, se dirige a factor de crecimiento endotelial vascular 1, 2 y 3, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas β , RET y c-Kit y BRAF.

En un estudio fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado vs. placebo. Se incluyeron 417 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario a Iodo radioactivo con enfermedad localmente avanzada o metastásica que habían progresado radiográficamente. El objetivo principal del ensayo fue la supervivencia libre de progresión, y se permitió el tratamiento con sorafenib a la progresión. Se publicó un análisis interino. La supervivencia mediana libre de progresión mejoró de 5.8 meses con placebo a 10.8 con sorafenib (HR 0.59, IC 95% 0.45–0.76, P <0.0001). Sin diferencia estadísticamente significativa en SVG (HR 0.80, P = 0.14). La mediana de SVG no se había alcanzado en el momento del análisis primario. Un análisis multivariado indicó que el tipo histológico (papilar frente a pobremente diferenciado) y el tratamiento con sorafenib, fueron factores pronósticos independientes para beneficio en SVLP, no así el estado de mutación BRAF o RAS. Las toxicidades llevaron a la modificación de la dosis en el 64.3% de los pacientes y la suspensión permanente de la terapia en el 18.8%. Los efectos adversos fueron predominantemente grado 1 y 2, los grado 3 representaron un 20.3%, los más frecuentes fueron síndrome mano pie, diarrea y alopecia. Efectos adversos severos ocurrieron en un 37.2% de los pacientes que recibieron sorafenib (segundas neoplasias, disnea, derrame pleural) y 26.3% en el grupo placebo. Hubo solo 1 muerte vinculada al tratamiento en el brazo de sorafenib (infarto de miocardio) (*Lancet. Julio de 2014; 384 (9940): 319–28*).

Se aguardan los resultados con mayor seguimiento que muestren que existe beneficio en sobrevida global o calidad de vida.

La vigilancia activa puede ser una opción apropiada en pacientes asintomáticos con enfermedad indolente, sin metástasis cerebrales.

Carcinoma localmente avanzado o metastásico refractarios al tratamiento con Iodo que progresaron al tratamiento con inhibidores tirosin quinasa.

El estudio fase III COSMIC-311 (*Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1126–1138.) randomizó 2:1 a 258 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides resistente al Iodo radioactivo (papilares o foliculares y sus variantes), PS 0–1, en progresión al tratamiento con lenvatinib y/o sorafenib, a recibir cabozantinib 60 mg o placebo, ambos grupos recibieron el MTS. El tratamiento se realizó hasta progresión o intolerancia y se permitía el crossover al momento de la progresión.

Los OP del estudio fueron evaluar la SVLP en la población total con intención de tratar y la TRO en la población con intención a tratar (los primeros 100 pacientes ranzaminizados, OITT: 67 pacientes en el

grupo de cabozantinib y 33 en el grupo de placebo) .

La estratificación se realizó según: tratamiento con lenvatinib previo (sí vs.no) y edad ($\leq$ vs. >65 años).

En cuanto a las características de los pacientes en los grupos de intención de tratamiento con cabozantinib vs. placebo: la edad media fue de 65 vs.. 66 años, 54% vs. 55% fueron mujeres, el 73% vs. 77% había recibido uno de los dos inhibidores y 27% vs. 23 % habían recibido los dos.

Con un seguimiento de 10.1 meses (Cancer. 2022 Dec 15;128(24):4203–4212), la mediana de la SVLP fue de 11 meses en el grupo que recibió cabozantinib vs. 1.9 meses en el grupo de placebo (HR 0.22 IC 95% 0.15–0.32 $p < 0,0001$). La TRO fue mayor con cabozantinib (11 % vs. 0 %), sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. La mediana de SVG fue de 19.4 meses para cabozantinib y no fue estimable para el grupo placebo (HR 0.76; IC 95 %: 0.45–1.31).

El beneficio en la SVLP con cabozantinib vs. placebo consistente en todos los pacientes que recibieron previamente sorafenib/no lenvatinib, lenvatinib/no sorafenib y ambos fármacos (16.6 vs. 3.2 meses HR 0.13 IC 95% 0.06–0.26, 5.8 vs. 1.9 meses HR 0.28 IC 95% 0.16–0.48, 7.6 vs. 1.9 HR 0.27 0.13–0.54 respectivamente). Se realizó un análisis preespecificado en función del subtipo histológico: papilares (CPT) 150 pts (96 cabozantinib, 54 placebo) y foliculares (CFT) 113 pts (78 cabozantinib, 35 placebo) 56% dentro del subgrupo de la CFT tenían células Hurthle y variantes mal diferenciadas. Los pacientes que recibieron cabozantinib tuvieron mayor SVLP independientemente del subtipo histológico. La mediana de la SVLP fue de 9,2 meses para cabozantinib vs.1,9 meses para el placebo en el subgrupo de CTP (HR 0.27 IC del 95% 0.17–0.43) y de 11.2 meses vs. 2.5 meses en el subgrupo de CFT (HR 0.18 IC 95%, 0.10–0.31). La TRO fue del 15% para cabozantinib vs. 0% para el placebo en el subgrupo de CTP y del 8% frente al 0% en el subgrupo de CFT.

Los EA de G 3/4 ocurrieron en el 57% de lo pacientes tratados con cabozantinib vs. 26 % de los que recibieron placebo, siendo los más frecuentes en el grupo de cabozantinib fueron: SMP (10% vs. 0%), HTA (9% vs. 3 %) y astenia (8 % vs. 0 %). Los EA graves relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 16 % vs. 2 % de los pacientes y las reducciones de dosis debido a EA se produjeron en un 56 % vs. 5% para cabozantinib y placebo respectivamente.

Ante estos resultados cabozantinib es una opción a considerar en el de tratamiento para los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado resistente al yodo que progresaron bajo Lenvatinib y/o sorafenib.

Carcinoma medular Cirugía

- Tratamiento fundamental (dado que no capta iodo, poca respuesta a QT o RT), tanto al inicio como en la recaída.
- Tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central.
- Biopsia extemporánea de ganglios del compartimento lateral con linfadenectomía de ser positivos.

- Vaciamiento radical de cuello solo si existe compromiso de vena yugular y/o músculo ECM.

Terapias dirigidas:

Fueron evaluadas en este contexto:

- Vandetanib: Inhibidor de la quinasa de RET, VEGFR y EGFR
- Cabozantinib: Inhibidor tirosin-quinasa incluyendo MET, VEGFR2 y RET.

Vandetanib: se evaluó en un estudio fase III, randomizado, multicéntrico, doble ciego, se randomizaron 331 pacientes con enfermedad medible, locorregionalmente avanzada irresecable o metastásica, con carcinoma medular de tiroides esporádico o hereditario y niveles calcitonina sérica mayor o igual a 500 pg/mL. Se randomizaron 2:1 a recibir vandetanib 300mg vo/día vs. placebo, hasta progresión lesional. Con una mediana de seguimiento de 24 meses la SLP aumentó significativamente en el grupo de vandetanib (HR 0,46 IC 95% 0,31–0,69), la SLP mediana no fue alcanzada para el grupo de vandetanib (se calculó una SLP predictiva de 30,5 meses) vs. 19,3 meses en el grupo placebo. Las tasas de respuestas objetivas fueron mayores en el grupo con vandetanib (45 vs. 13%). Los datos de sobrevida estaban inmaduros al momento del análisis, y probablemente se verán afectados por la posibilidad de recibir tratamiento subsecuente con vandetanib luego de la progresión. El beneficio en SLP se observó tanto en pacientes con MTC hereditario como esporádico. Dado el bajo número de pacientes con RET negativo (8) y el alto número de mutación desconocida (135), los resultados del análisis de subgrupo en función de esta mutación no son concluyentes. En pacientes con mutación RET M918T se evidenció una mayor tasa de respuestas. El tratamiento fue bien tolerado, siendo la mayoría de los efectos adversos manejables, los EA más frecuentes fueron la diarrea, el rush, las náuseas y la hipertensión y los EA G3 o más fueron la diarrea, hipertensión y aumento del intervalo QT (*J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):134–41*).

Cabozantinib: se evaluó en otro estudio fase III internacional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Se randomizaron 330 pacientes con MTC confirmado histológicamente localmente avanzado o metastásico, que habían progresado (según criterios mRECIST) en los últimos 14 meses, 2:1 a recibir cabozantinib 140mg día vs. placebo hasta progresión según criterios mRECIST o intolerancia, el entrecruzamiento no estaba permitido. La SLP estimada fue de 11.2 meses vs. 4,0 meses HR 0.28 (95% CI, 0.19 – 0.40; $p=0.001$) a favor del grupo de cabozantinib. La TR fue de 28%. Los EA más comunes fueron la diarrea, el síndrome mano pie, el adelgazamiento, la anorexia, náuseas y fatiga; también se reportó HTA y estomatitis (*J Clin Oncol. 2013 Oct 10;31(29):3639–46*). En el análisis de SG, publicado en 2017, con un seguimiento mínimo de 42 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas, 26.6 vs. 21.1 meses (HR, 0.85; 95% CI, 0.64–1.12; $p=0.24$) (*Ann Oncol. 2017 Nov 1;28(11):2813–2819*).

Carcinoma indiferenciado

- Dada su agresividad se harán tratamientos combinados.
- De ser posible de cirugía se comenzará con este tratamiento.
- Si es inoperable se comenzará con tratamiento combinado de QT/RT pasando luego a la cirugía de ser posible.
- Planes de QT y RT combinados:
 - Adriamicina y RT
 - Adriamicina, CDDP y RT

Enfermedad metastásica:

- No existe un tratamiento estándar
- Prioridad tratamiento sintomático
- Las opciones parten de estudios Fase II e incluyen:
- Quimioterapia citotóxica:
 - Doxorrubicina + cisplatino vs. doxorrubicina: Se evaluó en un estudio randomizado, con 39 paciente. Se observaron respuestas completas 3 vs. 0 pacientes; respuesta parciales en 1 vs. 3 pacientes, sin beneficio en SG (*Cancer* 56:2155-2360, 1985)
 - Paclitaxel monodroga: Estudio no randomizado, abierto de un único brazo, con 56 pacientes. La TR fue de 21%, 0 no se observaron respuestas completas, 9 pacientes presentaron respuestas parciales y 22 enfermedad estable. La SGM 6.7 meses (*Thyroid*. 2016 Sep;26(9):1293-9)
- Terapias dirigidas:
 - Contamos con resultados preliminares de un estudio fase II con 16 pacientes, con mutación BRAF tratados con dabrafenib + trametinib, cuyos resultados son alentadores, en 10 de los cuales se observó respuestas parciales, las mediana de SG y SLP aun no fueron alcanzadas. (*J Clin Oncol*. 2018 Jan 1;36(1):7-13)

SEGUIMIENTO

Cáncer Diferenciado

- 5-20 % recurrencia loco-regional (primeros 5 años)
- 5-10 % metástasis a distancia Cada 6-12 meses:
- Examen Físico

• TSH:

- o riesgo alto/intermedio TSH objetivo < 0,1 mU/l
- o bajo riesgo TSH 0,4 – 1 mU/l

• Tiroglobulina (Tg) (útil si no existe remanente tiroideo)

• Anticuerpos Anti-Tg

• Ecografía cervical con Doppler

• Perfilograma tiroideo:

- riesgo alto/intermedio al año de la ablación
- riesgo bajo entre los 12 – 18 meses

Si en algún control se sospecha recaída, considerar valoración imagenológica (Rx tórax, TAC, eventualmente PET/TC).

- PET/TC en CDT con aumento de Tg sérica >10 ng/ml y perfilograma negativo evidenció una sensibilidad de 70–95%, con especificidad de 77–100% para el diagnóstico de recurrencia.
- PET/TC en CMT y CIT evidenció una sensibilidad en el diagnóstico de enfermedad recurrente o metastásica de 66–100% y especificidad de 79–90%.

Cáncer medular

- Valoración clínica periódica (+/- ecografía cuello)
 - Cada 6–12 meses:
 - Calcitonina
 - CEA (menor sensibilidad y especificidad que calcitonina)
 - Estudios adicionales (TAC, ecografía de abdomen, CO, PET/TC) en caso de síntomas o aumento de calcitonina/CEA.
 - Búsqueda de tumores asociados (feocromocitoma)
- Prevención CMT
 - 25 % hereditario:
 - MEN 2B, MEN 2 A, CMTF no MEN
 - Autosómico dominante
 - Mutación del protooncogen RET 90–95%
 - Riesgo de CMT prácticamente 100%
- Tamizaje genético:
 - Investigar mutaciones del gen RET en los exones más frecuentes: 10, 11, 13,

14,15 y 16 De no detectarse mutaciones el riesgo de CMT hereditario es de 0,18 %

- Debe realizarse al paciente y sus descendientes luego del nacimiento.
 - Negativo: exime al paciente de todo control posterior
 - Positivo: Tiroidectomía profiláctica
- Tiroidectomía profiláctica, lo más aceptado:
 - MEN 2 A y F no MEN –antes de 5 años
 - MEN 2 B – durante el primer año de vida.

INTRODUCCION

Síndrome clínico patológico heterogéneo caracterizado por la presencia de un tumor maligno metastásico, histológicamente documentado, en el cual luego de realizada una correcta anamnesis, examen físico y valoración paraclínica no puede establecerse el tumor de origen. (Pedro C. Lara, Marta Lloret. Principios generales del cáncer, 2012), (F. Anthony Greco, ASCCO Educational Book 2013)

Sus características fundamentales son la diseminación inicial con ausencia de tumor primario clínicamente evidente, una presentación clínica muy variable con un patrón metastásico atípico, agresividad y mal pronóstico. (Pedro C. Lara, Marta Lloret. Principios generales del cáncer, 2012) En Estados Unidos representa aproximadamente un 2% de todos los cánceres diagnosticados (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg's Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 e).

En Uruguay, según datos de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, la incidencia es del orden del 8%. Se presentan en igual proporción en hombres y mujeres, siendo la edad de presentación promedio los 60 años. (Bugat R, et al. Br J Cancer 2003; 89 Suppl 1:S59-76), (Siegel R et al. Cáncer J Clin 2012; 62:10-29)

Como grupo, el CPO se caracteriza por tener un pronóstico malo con una sobrevida mediana de 6-9 meses y escasa respuesta a la quimioterapia. (H. Cortez Funes, R. Colomer Bosh, Tratado de Oncología 2009)

Sin embargo, existe un grupo de tumores que se asocian a un mejor pronóstico y con mayor respuesta a los tratamientos sistémicos, beneficiándose de la realización de tratamientos dirigidos. (Bugat R, et al. Br J Cancer 2003;89 Suppl 1:S59-76), (Siegel R et al. Cáncer J Clin 2012;62:10-29)

La localización del tumor primario se diagnostica en menos de un 20 a 30 % de pacientes que debutan inicialmente como un CPO. (H. Cortez Funes, R. Colomer Bosh, Tratado de Oncología 2009). Predomina el cáncer de pulmón y páncreas seguido de colon, melanoma y linfoma. (Pedro C. Lara, Marta Lloret. Principios generales del cáncer, 2012)

Los sitios más frecuentes de compromiso tumoral son el hígado, pulmones, hueso y ganglios linfáticos. (Chorost ML et al. J Surg Oncol 2004; 87: 191-203)(Hainsworth JD, et al. N Engl J Med 1993;329:257-263)

El patrón de diseminación de un carcinoma que se presenta como un CPO puede ser significativamente diferente de su presentación habitual.

Los tumores de primitivo oculto se clasifican en 4 o 5 grandes subgrupos luego de la evaluación con microscopía óptica:

- Adenocarcinoma (70%) (Bien y moderadamente diferenciado vs pobremente diferenciado)
- Carcinoma de células escamosas (5%)
- Tumor pobremente diferenciado (20–25 %).
- Tumores neuroendócrinos (1%).

. Diagnóstico

La evaluación inicial deberá incluir:

- Examen físico completo (tacto rectal en hombres y exploración ginecológica en mujeres)
 - Rutinas en sangre y orina
 - Sangre oculta en heces
 - Mamografía en mujeres
 - PSA en hombres.
 - TC de tórax, abdomen y pelvis
 - PET-CT: En un meta- análisis en el cual se analizaron 11 estudios retrospectivos, que evaluaron el uso de PET- TC con F-FDG en 433 pacientes con CPO se observó que el PET-TC detectó el sitio primario en 37% de los pacientes. El pulmón fue el sitio primario más frecuentemente detectado (33%), seguido de tumores de orofaringe (16%) y páncreas (5%). El PET detectó el tumor primario con una sensibilidad y especificidad de 84%. (Thomas C. Kwee, et al. Eu Radiol (2009) 19:731–744)
- .Estudios prospectivos con criterios de inclusión homogéneos son necesarios para poder evaluar el valor exacto del PET-TC en estos casos.

Existen ciertas particularidades sobre la indicación de PET-TC para algunos subgrupos histológicos que serán comentados más adelante.

La búsqueda del tumor primario estará dirigida por los hallazgos clínicos, el estudio detallado de las muestras biopsicas así como el conocimiento de patrón de diseminación de los cancers más frecuentes. El objetivo será identificar subgrupos con neoplasias potencialmente curables o tratables, conocer la extensión lesional y detectar complicaciones que requieran medidas terapéuticas urgentes. Es fundamental seleccionar los estudios cuidadosamente evitando procesos de investigación prolongados y costosos con baja rentabilidad cuya información no suponga un beneficio terapéutico para el paciente ni influya en el pronóstico. (H. Cortez Funes, R. Colomer Bosh, Tratado de Oncología 2009)

Inmunohistoquímica (IHQ)

Los estudios de IHQ son especialmente útiles para la caracterización de tumores

pobremente diferenciados o indiferenciados con el fin de llegar a un diagnóstico patológico. Permite distinguir entre tumores epiteliales (adenocarcinoma o epidermoide) y no epiteliales (sarcoma, melanoma, linfoma, otros). Ningún test inmunohistoquímico es 100% específico. En general, se recomienda un panel básico para diferenciar las grandes líneas tumorales y luego pruebas más específicas correlacionando la patología y la clínica; ya que no es posible ni rentable realizar todos los marcadores a todas las muestras. El panel básico debe incluir citoqueratinas 7 y 20, TTF-1 y CDX-2.

Tumor Marcación IHQ	
Carcinomas	pan-citoqueratina AE1 /3 (+), EMA (+), S100 (-), CLA (-), vimentina (-), CK7, 20 (variable)
Linfomas	CLA (+), pan-citoqueratina AE1 /3 (-), EMA (-), S100 (-)
Melanomas	S100 (+), HMB45 (+), melan-A (+), pan-citoqueratina (-), CLA (-)
Sarcomas	vimentina (+), desmina (+), CD117 (+), miogen (+), Ag factor VIII (+), pan-citoqueratina AE1 /3 (usualmente -), S100 (usualmente -), CLA (-), HMB45 (-), melan-A (-)
Neuroendocrinos	Marcadores epiteliales (+), cromogranina (+), sinaptofisina (+)

Carcinomas específicos

Colo-recto	CK20 (+), CK7 (-), CDX2 (+)
Pulmón adenocarcinoma	CK7(+), CK20 (-), TTF1 (+)
Pulmón escamoso	CK7 (+), CK20 (-), P63 (+), CK5/6 (+)
Pulmón neuroendocrino	TTF1 (+), cromogranina (+), sinaptofisina (+)
Mama	CK7 (+), RE (+), RP (+), GCDFP- (+), Her2/neu (+), mammogloblina (+) 15
Ovario	CK7 (+), RE(+), WT1 (+), mesotelina (+)
Vejiga (cel transicional)	CK20(+), CK5/6(+), P63(+)
Próstata	PSA (+), CK7(-), CK20(-)
Riñón	RCC (+), pan citoqueratina AE1 /3 (+), CD 10 (+)

Hígado	Hepar1 (+), CD10 (+)
Tumor germinal	PLAP (+) OCT4 (+)
Tiroides	Tiroglobulina (+) TTF1 (+)

Perfil Molecular

La evaluación del perfil de expresión génica para determinar el tejido de origen en el CPO ha emergido en los últimos años (F. Anthony Greco, ASCCO Educational Book 2013). Existen al menos 3 kits comerciales disponibles que predicen con relativa precisión el tejido de origen de la muestra. Los mismos han sido evaluados en estudios retrospectivos, con resultados alentadores. Un estudio prospectivo, fase II evaluó la utilidad de un test con 92 genes por RT-PCR. Se estudiaron 252 pacientes portadores de carcinoma de primitivo oculto, excluyendo los subtipos tratables (favorables). El test predijo el tejido de origen en el 98% de los casos. Se identificaron 26 tejidos distintos, aunque la mayoría fueron de origen biliar, urotelial, colorrectal y pulmonar. El 87% recibió tratamiento sitio-específico con una supervivencia mediana de 12,5 meses, cumpliendo con el objetivo de mejorar al menos el 30% de la supervivencia global planteada (aprox 9 meses según lo descrito en la literatura). (John D. Hainsworth, et al. J Clin Oncol 2013 31:217–223). Estudios clínicos adicionales son necesarios para definir el rol preciso del diagnóstico molecular en CPO. (F. Anthony Greco, ASCO Educational Book 2013)

Factores Pronósticos

Los pacientes portadores de cáncer de primitivo oculto pueden presentarse con características que le asocien un buen o mal pronóstico.

Son características de mal pronóstico:

- Sexo masculino
- Histología adenocarcinoma con múltiples metástasis viscerales
- Ascitis maligna por adenocarcinoma no papilar
- Metástasis encefálicas múltiples

Para estos pacientes se recomienda un abordaje basado en tratamiento empírico. Características de buen pronóstico:

- Carcinoma pobremente diferenciado de localización en línea media
- Mujer con adenocarcinoma papilar de cavidad peritoneal
- Mujer con compromiso ganglionar axilar por adenocarcinoma
- Compromiso ganglionar cervical por un carcinoma escamoso o inguinal único

- Pacientes con tumores neuroendócrinos pobremente diferenciados
- Hombres con metástasis óseas blásticas y elevación de PSA
- Pacientes con tumor único, potencialmente resecable

ADENOCARCINOMA

Representan 70% de CPO. Los sitios de metástasis más frecuentes son hígado, pulmón, ganglios linfáticos y hueso.

En series autópsicas los sitios primarios más frecuentemente encontrados fueron pulmón, páncreas, vías biliares y riñón, representando 2/3 de los casos. En un 20–30% de los casos no se identifica el sitio primario.

La mayoría de estos pacientes se presentan con múltiples metástasis y mal PS al diagnóstico, con un mal pronóstico y sobrevida mediana de 4 a 6 meses. Un pequeño subgrupo de estos pacientes presenta un pronóstico más favorable (mujer con carcinomatosis peritoneal, mujer con compromiso ganglionar axilar, metástasis óseas en hombre, “perfil colónico”, sitio único. (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg´s Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 e)

En la evaluación IHQ se utilizan paneles que incluyen CK 7 y 20, PSA, CA 125, CA 19–9, CEA, CDX2, TTF1, RE, RP, Her2, entre otros. Los resultados se deben interpretar en el contexto de las características clínicas e histológicas. Estudios de perfil molecular pueden proporcionar información diagnóstica adicional. (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg´s Cancer; Principles & Practice of Oncology 9 e)

La evaluación exhaustiva imagenológica o endoscópica no se debe realizar de rutina sino guiada por los hallazgos clínicos y de la evaluación primaria.

En una revisión en la cual se analizaron 4 estudios retrospectivos con diferentes criterios de inclusión, que evaluaron el uso de PET–TC con F–FDG en 152 pacientes con CPO extracervical se vio que el PET–TC detectó el sitio primario en 39,5% de los pacientes. El pulmón fue el sitio primario más frecuentemente detectado (50%), seguido de páncreas (8%) y colon (8%). El PET detectó el tumor primario con una sensibilidad de 87% y especificidad de 88%. Estudios prospectivos con criterios de inclusión homogéneos son necesarios para poder evaluar el valor exacto del PET–TC en estos casos. (The Oncologist 2011; 16:445–451).

Un estudio prospectivo reciente no muestra diferencias significativas en la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica entre el PET–TC con FDG y la TAC para la detección del tumor primario en 135 pacientes con diagnóstico de CPO con metástasis múltiples extracervicales. (A. Moller, The Oncologist 2012; 17:1146–1154–8)

La dosificación de MBT será guiada según los diferentes subgrupos y orientación clínica. En el caso de que estos se encuentren elevados se utilizan para evaluar respuesta al tratamiento

y en el seguimiento posterior.

Subgrupos específicos asociados a mejor pronóstico Mujer con carcinomatosis peritoneal.

Entidad clínica heterogénea que se ve tanto en hombres como en mujeres y se puede originar a partir de tumores del tracto gastrointestinal, pulmón, mama u ovario. El subtipo más común corresponde a la histología de adenocarcinoma seroso papilar o pobremente diferenciado (60%), que en su mayoría provienen de los ovarios o trompas de Falopio, por lo que de tratarse de mujeres se debe buscar un primitivo ginecológico. En el 10– 15 % de los casos no se evidencia el primario y se hace el diagnóstico de Carcinoma peritoneal papilar seroso. (CPPS). (G Pentheroudakis, Critical Reviews in Oncology/hematology 75 (2010);27–42)

Varios investigadores consideran que el CPPS puede corresponder a una de estas tres entidades, si bien esto no implica modificaciones terapéuticas

- un homólogo de cáncer de ovario con transformación maligna que se origina en el epitelio celómico del peritoneo (de mejor pronóstico),
- un tumor maligno peritoneal que se inició en el epitelio celómico pero con distinta fisiopatología e historia natural al cáncer de ovario,
- un carcinoma de origen primario desconocido.

La carcinomatosis peritoneal puede ocurrir con frecuencia en mujeres con antecedentes familiares de riesgo para cáncer de ovario y/o con mutación confirmada del gen BRCA1/2, y ocasionalmente en estas pacientes de alto riesgo sometidas a ooforectomía profiláctica.

Las características clínicas de este subgrupo son típicas del carcinoma de ovario avanzado, con compromiso tumoral limitado al peritoneo y elevación de los niveles séricos del antígeno Ca 125.

Además una revisión publicada en 2010 de 25 estudios , la mayoría de ellos retrospectivos, en las que se evaluó en 579 pacientes el perfil de IHQ y perfil molecular no muestra diferencias significativas en las características de los CPPS y carcinomas serosos de ovario. (G Pentheroudakis, Critical Reviews in Oncology/hematology 75 (2010);27–42) Las mujeres con carcinoma peritoneal papilar seroso son tratadas de acuerdo a las guías para el manejo de cáncer de ovario avanzado, estadio III. Esto incluye la cirugía de citorreducción máxima (enfermedad residual mínima <1cm), seguida de quimioterapia con taxanos y platinos, logrando tasa de respuestas por encima de 80%, con respuestas completas en 30–40% de los casos y una sobrevida mediana de

36 meses. (G Pentheroudakis et al, Critical Reviews in Oncology/hematology 75 (2010);27–42)

Mujer con compromiso ganglionar axilar.

Se debe sospechar el primitivo de cáncer de mama, existiendo tratamientos curativos para un gran porcentaje de pacientes de este subgrupo

Aproximadamente el 80% de los casos corresponderá a un carcinoma ductal y 13% carcinoma lobulillar. (Pentheroudakis G et al. Breast Cancer Res Treat (2010), 119:1–11)

Se recomienda solicitar estudio de IHQ en la pieza de biopsia del ganglio axilar, que incluya RE, RP, e IHQ o FISH para el HER2. También pueden expresar CGDFP- 15 (proteína de fluido de la enfermedad quística) y MMG (mamaglobina).

El RE es positivo en el 40% de los casos, RP 40% y Her 2neu positivo en el 31 % de estos tumores. (Pentheroudakis G et al Breast Cancer Res Treat (2010), 119:1–11)

El examen mamario y la mamografía bilateral están indicados en la valoración inicial, pudiendo encontrarse un cáncer de mama clínicamente oculto en 1/3 de los casos. La ecografía mamaria, puede ser útil en pacientes jóvenes con mamas densas.

La resonancia magnética mamaria bilateral está indicada en los casos en que la mamografía fue negativa y esta puede hallar un cáncer de mama clínicamente oculto en 50 a 75% de los casos según muestran los estudios disponibles. (McMahon K. et al. Australas Radiol 2005;49:382–389) (Orel S. et al. Radiology Vol 212:534,1999), (J. de Bresser et al. EJSO Vol 36: 114,2010). Dado que la especificidad del estudio es baja (35–90%) se recomienda realizar punción o biopsia de la lesión. En caso de identificar la lesión, permite la planificación de la cirugía definitiva, incluyendo la opción de conservar la mama en hasta 1/3 de las pacientes (Buchanan CL et al. Ann Surg Oncol Vol 12: 1045, 2005, Lieberman S et al. IMAJ, Vol 10: 448, 2008, Bleicher RJ et al. Oncology 21: 1521,2007) Si se identifica el primitivo mamario, la evaluación diagnóstica y el tratamiento debe continuar la guía de estadificación y tratamiento para cáncer de mama.

Las mujeres con compromiso ganglionar axilar por adenocarcinoma, que presenta IHQ compatible con cáncer de mama sin evidencia de metástasis a distancia, y sin evidencia clínica e imagenológica de tumor mamario, igualmente representan un subgrupo potencialmente curable. Estas pacientes deben ser tratadas de acuerdo a las guías para cáncer de mama estadio II o III según la extensión del compromiso ganglionar

❖ Manejo axilar

El VAG es la conducta terapéutica estándar en estos pacientes ya que ofrece información sobre el pronóstico (teniendo en cuenta el número de ganglios comprometidos, la presencia de evasión capsular etc), logra el mejor control local de la enfermedad y permite una mejor planificación del tratamiento. Las tasas de recaídas alcanzan hasta el 42% en las pacientes en las que no se realizó el VAG. (Pentheroudakis G, Breast Cancer Res Treat (2010),119: 1–11)

❖ Manejo de la mama ipsilateral.

El manejo de la mama es controvertido, con diferentes opciones de tratamiento:

mastectomía, cirugía conservadora con remoción del cuadrante supero externo, RT sobre la mama, cirugía conservadora con remoción del cuadrante súper externo seguido de RT y conducta expectante. La decisión es difícil ya que contamos con escasos estudios retrospectivos con bajo número de pacientes y carecemos de estudios prospectivos que comparen las distintas opciones terapéuticas.

Luego de la mastectomía se halla el tumor primario en 75% de los casos en el examen anatomopatológico.

Estudios retrospectivos demostraron que la mastectomía es superior en SVLE y SVG a la conducta expectante, pero carecen de brazos que evalúen la RT y la CC seguida de RT. (Blanchard DK et al. World J Surg Vol 28: 535, 2004, Wang X et al. The Breast Journal, Vol 16:32,2010)

La SVG a 5 años en las pacientes sometidas a cirugía radical a nivel mamario y axilar fue de 79% vs 42% para las que no recibieron dicho tratamiento. (Pentheroudakis G, Breast Cancer Res Treat (2010), (Breast Cancer Res Treat 2010, 119:1–11)

La cirugía conservadora (CC) con remoción del cuadrante súper externo parece una buena opción para las pacientes en las que el estudio anátomopatológico evidencia el tumor primario en la pieza quirúrgica pero no es una buena opción para las pacientes en las que no se halla evidencia del primario. (Vlastos G et al. Ann Surg Oncol 8;425,2001. Orrow M et al. Ann Sur Vol 227:502, 1998)

La conducta expectante no es una opción terapéutica válida en estas pacientes ya que ofrece resultados inferiores tanto en SVG como SLE. (Pentheroudakis G, Breast Cancer Res Treat (2010), (Breast Cancer Res Treat 2010, 119:1–11). La RT exclusiva sobre la mama sería una alternativa válida a la mastectomía con resultados similares en SV a las reportadas con tratamiento quirúrgico, con tasas de recurrencia locorregional de 15–25%.

(Pentheroudakis G, Breast Cancer Res Treat (2010), (Breast Cancer Res Treat 2010, 119:1–11)

❖ **Tratamiento adyuvante de Radioterapia**

Las pacientes que reciben CC tienen indicación de RT sobre la mama remanente. Se indica RT adyuvante a nivel axilar siguiendo las mismas pautas que para el tratamiento de cáncer de mama, ya que disponemos de muy poca información sobre la RT axilar en este grupo de pacientes.

❖ **Tratamiento adyuvante sistémico.**

Dado que solo existen estudios retrospectivos con bajo número de pacientes que evalúen el uso de tratamiento sistémico adyuvante en las pacientes con cáncer de mama oculto, las mismas son tratadas de acuerdo a las pautas nacionales e internacionales para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama estadios II– III.

No existen estudios que evalúen el uso de la QT neoadyuvante en este grupo de pacientes.

Las mujeres con adenocarcinoma ganglionar axilar, que presenta IHQ compatible con cáncer de mama y metástasis a distancia, sin evidencia clínica imagenológica de tumor mamario, deben recibir tratamiento sistémico, siguiendo las guías de tratamiento de cáncer de mama metastásico.

Hombre con metástasis óseas

Cuando las metástasis óseas son la primera manifestación de un adenocarcinoma, los sitios primarios más frecuentes son: pulmón y próstata.

El cáncer de próstata metastásico debe ser sospechado en hombres que se presentan con compromiso óseo por adenocarcinoma, particularmente en los que presentan metástasis blásticas

Los niveles de PSA elevado o la detección de PSA por IHQ en la metástasis apoyan el diagnóstico de cáncer de próstata.

En pacientes con características clínicas atípicas, como metástasis pulmonares, mediastinales, hepáticas, y ante la ausencia de secundarismo óseo o ganglionar pélvico la elevación del PSA sérico o la positividad de PSA por IHQ en la metástasis, apoya el diagnóstico de cáncer de próstata. Se han documentado respuestas a la terapia de deprivación androgénica en estos pacientes, por lo tanto deben ser tratados de acuerdo a las guías de tratamiento para cáncer de próstata avanzado. (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg's Cancer; Principles & Practice of Oncology ,9 e)

Pacientes con perfil de cáncer de colon

El subgrupo de paciente con “perfil de cáncer de colon” son aquellos que se presentan con metástasis predominantes en hígado y/o peritoneo, adenocarcinoma con histología típica de origen gastrointestinal y/o patrón IHQ típico que incluye CK20+ CK7– o CDX2 +.

La mejora de la especificidad de la tinción IHC para el cáncer de colon, junto con la reciente disponibilidad de estudios sobre el perfil molecular del tumor, puede permitir la identificación de este subgrupo de pacientes. (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg's Cancer; Principles & Practice of Oncology , 9 e)

Datos preliminares de un estudio con bajo número de pacientes muestra que la identificación de este subgrupo mediante estudios /análisis de perfil molecular tendría resultados de tratamiento similares a los alcanzados en pacientes con cáncer de colon metastásico. (Varadhachary et al J Clin Oncol 26:4442–4448. 2008)

Algunos de estos pacientes con CPO con “perfil de cáncer de colon” que han sido tratados con regímenes para CCR avanzado alcanzan sobrevidas medianas mayores a 20 meses. (Varadhachary et al, Lancet Oncol 2008; 9: 596–99).

Adenocarcinoma de primitivo oculto en lesión de sitio único.

Los adenocarcinoma con lesiones únicas se pueden hallar en una variedad de sitios que incluyen ganglios linfáticos, encéfalo, pulmón, glándula suprarrenal, hígado y a nivel óseo.

En la mayoría de estos casos, se encuentran otros sitios metastásicos luego de la evaluación clínica– imagenológica.

El PET TC es recomendado en estos casos para reconocer otros sitios metastásicos, previo a definir una terapia local.

Si no hay evidencia de otros sitios comprometidos, la resección quirúrgica de la lesión debe ser considerada. Si la resección quirúrgica no es posible por la localización de la metástasis se debe optar por tratamiento de RT. Con estos tratamientos locales se logran intervalos libres de progresión prolongados.

En algunos casos luego de la resección quirúrgica, el tratamiento de RT puede ser apropiado para maximizar las chances de control local (ej. resección de metástasis encefálica).

El rol de la QT adyuvante no está definido en este subgrupo de pacientes. Se cree podría ser de beneficio la QT basada en platinos en pacientes con adenocarcinomas pobremente diferenciados aunque no hay estudios clínicos que evalúen su papel (F.

Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg´s Cancer; Principles & Practice of Oncology , 9 Hainsworth) (J.D et al.Seminars in oncology, vol 36, N°1, February 2009,pp 44–5).

Tratamiento de pacientes no incluidos dentro de grupos específicos.

El tratamiento de estos pacientes es paliativo. No existe un régimen de QT estándar para este subgrupo de pacientes. La quimioterapia empírica es la opción de tratamiento en los pacientes en los cuales el sitio primario no fue identificado luego de una correcta evaluación. La comparación entre los resultados de los diferentes estudios se dificulta dada la heterogeneidad de los criterios de inclusión (incluyen pacientes con adenocarcinoma y otros subtipos histológicos) y por la escasez de estudios fase III.

Inicialmente fueron evaluados planes de quimioterapia basados en sales de platino y en los últimos años nuevos regímenes que incluyen taxanos y/o gemcitabine han mostrado eficacia en diferentes estudios fase II, en el tratamiento de pacientes con CPO.

Basado en estos estudios clínicos algunas de las opciones de tratamiento serían:

- **Carboplatino– paclitaxel:** fase II mostró tasas de respuesta global de 38,7% y SG de 10 a 15 meses, sin diferencias en tasa de respuesta entre adenocarcinomas y carcinomas indiferenciados. (Briasoulis E. et al .Journal of Clinical Oncology, Vol 18, 2000: pp 3101–3107). (Greco FA et al. Cancer 89:2655–2660, 2000)

- **Docetaxel – cisplatino o Docetaxel– carboplatino:** fase II que muestra similar tasa de respuesta (26%) y sobrevida mediana (8 meses) entre los dos

esquemas pero mejor tolerancia con Docetaxel carboplatino. (Greco FA et al Ann oncol 2000; 11: 211–215)

- **Gemcitabine – cisplatino:** este plan fue comparado en un estudio fase II con

cisplatino irinotecán, alcanzando SV mediana de 8 y 6 meses respectivamente y toxicidad que requirió suspensión del tratamiento en 25% de los pacientes en cada brazo (Culine S et al J clin oncol 2003;21:3479–3482)

- **Gemcitabine– docetaxel:** este plan no basado en platinos mostro perfil de toxicidad aceptable y tasas de respuestas semejantes a los planes con platinos, mostrando una tasa de respuesta de 40%, en 35 pacientes, con SG de 10 meses. (Pouessel D et al cáncer 2004;100:1257–1261)

CARCINOMA EPIDERMOIDE

El carcinoma escamoso comprende aprox. 5 % de los tumores de primitivo desconocido. La forma de presentación más frecuente es la de metástasis ganglionar cervical.

Compromiso ganglionar cervical

Comprende 1–3 % de los tumores de cabeza y cuello. En ausencia de metástasis extracervicales es considerado un subgrupo de pronóstico favorable. (Nicholas Pavlidis et al. ClinTranslOncol (2009); 11:340–348). Se presenta habitualmente como ganglio cervical unilateral, 5–10 % compromiso bilateral. Afecta generalmente a hombres con antecedentes de tabaquismo y alcoholismo aunque recientemente han sido asociadas con infección por HPV. En pacientes con compromiso cervical medio y alto debe sospecharse un primario de cabeza y cuello. Un primitivo pulmonar es probable ante compromiso cervical bajo.

Factores de buen pronóstico: manejo radical con cirugía o radioterapia, bajo volumen de enfermedad, ausencia de diseminación extracapsular y buen PS.

Diagnóstico:

- Completo examen otorrinolaringológico
- Cito–histológico:
- PAAF: método mayormente utilizado y preferido. Precisión diagnostica cercana al

95 %. (J Natl Compr Canc Netw 2008; 6:1068–1075). De no llegar al diagnóstico puede ser necesaria su repetición.

- Biopsia: A menos que la PAAF sea no concluyente, la biopsia core o la biopsia abierta deben ser evitadas. Se ha observado aumento de la recurrencia local luego de la misma. Si es llevada a cabo puede alterar el tratamiento posterior (resección

de la cicatriz de biopsia o RT). (J Natl Compr Canc Netw 2008; 6:1068–1075). Sin embargo, la biopsia está indicada si se sospecha linfoma, melanoma, sarcoma o adenocarcinoma. La detección de virus del papiloma humano (VPH) o virus de Epstein Barr (VEB) en la biopsia puede ser útil y proporciona información pronóstica. Más de 70 % de los carcinomas de orofaringe son HPV positivos y la detección del VEB sugiere fuertemente un primitivo nasofaríngeo (Chaturvedi AK et al. J Clin Oncol. 2011; 29(32):4294).

- RxTx
- TCcuello–Tx: estudio de elección en primera instancia.
- RNM cuello: debido mejor definición de los tejidos blandos es útil en la zona de orofaringe y nasofaringe (Chad E. Galer et al. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6:1068–1075).
- Panendoscopia del tracto aero–digestivo superior con biopsia de toda zona sospechosa. Poner especial atención a la nasofaringe, base de lengua, amígdala y seno piriforme por la alta frecuencia de primitivo en estas áreas. La incidencia estimada de primitivo en amígdala es entre 18 a 40 %. Varios centros especializados recomiendan que la amigdalectomía uni o bilateral debería ser parte del diagnóstico para detección de tumor de primario oculto.

(Nicholas Pavlidis et al. ClinTranslOncol, 2009; 11:340–348).

- FBC: fundamentalmente cuando hay compromiso cervical bajo y/o SCV.
- PET–CT: El beneficio del PET/ PET CT FDG en este subtipo histológico ha sido evaluado en múltiples estudios, la mayoría retrospectivos. La tasa de detección del tumor primario oscila entre 29% y 37,5 % (Frank R. Miller et al. Head Neck 30: 28–34, 2008; Yabuki K et al. EurArchOtorhinolaryngol 2010; 267:1785–92) con modificación de la estrategia terapéutica en casi 30 % de los pacientes.

Una meta–análisis publicado en 2004 con 16 estudios (302 pacientes) evaluó la utilidad del PET FDG en pacientes con secundarismo cervical de primario desconocido. Evidenció una sensibilidad y especificidad de 88, 3% y 74,9 % respectivamente. El PET– FDG detectó 24,5% de los tumores que no eran evidentes. En un 27 % de pacientes diagnosticó metástasis a distancia no reconocida por otros métodos. (Kyle E. Rusthoven et al. Cancer 2004; 101:2641–9.)

Un pequeño estudio prospectivo con 20 pacientes fue publicado en 2011. Se les practicó una estrategia diagnóstica tradicional, PET CT con FDG y pan endoscopia, amigdalectomía bilateral y biopsia bilateral de base de lengua y nasofaringe además de biopsias de toda área sospechosa. Los otorrinolaringólogos estaban ciegos al resultado del PET TC. Se realizaron luego biopsias adicionales en las regiones de captación del FDG. El enfoque tradicional identificó un 25 % de sitio primario mientras que el PET TC con biopsia directa un 55 %, estadísticamente significativo $p = 0,03$. La sensibilidad del PET TC fue de 92 % y

63 % respectivamente. El VPP y VPN fue de 79 % y 83 % respectivamente (*Luke Rudmik et al. Head Neck 33:935–940, 2011*).

Recientemente se publicó una meta-análisis que incluyó 7 estudios (246 pacientes) donde se evaluó el rol del PET CT. La tasa de detección del primitivo fue de 44%. Se obtuvo una sensibilidad de 97 % pero con una especificidad baja (68%). (Lihong Zhu et al. *Surgical Oncology* 2013; 22: 190–194).

Basados en los datos previamente expuestos, el PET CT estaría indicado en este subtipo tumoral luego de la realización de estudios convencionales.

Tratamiento:

De encontrarse el tumor primario el tratamiento sigue los principios convencionales. El tratamiento de aquellos que permanecen sin diagnóstico de origen aún es controversial. La falta de estudios randomizados prospectivos y la disminución en la incidencia hacen dificultoso sacar conclusiones respecto a un tratamiento estándar. Los dos grandes enfoques para el tratamiento incluyen la cirugía con disección ganglionar de cuello y la radioterapia, ya sea de cuello o de cuello y sitios mucosos potencialmente involucrados. La extensión de la disección deberá ser individualizada y basada en la extensión de la enfermedad ganglionar. Entre un 30 y 40 % de los pacientes logran SLE a largo plazo después del tratamiento local (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. *De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer; Principles & Practice of Oncology*, 9 e)

La modalidad terapéutica más frecuentemente utilizada es la disección ganglionar de cuello (preferida para enfermedad < N2) seguida de radioterapia (o quimio– radioterapia concurrente). La conducta luego de la disección ganglionar dependerá de los hallazgos anatómo–patológicos. Para pN1 sin invasión extracapsular la cirugía exclusiva puede ser suficiente con observación cuidadosa o puede indicarse RT posoperatoria. La tasa de control loco regional es de un 80 – 90 %. La tasa de SVG a 5 años es de hasta un 65%. (Coster Jr. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23;743–749:2002). La radioterapia posoperatoria es recomendada en pacientes con compromiso pN2 o mayor, y en pacientes que fueron sometidos a biopsia incisional o excisional (Nicholas Pavlidis et al. *ClinTranslOncol*, 2009; 11:340–348; Primoz Stojan, et al. *Head Neck* 35: 286–293, 2013). El volumen a irradiar dependerá del tamaño tumoral y del nivel ganglionar comprometido. El intervalo entre la cirugía y la RT recomendado es $\leq$ a 6 semanas. Cuando hay invasión extracapsular, la quimio–radioterapia posoperatoria debe ser considerada (Primoz Stojan, et al. *Head Neck* 35: 286–293, 2013).

Es bien conocido el beneficio del agregado de QT basada en platinos a la RT en carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado. Existen varios estudios retrospectivos que han evaluado su uso en primitivo desconocido. En estos la quimioterapia fue administrada antes, durante o después de la radioterapia, utilizando diferentes agentes citostáticos. Los resultados en algunos fueron comparados con controles históricos. (Beldi et al. *Int J Radiat*

Oncol Biol Phys 69:1051–105; Braud F.etal. Cancer64:510–515, Nasfat J. Shehadeh et al. Head Neck 28: 1090–109,8 2006). La radio-quimioterapia puede ser indicada en pacientes con estadio inicial N2b o N3 como único tratamiento o seguida de disección ganglionar 4–6 semanas después, dependiendo de la respuesta clínica.

Los pacientes con ganglios fijos a estructuras adyacentes y con bajo PS y/o comorbilidades pueden ser tratados con RT exclusiva (Nicholas Pavlidis et al. ClinTranslOncol, 2009; 11:340–348).

Un meta-análisis con 18 estudios (1726 pacientes) publicado en 2012 evaluó si la modalidad terapéutica afecta la sobrevida de los pacientes con CPO de cabeza y cuello. La SVG para todos los grupos fue de 48,8 %. La sobrevida basada en el compromiso ganglionar fue N1=61,2%; N2 52,5 % y N3 26,6% con $p < 0,001$ en el análisis multivariado. Los pacientes tratados con cirugía más RT o RT/QT adyuvante tuvieron una SV a 5 años de 52,4 % comparado con 46,6 % los tratados con RT/ QT exclusiva, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los autores concluyeron que la SV está afectada fundamentalmente por el estadio al diagnóstico. (Ashley E. Balaker et al. Laryngoscope, 122:1279–1282, 2012)

Si bien el valor de la irradiación de los potenciales sitios primarios no ha sido evaluado en estudios randomizados, muchos autores han observado que la irradiación de la mucosa reduce tanto la emergencia del tumor primitivo como la recurrencia regional pero sin afectar la sobrevida global. (Coster Jr. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23:743–749:2002 ; Erkal HS et al Radioher Oncol 59:319–321; Nicholas Pavlidis et al. ClinTranslOncol 2009; 11:340–348).

Cuando la resección primaria es la única modalidad terapéutica, el tumor primario se hace aparente luego del tratamiento en el 20 – 40% de los casos. Esto disminuye cuando se utiliza la RT posiblemente debido a la erradicación del sitio primario (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg´s Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 ed.)

Los pacientes con enfermedad ganglionar cervical baja o SCV en quienes no se les detecta enfermedad por debajo de la clavícula deberían ser tratados con terapia local agresiva ya que un 10–15 % tiene una SLE larga. La quimio-radioterapia debería ser considerada para estos pacientes. (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg´s Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 ed.)

Compromiso ganglionar inguinal

La identificación del primario se logra en un 99 % de los casos (Cancer 41:919,1978). La mayoría de las veces se encuentra el tumor a nivel de la región ano-genital.

Diagnóstico

En mujeres se recomienda la consulta ginecológica con especial atención a la región vulvar, vagina, cérvix y ano con biopsia de cualquier zona sospechosa. En hombres, cuidadoso

examen anal, de pene y escroto.

- TC abdomen y pelvis
- Anoscopia con biopsia de zonas sospechosas.

Tratamiento

La terapia es potencialmente curativa para pacientes donde el tumor se origina de la región anogenital. Para aquellos raros pacientes donde el primitivo no es identificado la linfadenectomía inguinal +/- RT posoperatoria (más de dos ganglios comprometidos y/o invasión extracapsular) muchas veces resulta en largas sobrevividas (Guarisch A et al. Cancer 1987; 59:572).

Otros sitios metastásicos

Usualmente son secundarias a un primitivo pulmonar. La TAC Tx y FBC deberían ser consideradas. De no encontrarse un primitivo conocido la quimioterapia empírica es recomendada principalmente un régimen para CPNCP.

CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO

Aproximadamente el 20 – 30% de los tumores de primitivo desconocido corresponden a una histología pobremente diferenciada (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg´s Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 ed.).

Conforman un subgrupo en el cual el patólogo arriba al diagnóstico de neoplasia maligna pero no es capaz de distinguir entre un carcinoma, sarcoma, melanoma o linfoma basado únicamente en la microscopía óptica (M.O). Cerca de un 80% de éstas, corresponden carcinomas (carcinomas pobremente diferenciado) (Oien KA., et al. SeminOncol. 2009 Feb; 36(1):8–37.)

La M.O es insuficiente para su estudio ya que no existen características histológicas que permitan distinguir en forma confiable entre las diferentes neoplasias. Una evaluación más profunda es necesaria en este tipo de tumores para poder identificar la estirpe tumoral; estudios de inmunohistoquímica, microscopia electrónica y el perfil molecular del tumor colaboran en su diagnóstico (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg´s Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 ed.)

Se requiere de un esfuerzo en su correcta evaluación dado que engloba patologías tratables como linfomas y tumores de células germinales. Incluye también a los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados así como histologías no carcinomas.

Se debe sospechar que estamos frente a una neoplasia germinal si se trata de un paciente joven (20–40 años), de sexo masculino, con enfermedad predominantemente ganglionar en el retroperitoneo y/o mediastino que presentan elevación de AFP y/o B- hcg. Los mismos deben ser tratados como síndrome del tumor extragonadal de células germinales (Cheng L,

et al. Cancer. 2004; 101(9):2006)

Diagnóstico

El primer paso en la evaluación diagnóstica de un paciente con un carcinoma pobremente diferenciado es la revisión de la biopsia. Por lo tanto, las biopsias de estos pacientes deben someterse a una evaluación patológica adicional mediante inmunohistoquímica (IHC). Si los resultados de inmunohistoquímica no son concluyentes, y está disponible en el medio, se debe realizar el perfil molecular del tumor (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg's Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 ed.)

La inmunohistoquímica (IHC) es particularmente valiosa para identificar la estirpe tumoral en pacientes con CPO, así como también su origen primario en algunas oportunidades (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg's Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 ed.)

Perfil Molecular tumoral: Existe solo un trabajo que evalúe el papel del perfil molecular del tumor exclusivamente en los carcinomas pobremente diferenciados. Hasta ahora la evidencia disponible indica que el uso rutinario de los perfiles moleculares tumorales debe restringirse a los carcinomas. F Anthony Greco et al. publicaron a modo de abstract en ASCO 2013, un trabajo en el cual un total of 30 of 751 (4%) pacientes con CPO tenían histología pobremente diferenciada, sin un estirpe tipificado por IHQ. Las 30 biopsias se realizaron MTP (RT-PCR mRNA CancerTYPE ID, bioTheranostics, Inc.). Se identificó el linaje en 25 de 30 (83%), incluyendo 10 carcinomas, por lo cual se concluye que es una herramienta prometedora en esta histología a la espera de nuevos reportes. (J Clin Oncol 31, 2013 suppl; abstr 11080)

La microscopía electrónica por lo general se reserva para tumores cuya estirpe no queda clara luego del análisis con M.O y la IHC. Es extremadamente fiable en el linfoma, distintiva del carcinoma y es probablemente superior a la IHC para la identificación de los sarcomas mal diferenciados. La presencia de estructuras tales como gránulos neurosecretores en tumores neuroendocrinos y premelanosomas en el melanoma puede ayudar a identificar estas neoplasias (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg's Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 ed.)

Tratamiento

Cuando los estudios diagnósticos logran identificar una neoplasia tratable, el tratamiento debe seguir las pautas establecidas para dicho tumor. Ejemplos de éstos son: carcinoma neuroendocrino, tumores germinales extra gonadales, sarcoma de Ewing, y una variedad de sarcomas primitivos. Los tumores no diferenciados que se identifican como linfoma responden bien a los mismos regímenes de quimioterapia de combinación que se utilizan para el linfoma no Hodgkin (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg's Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 ed.)

Algunos pacientes con carcinoma pobremente diferenciado de origen desconocido tienen tumores de células germinales que son irreconocibles por criterios histológicos convencionales. Estos pacientes suelen tener algunas de las siguientes características:

- 20–40 años
- Hombre
- Localización del tumor predominante en el mediastino o retroperitoneo
- Una marcada elevación de los niveles de hCG o AFP en suero
- Presencia de ganancia cromosómica 12p (isocromosoma 12p)
- Tinción inmunohistoquímica para octámero factor de transcripción de unión 4.

La mayoría de los hombres jóvenes con carcinoma pobremente diferenciado y características de tumor germinal extragonadal tienen una respuesta similar a los tumores germinales de origen conocido. Por esta razón, estos pacientes deben ser tratados con regímenes basados en cisplatino, de acuerdo con las directrices establecidas para los tumores de células germinales de mal pronóstico (F. Anthony Greco, John D. Hainsworth. De Vita, Heelman and Rosenberg´s Cancer; Principles & Practice of Oncology, 9 ed.)

Los carcinomas pobremente diferenciados sin características de tumor de células germinales deben ser tratados con planes de quimioterapia en forma empírica: Carboplatino–Paclitaxel (Briasoulis E, et al. J ClinOncol. 2000;18(17):3101), Carboplatino–Paclitaxel– Etopósido (Greco FA et al. Cancer. 2000;89(12):2655), o Gemcitabine – Irinotecán (Hainsworth JD, et al. Cancer J. 2010 Jan–Feb; 16(1):70–5)

CARCINOMA NEUROENDOCRINO

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias que se diferencian entre si tanto en el comportamiento biológico, aspecto histológico como en la respuesta al tratamiento.

Representan entre 1–5% de todos los CPO. Solo un 10–13% de los TNE se presentan bajo la forma CPO. (Spigel DR, et al. SeminOncol. 2009; 36(1):52, Yao JC, et al. J ClinOncol. 2008; 26(18):3063).

Existen varios tipos de TNE: los tumores carcinoides, los tumores neuroendocrinos pancreáticos, el carcinoma medular de tiroides y los feocromocitomas. Se caracterizan por un crecimiento lento y la secreción frecuente de hormonas o sustancias bioactivas. En la mayoría de los casos, tienen histología típica y se diagnostican con precisión por métodos patológicos estándar (microscopia óptica y tinción inmunohistoquímica).

Los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados representan un 20–30%, son tumores de alto grado que suelen presentarse con múltiples sitios metastásicos y no se relacionan con la secreción de sustancias bioactivas. Los sitios metastásicos más

frecuentemente involucrados son: hígado, hueso, pulmón y cerebro. Algunos de estos pueden tener histología similar al carcinoma de células pequeñas del pulmón

(Strosberg JRGastrointestCancer Res. 2008; 2(3):113.)

Síndrome carcinoide:

Estos tumores sintetizan, almacenan y liberan a la circulación una variedad de poli péptidos, aminas y prostaglandinas, pudiendo dar síntomas que constituyen el síndrome carcinoide (SC)

EL SC típico consiste principalmente en rubor, y diarreas. Ocurre generalmente en pacientes con tumores carcinoides metastásicos originados en el intestino delgado, tumores neuroendocrinos pancreáticos y carcinoides bronquiales ocasionalmente pueden secretar serotonina y otras sustancias bioactivas (Kulke MH, et al.N Engl J Med. 1999 Mar 18;340(11):858–68).

Se han propuesto varios sistemas para la clasificación histológica y anatómica de los TNE. Aunque existen diferencias, todos los sistemas clasifican en función del grado tumoral (índice mitótico, índice Ki67) y la diferenciación, en dos grandes categorías: bien diferenciado (indolente) y pobremente diferenciado (agresivo).

Cuando un TNE que se presenta como un PO se diagnostica histológicamente, la mayoría corresponden a tumores bien diferenciados. Sin embargo, cuando el diagnóstico definitivo se arriba por IHQ se caracterizan por ser tumores poco diferenciados. Esta distinción es de suma importancia ya que no tienen la misma evolución y su tratamiento es diferente (Catena L, et al.Tumori. 2011;97(5):564).

Los TNE bien diferenciados se subdividen según la OMS en bajo grado (grado 1) y grado intermedio (grado 2), de acuerdo a la tasa de proliferación. Las consideraciones de manejo son similares a la de los tumores neuroendocrinos de origen conocido (Klimstra DS, et al. Páncreas. 2010;39(6):707).

Diferenciación	Grado	Índice Mitótico	Ki 67	Denominación tradicional
Bien diferenciado	Bajo grado G1	<2/ campo	< 3%/ campo	Carcinoide o TNE G1
Moderadamente diferenciado	Grado intermedio G2	2–20 campo	3–20 %	Carcinoide atípico, o TNE G2
Pobremente diferenciado	Alto grado G3	> 20 campo	> 20%	Carcinoma de células pequeñas o de células grandes.

La tinción inmunohistoquímica característica de los TNE bien diferenciados es positiva para cromogranina y/o sinaptofisina. Puede ser de utilidad además para localizar el sitio primario del TNE. El factor de transcripción tiroideo – 1 (TTF– 1) se expresa en la mayoría de los carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados y diferenciados de origen pulmonar, mientras que CDX2 puede expresarse en TNE bien diferenciados de origen intestinal (Oien KA, Semin Oncol. 2009 Feb; 36(1):8–37).

Microscopía electrónica: La identificación de gránulos neurosecretores es el hallazgo típico de los TNE bien diferenciados.

Paraclínica de Diagnóstico.

- La tomografía (tórax, abdomen y pelvis) puede ser de utilidad para identificar un primario en el tracto gastrointestinal o páncreas. La presencia de masas mesentéricas es generalmente indicativa de un tumor localizado en el intestino delgado.
- *68Ga-DOTATATE o 68Ga-DOTATATOC PET/CT*: Ambos análogos de la somatostatina (utilizados dada la elevada frecuencia con la cual los TNE sobreexpresan receptores de somatostatina) tienen similar eficacia y sensibilidad en identificar la localización del tumor primitivo (Poeppel TDJ NuclMed. 2011 Dec; 52(12):1864–70) y son relativamente superiores respecto al octreoscan (59% vs 39%) en este aspecto. (VikasPrasad, et al. Eur J NuclMed Mol Imaging (2010) 37:67–77)
- Octreoscan: La gammagrafía de receptores de somatostatina es de utilidad en TNE bien diferenciados, sin embargo es relativamente poco sensible y no se recomienda en tumores pobremente diferenciados ya que la expresión de receptores de somatostatina en éstos es baja. Puede ser utilizada en caso de no tener acceso a *68Ga-DOTATATE o 68Ga-DOTATATOC PET/CT* (ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms. of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary).
- Para los pacientes que tienen síntomas sugestivos de síndrome carcinoide , los niveles urinarios elevados de ácido 5 – hidroxindolacético (5 –HIAA) son altamente específicos de tumores carcinoides productores de serotonina
- Endoscopía digestiva: De no observarse un tumor primitivo con las técnicas de imagen, deben realizarse fibrogastroscopía y fibrocolonoscopia

- 18-FDG PET-CT es una técnica de imagen sensible debido a la elevada tasa metabólica de los carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados (Hicks RJ. CancerImaging. 2010;10 Spec no A:S83).
- RNM cerebral es recomendada en pacientes con TNE pobremente diferenciados debido al alto riesgo de metástasis en el SNC (The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas).

Tratamiento

Los TNE bien diferenciados de primitivo oculto son por lo general de origen gastrointestinal (carcinoides) y por tanto deben ser tratados de forma similar.

Dependiendo de la situación clínica, el tratamiento puede incluir:

- Terapia local (la resección de metástasis aisladas , la embolización arterial hepática)
- Terapia sistémica: Análogos de somatostatina (octreotide), IFN, PQT (The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas).

La mayoría de los pacientes con TNE metastásicos que presentan una masa mesentérica, pueden ser considerados como portadores de un tumor primario intestinal y debe ser tratado de acuerdo con las directrices para los tumores carcinoides metastásicos.

Los TNE pobremente diferenciados presentan buena respuesta al tratamiento sistémico en base a cisplatino – etopósido. Se han publicado tasas de respuesta desde un 41,5% con una mediana de sobrevida de 15 meses (Mitry E , et al. Br J Cancer. 1999;81(8):1351), hasta de un 70% (Spigel DR, et al, SeminOncol. 2009;36(1):52)) con igual mediana de sobrevida.

EL uso de una combinación de tres fármacos (paclitaxel, carboplatino y etopósido) evidenció una tasa de respuesta similar pero mayor toxicidad (John D. Hainsworth, et al. J ClinOncol. 2006;24(22):3548).

INTRODUCCION

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) forma parte del género Lentivirus los cuales constituyen un grupo dentro de la familia Retroviridae, cuya característica biológica es la utilización de la enzima Transcriptasa Inversa para la síntesis de ADN a partir de ARN monocatenario.

El VIH infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente inmunodeficiencia.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un término que se aplica a los estadios más avanzados de la infección por VIH y se define por el recuento de linfocitos CD4 y/o la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el VIH, los cuales se analizaran en esta sección.

En Uruguay, la prevalencia en la población general es menor al 1% y es mayor a 5% en las poblaciones más expuestas (trans, profesionales del sexo, usuarios de drogas intra-venosas, hombres que tienen sexo con hombres y personas privadas de libertad).

La tasa de notificación de casos VIH sigue un lento y sostenido crecimiento, alcanzando en el año 2010 la cifra de 25,56 por 100.000 habitantes.

La mortalidad por SIDA tuvo un aumento sostenido hasta el año 2005, permaneciendo desde entonces prácticamente constante, correspondiéndose con una tasa de mortalidad específica por SIDA de 5 por 100.000 habitantes.

LINFOCITOS CD4 Y CARGA VIRAL

El VIH, infecta principalmente a los linfocitos CD4+, los cuales son destruidos en la última etapa de la replicación viral, lo que determina la inmunosupresión. El recuento normal de linfocitos CD4 de una persona no infectada por VIH ronda entre 450 y 1.600/mm³.

No está descrito en la literatura un nivel mínimo de CD4+ que brinde seguridad para el uso de quimioterapia, aunque dada la toxicidad de los tratamientos oncoespecíficos si el número de CD4 es inferior a 200/mm³, se debe ser cauteloso dada la fragilidad de la reserva medular del paciente.

La carga viral es la cuantificación de VIH en sangre mediante PCR; es un marcador de actividad del virus en el organismo.

Se correlaciona directamente con el pronóstico, el riesgo de transmisión del HIV y los niveles de CD4.

La carga viral se ve mínimamente afectada por la administración de QT, así como tampoco se ha evidenciado una aceleración de la aparición de resistencia viral a los fármacos de la terapia anti retroviral (TARV) debido a la misma.

TERAPIA ANTI RETROVIRAL (TARV)

Se refiere a la terapia farmacológica utilizada para detener la replicación viral. Sus objetivos son disminuir la carga viral a niveles indetectables, aumentar el recuento CD4 y de esta manera reestablecer el sistema inmune, prolongar la sobrevida, evitar enfermedades oportunistas y otras morbilidades asociadas al VIH, así como prevenir la transmisión del virus de manera vertical.

Se pueden dividir, según tipo de fármacos y esquemas empleados en: era pre tratamiento anti retroviral de gran actividad (TARGA; o HAART por sus siglas en inglés “highly active anti retroviral therapy”) (1986–1996), TARGA temprana (1997–2001), TARGA tardía (2002 a la fecha), con diferencias documentadas de eficacia en el tratamiento.

La TARGA emplea 3 o más fármacos en sus esquemas los cuales actúan en diferentes etapas de la replicación viral.

Grupos de fármacos en TARV:

- 1) Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa:
 - Zidovudina
 - Lamivudina
 - Abacavir
 - Tenofovir

- 2) Inhibidores NO nucleosidicos de la transcriptasa inversa:
 - Etravirine
 - Efavirenz
 - Neviparina

- 3) Inhibidores de la proteasa:
 - Darunavir
 - Saquinavir
 - Lopinavir/Ritonavir
 - Atazanavir
 - Fosamprenavir
 - Ritonavir

- 4) Nuevos fármacos:
- Inhibidores de co-receptores CC5: Maviroc.
 - Inhibidores de la integrasa: Raltegravir.
 - Inhibidores de la fusión: Enfuvirtide.

¿Cuándo iniciar la TARV?

El inicio de la TARV depende, además del recuento de CD4 y la presencia de síntomas, de otras comorbilidades o procesos fisiológicos, como co-infección con otros virus (VHB) o el embarazo.

INICIAR TARV EN:
• Sintomático B o evento definitorio de SIDA • Embarazo • $CD4 < / = 350/mm^3$ • Nefropatía asociada al VIH • Coinfección con VHB cuando es necesario tratar el VHB
CONSIDERAR INICIO EN:
• $CD4$ entre $350/mm^3$ y $500/mm^3$ Considerar la presencia de uno o más de los siguientes factores para la indicación: • Edad > 50 años • Descenso de $CD4 \geq 100/mm^3$ en un año • $CV > 100.000$ copias/mm^3 • Comorbilidad asociada que empeore el pronóstico (hepática, renal, CV, neoplasia no SIDA) • Pareja serodiscordante • Con infección con VHC
DIFERIR INICO EN:
• $CD4 > 500/mm^3$

TUMORES Y VIH

Los datos epidemiológicos disponibles, concluyen que los pacientes infectados con VIH son más propensos al desarrollo de neoplasias malignas. Entre un 25–40% de los pacientes infectados padecerá enfermedad oncológica a lo largo de su vida.

Habitualmente, los tumores se presentan a edades más tempranas, con histologías atípicas (alto grado tumoral), un comportamiento biológico más agresivo así como en estadios más avanzados al debut, lo que redundará en una rápida progresión de la enfermedad, menor respuesta a los tratamientos.

La introducción de la TARV ha disminuido sustancialmente la morbi-mortalidad asociada al VIH y esta se ha convertido en una enfermedad crónica. La mortalidad por neoplasias malignas en pacientes VIH positivos ha cambiado drásticamente desde la introducción de la TARV. Previo a la misma el cáncer era responsable de tan solo el 10% de las muertes en pacientes infectados por VIH, y luego de la introducción de la misma ascendió a un 28%. Este cambio en el patrón epidemiológico se debe en gran parte a la mayor expectativa de vida de los pacientes adecuadamente tratados y a que previo a la TARV, las complicaciones infecciosas en los pacientes inmunodeprimidos era el obstáculo a sortear.

Dentro de las neoplasias asociadas al VIH tenemos aquellas que definen o son marcadoras de etapa SIDA, como:

- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma No Hodgkin
- Cáncer de cuello uterino

Y otros, que si bien están asociados a la infección por VIH, su presencia no define la etapa SIDA. Ejemplos: linfoma de Hodgkin, leucemia mieloide aguda, melanoma, los carcinomas baso celulares y escamo celulares, ano, vulva, colo-recto, hepatocarcinoma, pulmón y los tumores de cabeza y cuello.

Desde el inicio de la TARV se ha observado un descenso en la incidencia de los tumores marcadores etapa SIDA y un aumento de los tumores asociados pero no marcadores.

Este acontecimiento epidemiológico fue descrito por un estudio de cohorte llevado a cabo por el grupo “The Swiss HIV Cohort Study” (SHCS). El SHCS es una gran cohorte prospectiva de pacientes suizos portadores de VIH, que ha estado en marcha por más de 20 años. Este grupo ha publicado varios reportes de dicha cohorte, entre ellos uno publicado en el año 2010, que describe el cambio en los patrones de incidencia del cáncer en la era pre TARGA (1985–1996), TARGA precoz (1997–2001) y TARGA tardía (2002–2006)

Luego de analizar un total de 9429 pacientes, que brindaron un total de 20615, 17690 y 15410 persona-año para la era pre TARGA, TARGA precoz y tardía respectivamente, los autores hallaron que la incidencia para todos los cánceres disminuyó en un 81% en el periodo tardío de la TARGA comparado con la era pre TARGA. El SK y LNH disminuyeron su incidencia drásticamente, mientras

que los tumores no marcadores de etapa SIDA no aumentaron su incidencia en forma estadísticamente significativa en los períodos post TARGA. Si bien éstos fueron más frecuentes que los tumores marcadores. Existen reportes que sí evidencian un aumento de la incidencia de los tumores no marcadores (sobre todo ano, hígado, pulmón y LH); una hipótesis a este aumento es que el mismo se deba a la propia TARGA (Franceschi S, et al. *Br J Cancer*. 2010 Jul 27; 103(3):416–22).

TUMORES MARCADORES DE ETAPA SIDA SARCOMA DE KAPOSÍ

El SK es un tumor vascular de bajo grado asociado con el Herpes Virus Humano Tipo

8 (HHV-8). Se caracteriza por lesiones angiogénicas inflamatorias que surgen en múltiples sitios. Ocurre principalmente en la piel pero puede involucrar cualquier órgano excepto el encéfalo. La presencia del SK define la etapa SIDA.

Existen 4 tipos:

- Sarcoma Kaposi clásico
- Sarcoma Kaposi endémico
- Sarcoma Kaposi epidémico o asociado a HIV
- Sarcoma Kaposi asociado a trasplante

Es 20.000 veces más frecuente en personas con HIV/SIDA y 300 veces más común en pacientes con SIDA que en portadores de otras inmunodeficiencias.

Es 15 veces más frecuente en hombres (todos los tipos de SK), así como en hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

Desde la introducción de la TARV la incidencia de SK ha descendido en pacientes HIV, según la cohorte portadora de SK del estudio SWISS la incidencia decayó de un 33 a 1,4 c/1000 personas-año (Franceschi S, et al. *Br J Cancer*. 2008; 99(5):800)

Puede tener un curso clínico variable que va desde una enfermedad mínima que se encuentra como un hallazgo incidental hasta una neoplasia rápidamente progresiva que puede resultar en un importante morbi-mortalidad, dependiendo de los sitios involucrados.

CLÍNICA

La piel es el sitio más frecuente de presentación inicial, se caracteriza por un linfedema, edema, ulceración e infección de la misma.

Lesiones en cavidad oral (paladar duro y blando) se ve en 30% de los casos así como también encías, lengua, faringe, piso de boca, amígdalas. Las lesiones nodulares se pueden ulcerar y sangrar o interferir con el habla y la deglución, o incluso ocluir la vía aérea

Las lesiones gastrointestinales son un sitio frecuente de presentación, representando un 40% al momento del diagnóstico y hasta un 80% en series autópsicas. Usualmente son asintomáticas pero pueden dar oclusión y sangrados. Pueden estar, si bien es raro, en ausencia de lesiones cutáneas.

El SK pulmonar suele aparecer en la evolución y es raro en ausencia de compromiso cutáneo.

DIAGNOSTICO

- Historia clínica y examen físico completo.
 - Biopsia de piel: confirma el diagnóstico.
 - La evaluación del compromiso visceral estará guiada por la sintomatología (no hay consenso)
- PSI
 - FGC
 - FCC
 - RX TX (Engrosamiento peribronquial, nódulos Parenquimatosos, líneas septales)
 - FBC
 - TAC TAP generalmente no es necesaria
 - La FBC debe ser guardada para pacientes con RX anormal y que no se explique por otra causa.

ESTADIFICACION Y PRONÓSTICO

Clasificación por estadios, para el SK del AIDS Clinical Trials Groups

ESTADIO	RIESGO BUENO (0)	RIESGO POBRE (1)
Tumor (T)	Confinado a la piel y/o ganglios linfáticos y/o lesiones orales no nodulares confinadas al paladar	Edema o ulceración asociados al tumor SK oral extenso SK gastrointestinal SK visceral

Sistema Inmune	CD4 $\geq$ 150 mcL	CD4 < 150 mcL
Enfermedad sistémica	Sin historia de enfermedad oportunistica o micosis candidiásica	Historia de enfermedad oportunistica o micosis candidiásica o síntomas B
	Ausencia de síntomas B	PS < 70% historia de otras enfermedades asociadas al VIH (linfoma, enf neurológica)
	PS > 70% (karnofsky)	

Se clasifican como:

- Riesgo bueno: T0,S0; T1,S0; T0, S1
- Riesgo pobre: T1,S1

Este sistema de estadificación fue validado por un estudio publicado en 2003, cuyos objetivos eran evaluar nuevos factores pronósticos en pacientes VIH con SK y validar el sistema de la ACTG (AIDS Clinical Trial Group) en la era de la TARV. El análisis incluyó a 211 pacientes, HIV positivos, que hubieran recibido TARV antes o después del diagnóstico de SK. Los autores concluyeron que el nivel de CD4 no altera el pronóstico de SK y se identificaron dos categorías de riesgo: riesgo bueno, asociado a una mayor supervivencia y riesgo pobre con una supervivencia menor (*Nasti G, J Clin Oncol. 2003 Aug 1; 21(15):2876-82*)

TRATAMIENTO

El SK es una enfermedad incurable. Los objetivos del tratamiento son:

- Paliación de síntomas.
- Control de la enfermedad.
- Aliviar estrés psicológico generado por una enfermedad estigmatizante.

Las alternativas disponibles de tratamiento son:

- La TARV propiamente dicha.

- Tratamiento local.
- Tratamiento sistémico.

TERAPIA ANTIRETROVIRAL (TARV)

La TARV es fundamental para el SK asociado al SIDA. Es la primera maniobra terapéutica. Una TARV eficaz controla la viremia del VIH y por lo general conduce a la reconstitución inmune. En pacientes con enfermedad temprana (T0) que no han recibido TARV previamente, hasta el 80% tendrán regresión de la enfermedad solo con su implementación, con un tiempo medio de respuesta que va desde 3–9 meses.

Los pacientes con SK avanzado (T 1) por lo general no tienen respuestas adecuadas solo con el uso de la TARV.

Algunos pacientes con SK tienen una progresión repentina o dramática del SK en los primeros 3 meses del inicio del TARV, a este fenómeno se lo denomina “Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SRIS)”. En estos pacientes debe ser considerado la adición de otras terapias además de la TARV así como también a pacientes que tienen una elevada morbilidad asociada con el KS o están psicológicamente angustiados por las lesiones visibles.

TRATAMIENTO LOCAL

Las terapias locales pueden usarse para el manejo de síntomas, de lesiones bulky o por cosmética y en la enfermedad mucocutánea limitada. No previenen el desarrollo de nuevas lesiones en áreas no tratadas. Las opciones disponibles son:

- Crioterapia
- Terapia fotodinámica
- Inyecciones intralesionales, ya sea de vinblastina (respuestas de hasta un 70% por lo general no completas) o de IFN alfa.
- Radioterapia: Se reserva para la enfermedad que es localizada pero demasiado extensa para ser tratada de forma intralesional. RC de 80% según algunas series
- Aplicación tópica de varios fármacos como el 0.1% 9-cis-retinoic acid (alitretinoin), se observan respuestas más rápidas, más largas y un mayor tiempo sin recaída
- La cirugía tiene un papel limitado (solo cuando se requiere biopsia).

TRATAMIENTO SISTEMICO: QUIMIOTERAPIA

Sus indicaciones son:

- Compromiso cutáneo extenso (+ 25 lesiones o la aparición de 10 lesiones nuevas en 1 mes)
- KS con peligro de vida.
- Enfermedad visceral sintomática.
- Compromiso pulmonar.
- SIRS
- Lesiones ulceradas
- Edema extensivo o dolor relacionado con el tumor.
- Aislamiento social debido a KS

La adriamicina liposomal pegilada es generalmente la opción de primera línea. La misma ha sido evaluada en varios ensayos de los cuales se destaca el publicado en 1998 por *Northfelt Dw, et al*; 258 pacientes fueron randomizados a recibir adriamicina liposomal pegilada 20mg/m² cada 3 semanas (n=133) vs la combinación estándar hasta el momento, adriamicina, bleomicina y vincristina ABV (n=125). La tasa de respuesta fue significativamente mayor para el grupo de la adriamicina (46 vs 25%) con un mejor perfil de toxicidad (Northfelt DW, et al. J Clin Oncol. 1998; 16(7):2445).

Si bien el paclitaxel tiene un peor perfil de toxicidad respecto a la adriamicina liposomal, es el citostático de elección en segunda línea y puede ser una alternativa en primera línea. Un estudio fase II publicado en 1999 por *Parkash.S, et al* evaluó la eficacia del paclitaxel en 56 pacientes, de los cuales 71% habían recibido QT previa, el régimen elegido fue paclitaxel 100 mg/m² cada 2 semanas. La tasa de respuesta fue del 59% con una mediana de duración de la respuesta de 6,1 meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos que habían recibido QT previa en base a adriamicina liposomal y cualquier otra QT. La SV mediana fue de 15,4 meses (Gill PS, et al. J Clin Oncol. 1999 Jun; 17(6):1876–83).

Otro estudio randomizado, que buscaba evaluar la eficacia del paclitaxel 100 mg/m² cada 2 semanas vs adriamicina liposomal 20mg/m² cada 3 semanas, no encontró diferencias entre tasas de respuestas, SVLP o SVG pero el mismo cerró precozmente por bajo reclutamiento (Cianfroca M, et al. Cancer. 2010; 116(16):3969)

Se encuentran en fase experimental el estudio de: Imatinib, inhibidores de la mTOR y el bevacizumab.

Respecto a la duración del tratamiento no existe consenso, se plantea:

- Hasta meseta de respuesta razonable o la remisión completa
- Espaciar el tiempo entre las dosis para mantener la respuesta
- El número de ciclos de quimioterapia depende del régimen usado
- El mismo agente puede ser usado nuevamente
- Los pacientes con reconstitución inmune tratados con TARV, tienen más probabilidades de obtener una respuesta inicial a la quimioterapia.

LINFOMA NO HODGKIN (LNH)

Representan el 10% de las neoplasias malignas en el paciente con VIH.

Su incidencia disminuyó con el inicio de la era de la TARV (13,8 vs 1,8 c/100.000 personas-año) y se ha mantenido estable desde entonces.

El riesgo para su desarrollo esta incrementado respecto a la población no inmunocomprometida, sobre todo en la era pre TARV. Este riesgo aumenta con el nivel de inmunosupresión.

Subtipos de LNH

- LNH sistémicos : gran mayoría
- Linfoma de Burkitt (25%)
- Linfoma difuso grandes células B (LDGCB 75%)
- Linfoma plasmoblástico (< 5%)
- Linfoma de células T (1–3%)
- Linfoma de células B indolente (< 10%)
- Linfoma primario del SNC : 15%
- Linfoma primario de la pleura : 1%

Son factores de riesgo para su desarrollo:

- La infección por VIH en estadios avanzados
- Un recuento CD4 < 100 cel/mm³ (una excepción a esto ocurre en el Linfoma de Burkitt, cuyo riesgo para su desarrollo es independiente del recuento de CD4)
- Historia de un bajo nadir de recuento de CD4
- No haber recibido o iniciado TARV

- Co-infección con virus de Epstein–Barr
- Una elevada carga viral: el riesgo aumenta significativamente con niveles de ARN plasmático > 100.00 copias VIH

Suele presentarse en pacientes con un diagnóstico previo de estadio SIDA. El LNH es marcador de estadio SIDA en solo un 5% de los casos.

DIAGNÓSTICO

Suelen presentarse más frecuentemente como enfermedad extranodal, siendo los sitios de mayor frecuencia: GI (Estómago, duodeno y región perianal), médula ósea, hígado, pulmón, SNC. Localizaciones inusuales (pleura, recto, partes blandas, orofaringe)

Al debut entre un 5–20% tienen compromiso SNC. En aquellos que se sospeche compromiso SNC o medular se deberá realizar una punción lumbar a fin de estudiar el LCR; y la misma es mandatoria siempre que sea un L. de Burkitt.

Los estudios a solicitar serán guiados por la clínica que presente el paciente.

- TAC TAP y eventualmente cuello
- FGC y FCC
- Biopsia del tejido involucrado y de no ser accesible el mismo se realizará biopsia de M.O
- Punción Lumbar, según el caso.

TRATAMIENTO

El mismo es complejo y debe abordarse en forma interdisciplinaria en conjunto con hematólogos e infectólogos.

La introducción de la TARV (al reconstituir el sistema inmune) aumentó la tolerancia a la poliquimioterapia en estos pacientes haciéndolos candidatos a los regímenes estándar.

El régimen de PQT será guiado por el subtipo de LNH al igual que en la población general y se realizan algunas modificaciones según el recuento de CD4, CHOP +/- Rituximab

La PQT siempre se realizara con profilaxis para *Pneumocistis jiroveci*, con cobertura antibiótica para microorganismos entéricos, antivirales para virus herpes zoster y virus herpes simple; así como con antimicóticos para prevenir la candidiasis.

LINFOMA PRIMARIO DE LA PLEURA:

Es de los linfomas menos frecuentes. Su etiopatogenia está vinculada al HHV-8. Su diagnóstico es a través de células malignas en líquido pleural que presentan HHV-8 en su núcleo.

El pronóstico es pobre ya que la información para guiar el tratamiento es limitada, se propone ensayo clínico o TARV + CHOP +- Rituximab.

LINFOMAS DEL SNC

Representan menos del 15% de los LNH en pacientes VIH+.

Se encuentran estrechamente relacionados con la infección por VEB y la inmunosupresión.

Suelen presentarse en pacientes VIH 1 – SIDA avanzado, resistentes a TARV actuales.

Las opciones de tratamiento incluyen: entrada a ensayo clínico, metrotexate a altas dosis + corticoides + TARV, RT.

CANCER DE CUELLO UTERINO

La incidencia de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) es 4 a 5 veces más elevada en pacientes infectadas por VIH respecto a la población VIH negativo y el riesgo de carcinoma invasor de cuello es 5-8 veces mayor.

La inmunosupresión es un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia intraepitelial, aquellas mujeres con recuento CD4 bajo (200 vs 500 cel/mm³) tienen mayor prevalencia de infección por HPV y con serotipos más agresivos, mayor riesgo de persistencia de infección cervical y mayor riesgo de recurrencia.

El abordaje de las CIN es similar al de mujeres VIH -:

- Lesión que persiste luego de 1 – 2 años o progresa debe ser tratada
- Lesiones CIN II – III (H-SIL) deben ser resecadas

La recurrencia se correlaciona inversamente con el recuento de CD4 y sus tasas varían entre un 56 y 87% según los distintos reportes, siendo un recuento de CD4 bajo un factor de riesgo. Por este motivo se recomienda el uso de 5-fluoracilo tópico como tratamiento “adyuvante” luego de ablación/escisión de lesiones H SIL (reduce significativamente la tasa de recurrencia 28 vs 47%) así como su uso profiláctico en pacientes inmunosuprimidas portadoras de CIN.

El uso de TARV se asocia con mayores tasas de regresión y menores tasas de recurrencias. Previo a su uso las lesiones no presentaban regresión espontánea pero posterior a su introducción se observó una tasa de regresión espontánea de 12,5% / año.

No hay acuerdo respecto al seguimiento de las CIN en pacientes VIH positivas, pero dada la alta prevalencia en esta población se sugiere screening anual: examen de ano, vulva, vagina, PAP y colposcopia y un seguimiento aún más estrecho en pacientes con recuento CD4 < 500 cel/mm³. Luego del diagnóstico de infección por VIH se realiza screening semestral, el primer año y luego en

forma anual, en búsqueda de lesiones preinvasoras.

Respecto al carcinoma invasor de cuello uterino, el mismo cursa con una historia natural más acelerada, el intervalo entre ca. in situ y ca. Invasor es considerablemente menor respecto a mujeres VIH -.

Tiende a presentarse a edades más tempranas, con estadios más avanzados al diagnóstico y un mayor compromiso del estado general.

En un porcentaje elevados de mujeres suele ser el marcador inicial de estadio SIDA y las pacientes suelen ser menos inmunosuprimidas, que pacientes VIH + con otras patologías marcadoras de etapa SIDA

Al contrario de lo observado con las neoplasias intraepiteliales, la incidencia del carcinoma invasor no varió con la introducción de TARV y esto se debe a dos causas: primero que la inmunosupresión juega un rol en etapa temprana (lesiones preinvasoras) de la carcinogénesis del HPV, no así una vez que la enfermedad ya está instalada y segundo la elevada prevalencia del ca. cuello invasor en la población general, con lo cual es difícil lograr un impacto cuando la población VIH positiva corresponde a un porcentaje muy bajo.

La diseminación se realizada por continuidad a cuerpo uterino, parametrios y vagina pero suelen presentarse sitios metastásicos atípicos.

Respecto al tratamiento el mismo es similar al de pacientes VIH negativas, pero con un peor pronóstico. No debemos ser menos agresivos con el tratamiento por miedo a comorbilidades ya que las pacientes tienden a morir por su Ca. Cuello y no a consecuencia de otras patologías asociadas al SIDA.

El testeo VIH debería ser recomendado en:

- Pacientes jóvenes en áreas de alta prevalencia de VIH
- Mujeres con diagnóstico de ca. invasor < 50 años y sobre todo en aquellas <

30 años

- Mujeres con ca. invasor con sitios poco frecuentes de metástasis

Respecto a la inmunización con vacunas contra HPV no existe evidencia sobre el uso de las mismas en pacientes VIH positivas. El CDC sin embargo recomienda su implementación en mujeres VIH + < 26 años, al igual que en población general (sin importar la presencia de PAP alterado o verrugas genitales).

TUMORES NO MARCADORES DE ETAPA SIDA INTRODUCCIÓN

Los tumores no marcadores de etapa SIDA han emergido como un nuevo problema sanitario, esto

debido a que el riesgo de contraer cáncer es mayor en HIV positivos que en la población general, la etiología es multifactorial, donde la más alta prevalencia de factores de riesgo (tabaquismo, ingesta de alcohol, coinfección con virus oncogénicos) tiene un papel fundamental (*Malignancies in HIV/AIDS* 2014; 28:453-465)

Se han visto dos factores de riesgo independientes para el desarrollo de estas neoplasias: el nadir de linfocitos CD4 < 200/L (HR 1,67; 95%, 1.10 a 2.54) y el uso de TARV con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (HR 1.45; 95% CI, 1.01 a 2.08) (*AIDS* 2006; 20:1645-1654) (*British Journal of Cancer* (2010) 103, 416 - 422).

CÁNCER DE PULMÓN

Es el tumor no marcador más frecuente en pacientes infectados con VIH. El aumento en la incidencia se ha observado para todas las histologías. El riesgo de contraer CBP no ha cambiado desde la introducción de TARV (*British Journal of Cancer* (2010) 103, 416 - 422)

RR pre-HAART = 2.5 (95% CI 1.9-3.3); RR HAART precoz = 3.3 (95% CI 2.9- .8) RR

HAART tardía = 2.6 (95% CI .1-3. 1). El aumento en la incidencia en pacientes infectados está asociado a una mayor prevalencia de hábito tabáquico en pacientes infectados VIH, en éstos el rango de consumo es de 35 a 70%, comparado con el 20% de la población general. (*Nicotine Tobacco* 2005; 7: 511 - 522). Una vez diagnosticada la enfermedad tanto las tasas de supervivencia como las pautas de tratamiento son similares a la de la población general.

HEPATOCARCINOMA

Este tumor es 6 veces más frecuente en pacientes infectados con VIH respecto a la población general. Su presentación se da a edades más tempranas y su comportamiento biológico es más agresivo; las medianas de SV son más cortas aun con diagnósticos en etapas precoces. El aumento en su incidencia se da por una serie de factores como: frecuente coinfección con otros conocidos virus oncogénicos (VHC, VHB), por las propiedades oncogénicas del propio VIH (Gen HIV Tat) y la hepatotoxicidad de la propia TARV (*Am J Pathol* 2000; 157: 1081-1089.)

En cuanto al tratamiento, este no difiere con el de la población no VIH. La prevención es muy importante, tomando como prevención primaria el evitar el consumo de alcohol, promover la vacunación contra VHB y educación sexual (Tumor 2008; 94: 589-591)

CÁNCER COLORECTAL

El cáncer colorrectal en pacientes con VIH se desarrolla a edades más tempranas y se presenta en estadios más avanzados que en la población general. Los pacientes bajo TARV poseen menor tasa de incidencia que los no tratados (Clin Colorectal Cancer 2009; 8: 215-219).

El screening podría ser una estrategia apropiada para combatir su incidencia, aunque aún no está dilucidado a qué edad empezar, ni con qué método o frecuencia habrá que hacerlo. Bini y colaboradores publicaron los resultados de un estudio caso control en el cual se utilizaba FCC de screening para evaluar la incidencia del CCR en

136 pacientes VIH + asintomáticos y controles no infectados; hallaron una mayor prevalencia de lesiones neoplásicas en pacientes VIH + respecto a los controles (OR 3 (95% CI 1.83–9.93) (Screening colonoscopy for the detection of neoplastic lesions in asymptomatic HIV-infected subjects. Gut 2009; 58: 1129–1134)

LINFOMA DE HODGKIN

El LH es uno de los cánceres no marcadores más frecuentes. Es 15 veces más frecuente que en la población general y ha experimentado un marcado ascenso de incidencia en la era TARV, esto debido al empleo de agentes inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. (Curr Hematol Malig Rep 2012; 7: 228–234.) El riesgo para su desarrollo parece aumentar con un recuento de CD4 entre 225–249 cel/mm³. Esto es debido a que en períodos de intensa inmunosupresión, podría estar alterado el microambiente celular, impidiendo la transformación del linfocito B, una vez restituido el sistema inmune a través de TARV, se favorece el desarrollo de la célula Reed–Stenberg, y se estimulan nuevos linfocitos B, blanco del VEB. (Eur J Cancer 2001; 37: 1306–1315).

La histología más frecuente es celularidad mixta (peor pronóstico) vs esclerosis nodular. Suelen presentar con mayor frecuencia enfermedad extranodal (médula ósea, hígado, bazo) y la supervivencia es mayor en pacientes que responden a la TARV, menores de 45 años y en pacientes que tienen una remisión completa con QT. La asociación de TARV + QT ha aumentado la SV, reduciendo la aparición de enfermedades oportunistas y recidivas.

CÁNCER ANAL

El cáncer anal es aproximadamente 30 veces más frecuente respecto a la población general. En el 80% de los casos está relacionado al HPV, sobre todo al serotipo 16; proviene de lesiones precursoras (lesión intraepitelial anal de alto grado) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 491–499.)

Es más frecuente en hombres que tienen sexo con hombres, en pacientes con bajos niveles de CD4 que se asocian a mayor frecuencia de lesiones precursoras. En cuanto a la prevención, se debe realizar la anoscopía y promover la vacuna anti HPV.

PACIENTE VIH + CON ENFERMEDAD ONCOLÓGICA

Dada la interacción con los diferentes tratamientos es importante la conformación de un equipo multidisciplinario.

A la fecha no contamos con estudios clínicos prospectivos que evalúen la eficacia y toxicidad de la

QT y/o de la combinación de QT– RT en pacientes VIH positivos.

La mayoría de pacientes VIH + han sido históricamente excluidos de los ensayos clínicos.

Tampoco existen guías que evalúen la combinación de QT con TARGA, por lo que la evidencia proviene de estudios de casos–controles y de reporte de casos.

La TARGA puede aumentar o disminuir el clearance de drogas oncoespecíficas por lo que se debe evitar combinaciones terapéuticas con mayor riesgo de toxicidad e interacción.

Si el VIH está bien controlado se recomienda administrar QT equivalente al paciente no VIH, teniendo en cuenta su estado biológico y PS.

La TARGA deberá administrarse de forma continua para prevenir infecciones oportunistas y de cepas de VIH resistentes.

Se debe monitorizar los niveles de CD4 durante la QT.

PREVENCIÓN Y PROFILAXIS

Se debe estimular la cesación de tabaquismo, vacunas contra VPH y VHB así como el tratamiento de hepatitis por VHB y C.

Algunos expertos recomiendan profilaxis para *Pneumocistis jiroveci* independientemente del valor de CD4 al momento de iniciar la QT, otros con < 200 CD4.

El uso de otras drogas para la candidiasis y el virus herpes simple también puede estar justificado.

El uso de GCS –F y antibióticos son utilizados de rutina de acuerdo al riesgo de cada paciente en particular.

- Toxicidad hematológica
- Neutropenia febril
- Toxicidad cutánea
- Rash acneiforme
- Síndrome Mano-pie
- Toxicidad digestiva
- Náuseas y vómitos
- Diarrea

NEUTROPENIA FEBRIL

Introducción

La neutropenia febril se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 células/mm³, (o menor de 1000 cuando se espera que continúe el nadir a menos de 500 en la próximas 48 hs), acompañado de un registro aislado de temperatura mayor a 38,3° C o registros persistentes mayores a 38 °C por lo menos durante una hora.

El riesgo de infección clínicamente importante aumenta a medida que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 células / microlitro y es mayor en la neutropenia prolongada (> 7 días).

Los grados de toxicidad de acuerdo a la cifra de neutrófilos se definen de la siguiente forma según la clasificación CTCAE 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events):

Grado 1: por debajo del valor normal– 1500 Grado 2: 1500– 1000

Grado 3: 1000– 500

Grado 4: < 500

Diagnóstico

- Historia clínica exhaustiva.
- Investigar exposición inusual a gérmenes y factores de riesgo adicionales.
- Establecer el 1er día de fiebre y su relación con el 1er día de la quimioterapia.
- Consignar si recibió derivados sanguíneos o CSF en las 6 hs previas a la fiebre.

Otros factores que predisponen a la infección:

- Presencia de accesos venosos a permanencia (Port-a cath, etc).
- Lesiones mucocutáneas por los tratamientos o por invasión tumoral.
- Maniobras invasivas (punciones venosas o de médula ósea).
- Inmunodepresión debido a la enfermedad de base.
- Otros tratamientos que deprimen la función granulocitaria y macrofágica (corticoesteroides).
- Esplenectomía.
- Malnutrición.
- Adquisición de flora bacteriana intrahospitalaria durante la internación.

Evaluación paraclínica

Encuesta microbiológica

- Hemocultivos (si existe vía central, 2 muestras de ésta y 2 de la vía periférica)
- Orina con sedimento.
- Urocultivo.
- Exudados.
- Coprocultivo en presencia de diarrea.
- Par radiológico de tórax basal, en la evolución si existen síntomas o signos respiratorios.
- Fibrobroncoscopía con lavado bronquioloalveolar y biopsia, si no existe riesgo de sangrado y se sospecha infección aún no aislada.
- De utilidad cuando no se puede determinar foco infeccioso:
- Estudios imagenológicos: TAC, RMN, radioisótopos.
- Determinación por técnicas de PCR: agentes infectantes de lento crecimiento exigentes en los medios de cultivo y determinación de carga viral.
- Examen de líquido cefalorraquídeo. Sólo si se sospecha infección del SNC

Categorías de riesgo en neutropenia febril

El objetivo principal de la estratificación por riesgos, es facilitar la identificación prospectiva de pacientes de bajo riesgo de complicaciones médicas mayores, potencialmente elegibles para estrategias terapéuticas menos tóxicas y menos costosas. (Journal of Clinical Oncology, Vol 18, No

16 (August), 2000: pp 3038–3051).

Estas complicaciones mencionadas, incluyen cualquier evento médico que requiera diagnóstico o tratamiento urgente entre las cuales se destacan: hipotensión, fallo respiratorio, alteraciones del estado mental, insuficiencia cardiaca congestiva, sangrados severos o criterio de ingreso a CTI (J Clin Oncol 29:3977–3983. © 2011 by American Society of Clinical Oncology).

Modelo Talcott

Este modelo fue validado en 1992, tiene una sensibilidad de 30 %, valor predictivo positivo (VPP) de 93 % y un error de categorización de 59 %.

Modelo MASCC

En el año 2000, Klastersky y cols publicaron el modelo de predicción de riesgo de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), basado en un estudio multinacional, multicéntrico, que analizó 1139 pacientes con fiebre y episodios de neutropenia. La muestra del estudio se dividió en un grupo con el objetivo de construir un modelo de predicción y otro para su validación. El modelo MASCC presentó mayor sensibilidad 71%, menor error de categorización 30% y similar VPP 91%, con menor especificidad. Este modelo está asociado a una puntuación en la cual el valor máximo es 26. Una puntuación mayor o igual a 21 identifica al grupo de bajo riesgo de complicaciones médicas graves. Esta puntuación se toma como umbral ya que se asocia con un alto VPP de 94 %. La frecuencia de complicaciones médicas severas en este grupo se estima en un 6% aproximadamente, mientras que la mortalidad es del 1%.

INDICE MASCC: THE MULTINATIONAL ASSOCIATION FOR SUPPORTIVE CARE IN CANCER RISK – INDEX SCORE

CARACTERÍSTICAS	PUNTAJE
NF sin síntomas o con síntomas leves	5
NF con síntomas moderados	3
Sin hipotensión (PAS > 90 mmhg)	5
Sin enfermedad obstructiva crónica	4
Tumor sólido o neoplasia maligna hematológica sin infección micótica previa	4
Sin deshidratación que requiera fluidos parenterales	3
PS	3
Edad < 60 años	2

≥ 21 → BAJO RIESGO < 21 → ALTO RIESGO

Se define entonces a los pacientes de bajo riesgo de complicaciones médicas como aquellos pertenecientes al grupo 4 de TALCOTT o índice MASCC ≥ 21 .

Dentro de los pacientes de bajo riesgo; podemos subclasificar a un grupo de pacientes pasibles de tratamiento ambulatorio los cuales a su vez no deben tener otros factores de riesgo detallados en la siguiente tabla (© 2012 by American Society of Clinical Oncology).

**CRITERIOS CLÍNICOS ADICIONALES QUE EXCLUYEN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NF
DEL TRATAMIENTO AMBULATORIO INICIAL A PESAR DE MASCC ≥ 21**

CATEGORÍA	CRITERIO
Cardiovascular	HTA acelerada, Sincope, ICC, Arritmia, Angina
Hematológica	Trombocitopenia, anemia, neutropenia $< 100 /\mu\text{l}$ o con duración esperada ≥ 7 días, TVP, TEP
GI	Intolerancia a la vía oral, diarrea, melena, hematemesis, dolor abdominal, ascitis
Hepática	Bilirrubina > 2
Infecciosas	Foco infeccioso evidente (neumonía, celulitis, etc), sepsis, uso de antibióticos ≤ 72 hs previo a la presentación
Neurológicas	Alteración del estado mental, meningitis, compresión medular, déficit neurológico
Pulmonar	Polipnea, hipoxemia, hipercapnia, neumotorax , derrame pleural
Renal	IR, hematuria, obstrucción urinaria, litiasis, deshidratación, disonias
Otras comorbilidades	Embarazo , fracturas, necesidad de radioterapia, alteraciones en laboratorio e imágenes

2012 By American Society of Clinical Oncology

No todos los pacientes con la puntuación apropiada MASCC son adecuados para esta estrategia, en un estudio reciente se reporta que aproximadamente el 30% de los pacientes elegibles para tratamiento ambulatorio no pudieron ser dados de alta debido a razones logísticas, debido a comorbilidades médicas que no refleja el marcador MASCC y un subgrupo de pacientes (14%) se negó a ser dado de alta. A las 24 horas después de entrar en el estudio, sólo el 43% de los pacientes habían sido dados de alta. (Journal of Clinical Oncology, Vol 31, No 9 (March 20), 2013: pp 1128–1129)

El tratamiento ambulatorio sólo es posible en pacientes que cumplan con los siguientes requisitos:

- Consentimiento del paciente a la atención domiciliaria
- Buena comprensión y adhesión al tratamiento
- Capaz de tolerar la vía oral
- Teléfono de la casa
- Cuidador disponible en domicilio las 24 hs

- Entorno familiar adecuado
- Acceso a los servicios de emergencia, con plazo aproximado de una hora al centro médico más próximo

Ventajas y desventajas del tratamiento ambulatorio

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Aumento del índice costo/beneficio	Riesgo de complicaciones graves: shock o hemorragia
Apropiada utilización de los recursos	No cumplimiento del tratamiento oral
Mejora en la calidad de vida	Problemas de accesos venosos
Reducción de las infecciones nosocomiales	

Tratamiento antibiótico en los pacientes de bajo riesgo

Para seleccionar el tratamiento ATB inicial deberá tenerse en cuenta los siguientes elementos:

- Riesgo del paciente valorado por MASCC.
- Susceptibilidad de los gérmenes aislados localmente.
- Los microorganismos más frecuentemente involucrados.
- Los potenciales focos infecciosos.
- Uso reciente de ATB.
- Alergia a drogas.

En pacientes de bajo riesgo (MASCC $\geq$ 21) se comenzará con antibioticoterapia considerando el tratamiento ambulatorio de ser posible. En cuanto a la eficacia y seguridad un estudio randomizado demostró que el tratamiento ambulatorio de la NF es una alternativa segura y eficaz (Annals of Oncology 22: 2358–2365, 2011 doi:10.1093/annonc/mdq745).

El tratamiento ATB recomendado inicialmente es aquel que contenga amoxicilina/ácido clavulánico y ciprofloxacina (ya sea v/o o i/v). Dicha combinación ha demostrado en dos estudios ser equivalente en eficacia a un tratamiento por vía intravenosa con ceftazidime, o con ceftriaxona/amikacina en pacientes hospitalizados. Este régimen puede ser usado solamente si no se usaron quinolonas como profilaxis. El tratamiento en monoterapia con quinolonas de tercera generación (Ciprofloxacina,

Levofloxacin) no está recomendado dado que solos no cubren los principales gérmenes involucrados (G +, P Aureginosa). Otra alternativa, que demostró ser igualmente eficaz al plan recomendado es la utilización de fluoroquinolonas de cuarta generación como la Moxifloxacin. (J Clin Oncol 31:1149–1156)

Se recomienda, comenzar con el ATB con el paciente en el hospital y así poder

monitorizar/observar entre 4–12 horas antes de dar el alta verificando estabilidad y tolerancia al tratamiento (© 2012 by American Society of Clinical Oncology). Una vez en domicilio, los pacientes deben ser monitorizados diariamente durante las primeras

72 hs para evaluar respuesta al ATB, toxicidades y adhesión al tratamiento. En caso de evolución favorable se podrá continuar con seguimiento telefónico diario.

Cualquier situación diferente a las mencionadas requiere ingreso hospitalario con ATB i/v. Las razones específicas de reingreso son: Cultivos +, signos o síntomas nuevos, persistencia o recurrencia de fiebre luego de 3 – 5 días de tratamiento, intolerancia al plan indicado.

Duración del tratamiento antibiótico

Si el conteo de neutrófilos es $> 500/\text{mCL}$, el paciente se encuentra asintomático y afebril por 48 horas, y los cultivos son negativos, los ATB pueden discontinuarse.

Si el conteo de neutrófilos es $< 500\text{mCL}$, el paciente no ha sufrido complicaciones y se encuentra en apirexia desde hace 5–7 días, los ATB pueden discontinuarse. (Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv162–iv165, 2009doi:10.1093/annonc/mdp162).

Otras medidas terapéuticas en las neutropenias febriles

Comparado con el uso profiláctico, existe poca evidencia a favor del uso de los G– CSF como tratamiento adyuvante de los ATB en la NF de bajo riesgo (J Oncol Pract: 10.1200/JOP.2012.000815)

En pacientes de bajo riesgo, el riesgo de infecciones invasivas por hongos es bajo por

lo que no se recomienda el uso empírico de terapia antifúngica (J Oncol Pract: 10.1200/JOP.2012.000815).

Tratamiento antibiótico en los pacientes de alto riesgo

Los pacientes de alto riesgo requieren manejo intrahospitalario con antibióticos intravenosos de amplio espectro.

Requisitos básicos

- Alcanzar rápidamente concentraciones bactericidas

Las guías internacionales recomiendan que se administre la dosis inicial de ATB empírico, dentro de la primer hora del diagnóstico de NF y una vez se hayan tomado las muestras para hemocultivo. La evidencia se extrapola de estudios de medicina intensiva para pacientes con sepsis severa o shock séptico que demuestran una mayor mortalidad en aquellos pacientes en que el inicio del tratamiento ATB se difiere en más de 1 hora. Crit Care Med 38:1045–1053, 2010. Crit Care Med 2006; 34: 1589–96.

- Cobertura de amplio espectro para gérmenes de
 - Flora intestinal
 - Piel
 - Infecciones por catéteres intra-venosos.

Se deberán cubrir principalmente:

- Gérmenes gram negativos
 - Escherichia coli
 - Pseudomona aeruginosa
 - Especies de klebsiella
- Gérmenes gram positivos
 - Staphylococcus aureus
 - Especies de Estreptococos

Monoterapia sin vancomicina

- Agentes β lactámicos:
 - Cefalosporinas anti pseudomona como Cefepime.
 - Carbapenems (Meropenem, Imipenem).
 - Piperacilina/tazobactam

La monoterapia con β lactámicos de amplio espectro se recomienda como tratamiento empírico de primera línea de la NF. Estos han demostrado ser tan efectivos como las combinaciones previamente utilizadas. El Metaanálisis de Mical Paul que evaluó la monoterapia con β lactámicos versus la combinación de β lactámicos y aminoglucósidos encontró una ventaja significativa a favor de la monoterapia. El tratamiento combinado se asoció con mayor cantidad de efectos adversos y morbilidad, y ambos regímenes tuvieron tasas similares de sobrevida. En este metaanálisis los planes

más utilizados en monoterapia fueron β lactámicos de amplio espectro: carbapenems, ceftazidime, cefepime y piperacilina- tazobactam y en la combinación se utilizaba un β lactámico como ureidopenicilina o una cefalosporina junto con un aminoglucósido. (bmj.com 2003; 326:1111. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 29; 6:CD003038). Las guías internacionales ya no recomiendan el uso de monoterapia con Ceftazidime dado que tiene actividad reducida contra Streptococos del grupo viridans y organismos productores de β lactamasas de amplio espectro (E. coli y K. pneumoniae) en comparación con otros ATB utilizados para el tratamiento de NF.

Ceftazidime como monoterapia debería ser evitada especialmente en aquellos

pacientes con mucositis extensa, que reciben altas dosis de Cytarabina, profilaxis con Ciprofloxacina y otros pacientes con factores de riesgo para infección por streptococos del grupo viridans. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 47:435-40. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:4574-81.

No se recomienda el uso de quinolonas como monodroga, dado la limitada acción contra estreptococos y la falta de actividad contra los gérmenes anaerobios.

Adición de Vancomicina al régimen ATB empírico inicial.

La Vancomicina no forma parte del tratamiento empírico estándar inicial para el tratamiento de NF. A pesar de la predominancia de organismos Gram positivos como causa de bacteriemia durante NF, estudios randomizados comparando regímenes empíricos con y sin Vancomicina como parte del régimen inicial no mostraron reducciones significativas ni en la duración de la fiebre ni en la mortalidad. (J Antimicrob Chemother 2005; 55:436-44.)

La principal razón para el uso limitado de Vancomicina ha sido el vínculo epidemiológico entre su uso excesivo y el desarrollo de resistencia en especies de Enterococcus y S. aureus. Sin embargo hay circunstancias que requieren la administración de Vancomicina (u otro ATB con cobertura extendida para gram positivos) como tratamiento inicial de NF que incluyen:

- Hemocultivos positivos para bacterias gram positivas.
- Sospecha de infección de catéter.
- Infección de partes blandas.
- Neumonía.
- Inestabilidad hemodinámica.

Tratamiento de pacientes inestables

Se sospecha sepsis cuando existen signos de inestabilidad: hipotensión, taquipnea, taquicardia, alteraciones cognitivas, disminución de la diuresis y disfunción orgánica. Se requiere intervención

urgente: administración de fluidos, oxígeno, monitorización hemodinámica, agentes vasopresores si son necesarios. (Intensive Care Med 2008;34:17–60.)

El tratamiento empírico de la sepsis debe realizarse con ATB de amplio espectro por lo que se recomienda incluir:

- B lactámico de amplio espectro (Imipenem/ cilastatin, Meropenem, o Piperacilina-tazobactam)
- + Aminoglucósido
- + Vancomicina.

La adición de antifúngicos debería considerarse en pacientes que no los estaban recibiendo en forma profiláctica.

Modificación del tratamiento inicial

Infección clínica o microbiológicamente documentada, debe ser tratada con ATB apropiados al sitio y sensibilidad del organismo aislado.

- Fiebre persistente en pacientes estables raramente requiere modificación del régimen ATB.
- Si inicialmente se comenzó Vancomicina u otro ATB para cubrir gérmenes gram positivos, puede interrumpirse dicho ATB luego de 2 días si no hay evidencia de infección gram positiva.
- Los pacientes que persisten hemodinámicamente inestables luego de dosis iniciales de ATB deben recibir regímenes de ATB más amplios para cubrir: gram negativos, gram positivos y anaeróbicos resistentes y hongos.

Duración del tratamiento

En pacientes con fiebre sin foco se recomienda que se continúe el régimen ATB hasta que haya claros signos de recuperación de médula ósea, el objetivo tradicional es un recuento de neutrófilos creciente que exceda 500 cel/mm³.

En pacientes con infección clínica o microbiológicamente documentada, la duración del tratamiento dependerá del microorganismo en particular, además del recuento de neutrófilos > 500/ mm³,

Otras medidas terapéuticas en las neutropenias febriles

- Uso de factores estimulantes de colonias (CSF)

Los factores estimulantes de colonias granulocíticas no se recomiendan en conjunto con los ATB para el tratamiento de la NF establecida. El metaanálisis de Clark y cols. que evaluó el uso de CSF + ATB vs ATB en pacientes con NF, demostró con significancia estadística que la duración de la neutropenia, la fiebre y la internación hospitalaria fueron disminuidos cuando se utilizaban CSF. Sin embargo no se evidenció beneficio en sobrevida. J Clin Oncol 2005; 23:4198-214.

Se recomienda que los pacientes que ya estaban recibiendo CSF en forma profiláctica continúen con dicho tratamiento. Para los pacientes que no recibían CSF se deben evaluar factores de riesgo para complicación y pobre pronóstico: edad >65 años, sepsis, recuento neutrófilos < 100, neutropenia prolongada > 10 días, neumonía, infección fúngica invasiva, otras infecciones clínicamente documentadas, hospitalización y episodios previos de NF. Si estos factores de riesgo están presentes se deberían considerar CSF.

- Uso de antivirales.

La opción del antiviral deberá realizarse en función de los síntomas que presente el paciente o del germen aislado. En cuanto al uso de inhibidores de la Neuraminidasa (Oseltamivir) debería indicarse en pacientes infectados por virus influenza sensible a dicha droga. En el contexto de una exposición o un brote de influenza o pacientes con síntomas que evoquen gripe se debe administrar el tratamiento en forma empírica, (Esta información se extrapola de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea). Clin Infect Dis 2007; 45:187-93.

- Uso de antimicóticos

La cobertura empírica antifúngica en base a Anfotericina B debe ser considerada en pacientes de alto riesgo que tienen fiebre persistente después de 4- 7 días de un régimen de amplio espectro antibacteriano, y sin fuente identificada de la fiebre.

Otras opciones de tratamiento: Anfotericina liposomal, Anfotericina b de dispersión coloidal, Itraconazol, Voriconazol y Caspofungina.

Esquemas de ATB empíricos para el tratamiento de la Neutropenia Febril

- Bajo riesgo:

- o Ciprofloxacina 500 mg v/o c/ 12 hs o 400 mg i/v c/12 hs +
- o Ampicilina- sulbactam 1 gr c/ 8 hs.
- o Moxifloxacina 400 mg v/o día.

- Alto riesgo:

- o Imipenem/cilastin: 500 mg i/v c/6 hs
- o Meropenem 1 gr i/v c/8 hs

- o Piperacilina/ tazobactam 4.5 gr i/v c/6 hs.
- o Cefepime 2 gr i/v c/8 hs.

TOXICIDAD CUTANEA

Erupción acneiforme secundaria a inhibidores del EGFR.

Los efectos adversos cutáneos de los inhibidores del EGFR son frecuentes, ocurren en más del 80 % de los pacientes tratados con estas drogas, se deben a la abundante expresión de EGFR en la piel y anexos.

Los efectos adversos cutáneos a los inhibidores del EGFR incluyen:

- Rash Acneiforme.
- Crecimiento anormal del cabello, vello facial y pestañas.
- Paroniquia.
- Telangiectasias.
- Xerosis, prurito.
- Drematitis.

Múltiples estudios determinaron una asociación entre el desarrollo de erupción acneiforme y una mayor tasa de respuesta y mayor sobrevida, para Erlotinib y Gefitinib (Lung Cancer 2012; 78:8.) , y para Cetuximab (N Engl J Med 2004; 351:337. Int J Cancer 2013; 132:236).

La lesión característica es una pápula o pústula eritematosa foliculocéntrica. La erupción ocurre típicamente en las 2 primeras semanas pero puede ocurrir hasta 2 meses luego de comenzado el tratamiento.

Las regiones más frecuentemente afectadas son:

nariz, mejillas, surcos nasolabiales, región periorbitaria, sector superior de tórax y la región V del cuello. Los síntomas asociados con mayor frecuencia son: prurito, dolor e irritación.

Aunque inicialmente las pústulas son estériles puede ocurrir sobreinfección, staphylococcus aureus fue aislado en aprox 60% de las lesiones infectadas.

La escala de CTCAE es la más comúnmente utilizada para evaluar la severidad de las lesiones. Esta escala se basa en el área de superficie corporal involucrada y los síntomas. Las erupciones severas (Gr3) son raras y ocurren en menos del 10% de los pacientes, no existiendo muertes reportadas vinculadas al rash cutáneo (Oncologist 2008; 13:120). El rash severo es más frecuente con AC monoclonales (10– 17%) que con inhibidores TK (5– 9%).

Clasificación de riesgo CTCAE 4.03

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Pápulas y/o pústulas que cubren < 10% de superficie corporal. Asociadas o no con prurito y reblandecimiento.	Pápulas y/o pústulas que cubren 10–30% de superficie corporal. Asociadas o no con prurito y reblandecimiento. Asociado con un impacto psicosocial o limitando las actividades instrumentales de la vida diaria.	Pápulas y/o pústulas que cubren >30% de superficie corporal. Asociadas o no con prurito y reblandecimiento. Limitando las actividades de cuidado personal o asociadas con sobreinfección lo calco n indicación de ATB orales.	Pápulas y/o pústulas que cubren cualquier porcentaje de superficie corporal. Asociadas o no con prurito y reblandecimiento. Se asocian con sobreinfección o extensa con indicación de ATB intravenosos, consecuencias con riesgo de vida.	Muerte (No reportada)

Tratamiento

Las opciones terapéuticas basadas en la experiencia clínica y guías locales incluyen: corticoides locales y sistémicos, ATB locales y sistémicos e Isotretionina oral. La opción de tratamiento es guiada por la severidad de la erupción cutánea y la respuesta al tratamiento inicial.

Tratamiento del prurito: antihistamínicos orales sedantes o no sedantes pueden ser beneficiosos. Los agonistas GABA (Gabapentina o Pregabalina) pueden ser utilizados si los antihistamínicos son inefectivos.

Prevención:

Previo al inicio del tratamiento con inhibidores del EGFR los pacientes deben ser educados sobre ciertos cuidados de la piel:

- Uso regular de pantallas solares de amplio espectro (UVA/UVB SPF ≥ 15) con ingredientes inorgánicos.
- Limitar la exposición solar.
- Utilizar emolientes sin alcohol 2 veces al día.

- Evitar medicación anti- acné y productos para la piel con alcohol.
- Reducir la frecuencia y duración de duchas calientes.
- Evitar jabones o detergentes antibacteriales o perfumados.
- Se sugiere el uso profiláctico de tetraciclinas orales para pacientes que inician tratamiento con inhibidores del EGFR. El tratamiento se inicia el mismo día que el inhibidor EGFR. Se utiliza Doxicilina 100 mg 2 veces por día o Minocilina 100 mg /día por 6 – 8 semanas, basado en el resultado de un metaanálisis que muestra menor incidencia de foliculitis moderada o severa. (Oncologist 2012; 17:555.) No ha sido evaluado el uso de ATB tópicos en la profilaxis por lo que no se recomienda su uso

Tratamiento según grado de severidad de la CTCAE v4:

Debe ser individualizado, basado en el tipo, severidad y localización de las lesiones, y la necesidad de continuar el tratamiento con inhibidores del EGFR. Se recomienda la interconsulta con dermatólogo.

- Rash Gr1: .corticoesteroides de baja potencia (ej. Hidrocortisona acetato: 0.25, 0.5. 1 y 2.5%) + Clindamicina gel 1% 2 veces al día por 4 semanas. (Eritromicina 3% o Metronidazol 0.75%– 1% también pueden ser utilizados).

Si el rash no ha mejorado o ha empeorado luego de 4 semanas, los pacientes se tratan como los GR2.

- Rash Gr2: se sugieren corticoesteroides tópicos y tetraciclinas orales. Se utilizan corticoesteroides tópicos de baja potencia 2 veces al día por al menos 4 semanas y Doxiciclina (100 mg) o Minocilina (100 mg) v/o 2 veces al día por 4 a 6 semanas.

Si el paciente ya estaba recibiendo profilaxis con una tetraciclina oral se puede indicar Cefalosporina de 1ra generación o Trimetropin sulfametoxazol por 2 semanas. Si se sospecha sobreinfección bacteriana o viral se deben obtener exudados previos al inicio de ATB.

Si no se evidencia mejoría o el paciente empeora luego de 2 semanas se tratan como Rash Gr3.

- Rash Gr3: Requiere modificaciones en la dosis de inhibidores de EGFR, que deberá mantenerse hasta que el rash mejore a Gr 2 o <, además ATB orales con mismo esquema que lo recomendado para el grado 2 + un ciclo corto de corticoesteroides sistémicos. (Prednisona 0,5 mg/kg hasta un máximo de 40 mg/día v/o por 7 días.)

Se debería notar mejoría en 2 semanas. Si se sospecha sobreinfección bacteriana o viral se deben realizar cultivos.

- Rash refractario o > Gr3 que no mejora con el tratamiento descrito en el punto anterior, puede intentarse Isotretionina 20– 30 mg/ día. Se evidencia mejoría en 4 semanas aprox. y el tratamiento se continúa por al menos 2 meses.
- Si no se evidencia mejoría con las medidas anteriores se debe interrumpir el tratamiento con inhibidor del EGFR.

SINDROME MANO– PIE

Síndrome Mano pie Causado por QT

Esta complicación se describe con mayor frecuencia cuando se utiliza: Adriamicina liposomal (3,2–48%), Capecitabine (28–74%), 5–Fluorouracilo (34% en IC y 13% en bolo), Citarabina (19,7%), aunque otras drogas pueden estar implicadas. Los inhibidores tirosinquinasa como Sorafenib o Sunitinib también se asocian con alta incidencia de Síndrome mano–pie, pero los patrones clínicos e histológicos difieren del clásico Síndrome mano –pie que se desarrolla con agentes citotóxicos convencionales. Ocurre en las semanas iniciales del tratamiento, pero con Capecitabine y Citarabina también puede aparecer unos pocos meses luego de comenzado el tratamiento.

Inicialmente los pacientes presentan hormigueo en palmas y plantas, este síntoma empeora en el correr de los días con dolor urente seguido de edema y eritema simétrico más pronunciado en los pulpejos de los dedos.

Las áreas afectadas pueden desarrollar palidez, ampollas y descamación (con subsecuente erosión y ulceración) El síndrome mano–pie es doloroso, y puede limitar las actividades de la vida diaria como caminar o sostener objetos. La incapacidad funcional es un componente del sistema para evaluar la severidad de esta complicación.

El síndrome mano–pie puede verse influido por 4 diferentes propiedades farmacológicas: dosis, nivel plasmático pico, dosis acumulativa y esquema de administración.

Síndrome mano pie causado por terapias dirigidas

Usualmente aparece en las 1ras semanas de tratamiento y afecta 10–63% de los pacientes tratados con Sorafenib (con 2–36 % de severidad G3) y 10–28% de los pacientes tratados con Sunitinib (con 4–12 % de severidad G3), en 11% de los tratados con Pazopanib (2% G3), Axitinib también causa síndrome mano pie en 1/3 de los pacientes, (11–14 % de reacciones Gr3).

Difiere del síndrome mano pie visto con QT en que las lesiones se localizan predominantemente en áreas de presión o fricción (los puños, talones, codos) y rápidamente se transforman en hiperqueratósicas, La inflamación también es clínicamente aparente en el síndrome mano–pie inducido por drogas antiangiogénicas, con eritema descamación e inclusive lesiones bullosas en palmas y plantas.

Las áreas de hiperqueratosis preexistentes parecen conferir predisposición. Las lesiones pueden ser muy dolorosas interfiriendo con las actividades de la vida diaria como caminar, o sostener objetos.

La evidencia en cuanto al tratamiento y profilaxis del síndrome mano pie proviene de pequeñas series de casos no de estudios randomizados.

Clasificación de riesgo CTCAE v 4.03

Grado 1	Grado 2	Grado 3
Mínimos cambios en la piel o dermatitis (por ejemplo: eritema, edema o hiperqueratosis sin dolor).	Cambios en la piel (por ejemplo: descamación, ampollas , sangrado, edema o hiperqueratosis). Acompañado de dolor. Limitando las actividades instrumentales de la vida diaria.	Severos cambios en la piel (por ejemplo descamación, ampollas, sangrado , edema o hiperqueratosis). Acompañado de dolor. Limitando las actividades de cuidado propio.

Profilaxis

- Inspección de manos y pies previa al inicio del tratamiento.
- Examen podológico y tratamientos preventivos de hiperqueratosis preexistente con medidas mecánicas o químicas (urea tópica o ac salicílico).
- Los emolientes pueden ser utilizados para prevenir resequedad y grietas.
- La prescripción de plantas ortopédicas también puede ser útil en pacientes con áreas de presión desbalanceada. Se debe aconsejar a los pacientes el uso de zapatos cómodos y flexibles y evitar el roce y el trauma.
- Se debe educar a los pacientes en evitar el stress mecánico en la piel como la presión, fricción y calor.

Tratamiento

Dado que esta complicación es claramente dosis dependiente la principal medida es la reducción de

la dosis o la interrupción del tratamiento guiado según el grado de severidad del CTCAE v4. El síndrome mano– pie se resuelve 2– 4 semanas luego de la cesación de la droga.

Medidas generales de tratamiento:

- Gr1: No se recomienda modificación de dosis. Cremas humectantes. Agentes queratolíticos como urea 40% y/o ac salicílico 1– 10% en áreas con callos (para el caso de inhibidores TK). Uso de plantillas y zapatos blandos para proteger zonas afectadas.
- Gr2: Considerar reducción de la dosis/ Interrupción del tratamiento (según la droga utilizada) Las mismas medidas sintomáticas que el punto anterior. Corticoides tópicos potentes (como el clobetasol o mometasona) pueden ser aplicados en lesiones inflamatorias. Considerar tratamiento analgésico.
- Gr3: Interrumpir tratamiento por un mínimo de 7 días, hasta que la toxicidad se resuelve a Gr 1– 0. Deben tomarse las mismas medidas sintomáticas que en gr

2 así como también tratamiento antiséptico (por ejemplo con permanganato de potasio) de ampollas y erosiones. Cuando se retome el tratamiento se debe comenzar con dosis reducidas.

Modificación de dosis según fármaco:

Grados de toxicidad*	Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
• <i>Grado 1</i>	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
• <i>Grado 2</i>		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
-2ª aparición		75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• <i>Grado 3</i>		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede

Capecitabine

5– Fluorouracilo

El síndrome mano– pie puede desaparecer gradualmente 5– 7 días luego de discontinuar el tratamiento con la droga.

- Sorafenib

Grado de toxicidad	Aparición	Ajuste de dosis sugerido
Grado 1	Cualquier aparición	Continuar Sorafenib y considerar tratamiento tópico para alivio sintomático.
Grado 2	1er Aparición	Continuar Sorafenib y considerar tratamiento tópico para alivio sintomático. Si no hay mejoría en 7 días pasar al siguiente nivel.
	Sin mejoría en 7 días o 2da o 3er aparición.	Interrumpir Sorafenib hasta que la toxicidad se vuelva Gr 0- 1. Al retomar el tratamiento disminuir la dosis (400 mg día o 400 mg en días alternos)
	4ta aparición.	Discontinuar Sorafenib.
Grado 3	1er o 2da aparición.	Interrumpir Sorafenib hasta que la toxicidad se vuelva Gr 0- 1. Al retomar el tratamiento disminuir la dosis (400 mg día o 400 mg en días alternos)
	3er aparición.	Discontinuar Sorafenib.

Para Sorafenib el fabricante recomienda interrumpir en tratamiento cuando ocurre síndrome mano pie Gr3 o para un síndrome mano pie Gr2 recurrente. El tratamiento debe ser retomado cuando la toxicidad se hace Gr0- 1, con una dosis menor (x ej: 400 mg/día). La cuarta ocurrencia de GR2 o la tercer ocurrencia de GR3 indica suspender el tratamiento.

- Sunitinib

Para sunitinib el fabricante aconseja disminuir la dosis en 12,5 mg para efectos adversos que incluyen el síndrome mano-pie.

TOXICIDAD DIGESTIVA NÁUSEAS Y VÓMITOS

Introducción

Las náuseas y los vómitos son los efectos adversos más frecuentes del tratamiento sistémico con quimioterapia y los más temidos por los pacientes. Su adecuado control redunda en una mejor calidad de vida y una mejor adherencia al tratamiento. En los casos más severos puede hacer que el paciente no complete una quimioterapia potencialmente curativa. Su inadecuado manejo puede determinar la aparición de complicaciones tales como deshidratación, desequilibrios hidroelectrolíticos, síndrome de Mallory-Weiss, neumonía aspirativa, dehiscencia de heridas, entre otras.

Globalmente, 70%–80% de los pacientes que reciben quimioterapia y no reciben antieméticos experimentarán náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Con tratamiento antiemético estos porcentajes disminuyen en forma considerable, pero la incidencia de náuseas continúa siendo significativa. De los pacientes, 50%–75% experimentan náuseas y 25%–55% vómitos luego de la quimioterapia, a pesar de un tratamiento antiemético eficaz.

El hecho de que un paciente que está recibiendo quimioterapia presente náuseas y vómitos no necesariamente implica que éstos estén inducidos por el tratamiento oncoespecífico. Las náuseas y los vómitos pueden deberse a otras causas por lo que se debe tener en cuenta cuadros tales como hipertensión endocraneana, hipercalcemia, oclusión intestinal, así como por causas más comunes como gastritis aguda, gastroenteritis. Por lo tanto, debe pensarse en causas adicionales en todo paciente oncológico que presente enosis, particularmente cuando las características de la misma no son las típicas de la enosis post quimioterapia.

La alta frecuencia de este efecto adverso y sus posibles consecuencias determinan que su profilaxis y tratamiento sean una parte integral del manejo de los pacientes que reciben quimioterapia. A pesar de estrategias antieméticas efectivas, es frecuente su empleo inadecuado ya sea por su sobre o subutilización.

Clasificaciones

Severidad siguiendo los criterios de la NCI; CTCAE 4.03 en:

Fenómeno adverso	Grado	Descripción
Náuseas ^b	1	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos de alimentación.
	2	Ingesta oral reducida sin pérdida de peso, deshidratación o desnutrición significativa.
	3	Ingesta oral de calorías o líquidos insuficiente; se indica NPT u hospitalización.
	4	No se conoce el grado.
	5	No se conoce el grado.
Vómitos ^c	1	1–2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h.
	2	3–5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h.
	3	≥6 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h; se indica alimentación por sonda, NPT u hospitalización.
	4	Consecuencias que ponen en peligro la vida; se indica una intervención urgente.
	5	Muerte.

Tiempo de aparición:

- Aguda: Náuseas y vómitos que ocurren en las primeras 24 horas luego de administrada la QT. Comienzo a 1–2 horas luego del tratamiento; pico a las 6 horas. Algunos, 9–18 horas luego de recibir la quimioterapia (carboplatino, ciclofosfamida)
- Tardía: Náuseas y vómitos que ocurren más allá de las 24 horas de administrada la QT. Pueden persistir por 6–7 días. El cisplatino es el fármaco que más frecuentemente produce este efecto. En ausencia de profilaxis, 65%–90% de los pacientes que reciben este cisplatino presentarán enosis tardía.
- Anticipatoria: Comienza dentro de las 24 horas previas a la realización de la QT. Se ha reportado que luego del tercer o cuarto ciclo, 20%–40% de los pacientes presentan enosis anticipatoria.

Factores de riesgo:

Varios factores propios del paciente (edad, sexo, AP de alcoholismo), de la enfermedad (topografía tumoral) y del tratamiento (agentes usados, dosis, esquemas y vías de administración, QT previa) han sido descritos como de riesgo para la aparición de náuseas y vómitos inducidos por QT. Indudablemente que el principal de ellos es el potencial emetógeno del plan de quimioterapia.

Emesis aguda: los factores que se han asociado con un mayor riesgo de emesis aguda incluyen:

- Náuseas y vómitos con ciclos o planes de quimioterapia previamente administrados;

- Pacientes menores de 50 años;
- Sexo femenino;
- Ausencia de historia de ingesta crónica y abundante de alcohol (por ejemplo,

100 g/día durante varios años);

- Antecedentes de emesis gravídica;

En conjunto el subgrupo de pacientes de mayor riesgo de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia sería el de las mujeres jóvenes.

Emesis tardía: el principal factor de riesgo es el inadecuado control de la emesis aguda. En consecuencia, los factores que predisponen a la emesis aguda pueden considerarse también factores de riesgo de emesis tardía. La ausencia de náuseas y vómitos en las primeras 24 horas es un indicador de una baja probabilidad de emesis tardía. Por su parte, aquellos pacientes que presentan náuseas y vómitos tardíos durante el primer ciclo de quimioterapia, tienen mayor riesgo de presentarlos en los siguientes ciclos.

Emesis anticipatoria: al igual que la emesis tardía, el principal factor de riesgo de la emesis anticipatoria es el pobre control de las náuseas y los vómitos agudos. El adecuado control de la emesis aguda, particularmente durante el primer ciclo de quimioterapia administrado, tiene un impacto favorable en la incidencia y severidad de la emesis anticipatoria.

Potencial emetógeno de los agentes antineoplásicos:

NIVEL	AGENTE
Riesgo alto de emesis (>90% sin tratamiento profiláctico adecuado)	• AC • Cisplatino • Carmustina > 250mg/m² • Dacarbazina • Doxorubicina > 60 mg/m² • Ciclofosfamida > 1.500 mg/m²
Riesgo moderado de emesis (30%–90% sin tratamiento profiláctico adecuado)	• Carboplatino • Carmustina ≤ 250 mg/m² • Ciclofosfamida ≤ 1 500 mg/m² • Doxorubicina ≤ 60 mg/m² • Irinotecan • Oxaliplatino • Temozolamida
Riesgo bajo de emesis (10%–30% sin tratamiento profiláctico adecuado)	• Docetaxel / Paclitaxel • Doxorubicina liposomal • Cabazitaxel • Etoposido • 5-FU • Gemcitabine • Interfeón alfa > 5 < 10 millón IU/m² • Pemetrexed • Topotecan
Riesgo mínimo de emesis (<10% sin tratamiento profiláctico adecuado)	• Bevacizumab • Bleomicina • Cetuximab • Ipilimumab • Rituximab • Pertuzumab • Trastuzumab • Temsirolimus • Vinorelbine • Vincristina

3.1.5. Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por tratamientos sistémicos oncológicos:

Los antieméticos son los fármacos más comúnmente empleados en el manejo de las náuseas y vómitos inducidos por QT. El tratamiento antiemético se basa en el control neuroquímico del vomito. A pesar de que no se comprende con claridad el mecanismo exacto, se sabe que los neurorreceptores periféricos y la zona desencadenante de los quimiorreceptores contienen receptores de serotonina, histamina, dopamina, acetilcolina, opioides, entre otros. Muchos agentes antieméticos actúan al bloquear competitivamente los receptores de estas sustancias, inhibiendo así la estimulación de la zona quimiorreceptora y posiblemente en el centro del vomito. La mayoría de los fármacos que tienen actividad antiemética pueden clasificarse en uno de los siguientes grupos:

Antagonistas competitivos de los receptores dopaminérgicos (Metoclopramida). Antes de la introducción de los antagonistas de los receptores de serotonina se consideraba el fármaco antiemético más eficaz por sí solo. Su eficacia es mayor a dosis elevadas en probable relación con su efecto antagonista competitivo débil sobre los receptores de dopamina.

Antagonistas competitivos de los receptores de Serotonina (Ondansetrón, Granisetron). Los de primera generación (Ondansetrón, Granisetron, Dolasetron) tienen igual efectividad en la prevención a las dosis recomendadas. Al menos 2 metaanálisis mostraron que no hay una clara ventaja para ninguno de los 2 cuando compararon Granisetron Vs Ondansetrón (Supportive Care in Cancer September 2007, Volume 15, Issue 9, pp 1023–1033 and Cancer 2000;89:2301–8, American Cancer Society). Los glucocorticoides aumentan la eficacia de estos fármacos en la fase aguda por lo que se recomienda la co-adyuvancia con ellos. Formulas orales son tan efectivas como las intravenosas y se asocian con menor costo y más fácil administración. Los de segunda generación (Palonosetron) poseen 100 veces más afinidad por el receptor y con vida media más larga (40 hs) y han sido aprobados para el control de la emesis tardía en pacientes con emesis moderada (Cancer 98 (11): 2473–82, 2003; Ann Oncol 14 (10): 1570–7, 2003). Estos agentes presentan un similar perfil de toxicidad, sin embargo los agentes de primera generación se relacionan más frecuentemente con la aparición de arritmias (prolongación QT, torsades de pointes).

Antagonistas de la Sustancia P (Antagonistas del receptor NK-1 = Aprepitant). Los estudios clínicos iniciales que utilizan antagonistas de los receptores NK-1 (Eur J Cancer 37 (7): 835–42, 2001; N Engl J Med 340 (3): 190–5, 1999; J Clin Oncol 17 (1): 338–43, 1999; J Natl Cancer Inst 89 (11): 817–8, 1997) evidenciaron que al añadir Aprepitant a un antagonista del receptor de 5-HT₃ más la dexametasona previo a la QT con Cisplatino mejoró el control de la emesis aguda Vs la Dexametasona mas el antagonista del receptor de 5-HT₃ y también se asoció a un mejor control de la emesis tardía Vs placebo. Además como fármaco único, el Aprepitant tuvo efecto similar al Ondansetrón en la emesis aguda inducida por el Cisplatino pero fue superior en el control de la emesis diferida. Estudios subsiguientes mostraron que la combinación con 3 agentes (Aprepitant + Ondansetrón + Dexametasona) demostró ser superior en el control de la emesis tardía en comparación con la combinación de Aprepitant y Dexametasona (L-758,298 and MK-869. Cancer 94 (11): 3032–41, 2002; J Clin Oncol 19 (6): 1759–67, 2001).

Poseen un extenso metabolismo hepático (CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C19), teniendo como consecuencia una amplia gama de interacciones medicamentosas con agentes quimioterápicos como taxanos, vinorelbine, vincristina, etopósido y a su vez con BZD, ATB, antivirales, anticomiciales, antifúngicos, warfarina, etc.

Se recomienda evitar su uso en concomitancia con fármacos que sufren biotransformación metabólica a través de la isoenzima CYP3A4 (taxanos, vinorelbine, vincristina, etopósido, etc). Disminuye asimismo la eficacia de ACO.

Aprepitant también comparte esta vía de metabolización con los corticosteroides por lo que la administración conjunta de Aprepitant y dexametasona aumenta las concentraciones plasmáticas de dexametasona y en caso de optar por esta opción terapéutica se deberá ajustar la dosis de la dexametasona (N Engl J Med 2008;358:2482–94).

Actualmente no se encuentra disponible en nuestro medio.

Corticosteroides: como agentes únicos son eficaces en la prevención de la emesis leve y moderada.

Generalmente, se utilizan en combinación con otros agentes antieméticos mejorando su eficacia.

Planes de prevención y tratamiento:

❖ Agentes altamente emetizantes:

Emesis Aguda:

A dosis equivalentes los antagonistas 5HT₃ de primera generación tienen similar eficacia en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por QT alta o moderadamente emetizante y la decisión debe basarse en la disponibilidad, costo, perfil de efectos adversos (Hesketh P, Navari R, Grote T, Gralla R, Hainsworth J, Kris M, et al).

El plan de elección es el que contenga la combinación de Antagonista de receptor 5- HT₃ con corticoides, por ejemplo:

Ondansetrón: 16- 24 mg v/o; 8 - 16 mg i/v día 1 (max 32 mg día) o Granisetron 2 mg v/o día o 1 mg i/v día + Dexametasona: 20 mg v/o día

En caso de estar disponible debe considerarse la adición del Aprepitant a este plan dado que según lo anteriormente mencionado mejora el control de la emesis aguda y tardía:

Ondansetrón: 16- 24 mg v/o; 8 - 16 mg i/v día 1 (max 32 mg día)

+ Dexametasona 12 mg v/o o i/v día 1.

+ Aprepitant 125 mg v/o día 1.

En cuanto a los antagonistas de los receptores de 5-HT₃ de segunda generación, el Palonosetron asociado de GC demostró ser eficaz en la prevención de la emesis aguda y tardía, aunque no existen estudios randomizados que comparen este plan con aquellos que contengan Aprepitant, por lo que otra opción a considerar es la combinación de Palonosetron 0, 50 mg v/o o 0,25 mg i/v día 1+ Corticoides.

Emesis Tardía:

La emesis tardía suele ser más difícil de tratar que la emesis aguda y no hay consenso en cuanto a un único tratamiento propuesto para ésta etapa. Como ya hemos mencionado, el mejor tratamiento para la emesis tardía consiste en un buen control de la emesis aguda. El mejor control de las náuseas y vómitos tardíos se logra con la combinación de antagonista 5-HT₃, GC y Aprepitant el cual no está disponible en nuestro medio por el momento.

En 2 estudios prospectivos randomizados (JCO Jan 1, 1997:124-30; Indian J Med Res 2004 Sep; 120(3): 183-93) se demostró la combinación de un antagonista 5-HT₃ y corticoesteroide sería

igualmente o menos efectiva que la de metoclopramida y dexametasona, por lo que por razones de costo esta última es de preferencia en la profilaxis y el tratamiento de la emesis tardía. Los antagonistas 5-HT3 estarían indicados como tratamiento de segunda línea cuando no se alcanza un buen control con la anterior combinación.

Los corticoides y las antagonistas NK1 en caso de estar disponibles también serían una alternativa válida en la prevención de la emesis tardía

Como se mencionó anteriormente el palonosetrón parece lograr un mejor control de la emesis tardía que los agentes de primera generación, sin embargo la combinación de este último y dexametasona no fue comparada con la de Aprepitant y glucocorticoides por lo que se desconoce si esta superioridad se mantiene al adicionar el antagonista NK1.

Planes:

- Dexametasona 8 mg v/o día del 2° al 4° día + Metoclopramida 20 mg c/6 hs v/o

Agentes moderadamente emetizantes:

- Emesis aguda:

Las combinaciones de antagonistas de receptores de 5-HT3 + corticoides son las que mostraron mayor beneficio en este grupo de pacientes.

Planes:

- Ondansetrón 16-24 mg v/o; 8-16 mg i/v (max 32 mg día) o
- Granisetron 2 mg v/o día o 1 mg i/día o
- Palonosetrón 0,25 mg i/v día 1 (de elección)
- +
- Dexametasona 8 mg v/o o i/v día

Emesis tardía:

- Dexametasona 8 mg v/o o i/v día 2° y 3° día
- +
- Metoclopramida 20 mg c/6 hs v/o

Agentes con bajo potencial emetógeno

- Dexametasona 8 mg v/o o i/v día
- O

- Metoclopramida 10 – 40 mg v/o o i/v y luego c/6 hs
- Mínimo riesgo: no profilaxis de rutina

DIARREA

Introducción

La diarrea inducida por tratamientos oncológicos sistémicos es causa de morbilidad y mortalidad, así como también de mala calidad de vida. La incidencia de esta complicación es muy alta, reportándose en algunos protocolos cifras de hasta el 80%. (Support Care Cancer 2006, Clinical Journal of Oncology Nursing Society 2009).

Los métodos tradicionales de tratamientos oncológicos inductores de la diarrea incluyen la cirugía, quimioterapia (QT), radioterapia (RT).

La diarrea inducida por QT debe ser cuidadosamente diferenciada de otras causas de diarrea. (The Adv Med Oncol 2010 2(1) 5163).

Grados de toxicidad de la diarrea

GRADO 1	Aumento de <4 deposiciones por día, respecto al tránsito intestinal previo al tratamiento; aumento ligero en la colección de la bolsa de ostomía comparada con el pretratamiento.
GRADO 2	Aumento de 4–6 deposiciones por día, respecto al tránsito intestinal previo al tratamiento, aumento ligero en la colección de la bolsa de ostomía comparada con el pretratamiento.
GRADO 3	Aumento de ≥ 7 deposiciones por día, respecto al tránsito intestinal previo al tratamiento; incontinencia; se indica hospitalización; aumento grave en la colección de la bolsa de ostomía comparada con el pretratamiento; autocuidado limitado.
GRADO 4	Consecuencias mortales; se indica intervención urgente.
GRADO 5	Muerte.

(Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) (v4.02) National Cancer Institute)

DIARREA COMPLICADA o SEVERA:

DIARREA GRADO 3–4 o GRADO 1–2 CON UNO O MÁS

SÍNTOMAS Y SIGNOS DE RIESGO

Náuseas y vómitos > grado 2 Deshidratación

Sangrado activo Disminución del PS Cólicos intensos Fiebre

Neutropenia Sepsis

Evaluación.

Anamnesis y Ex. físico.

- número de heces al día,
- incontinencia,
- aumento en la colección de la bolsa de ostomía.
- desequilibrio hemodinámico o etiología subyacente.

Laboratorio:

- sangre oculta en heces.
- cultivo de materias fecales (de acuerdo a grado de toxicidad),
- función renal, ionograma, hemograma.

(J Pain Symptom Manage 19 (2): 118–29, 2000. J Clin Oncol 22 (14): 2918–26, 2004).

Factores que contribuyen a la diarrea

- Cáncer: cáncer del colon. Síndrome carcinoide. Cáncer de páncreas. Carcinoma medular de la tiroides. Feocromocitoma. Linfoma.
- Cirugía: colecistectomía, esofagogastrectomía, gastrectomía, duodenectomía pancreática, colectomía.
- RT: radiación de abdomen, paraaórtica, lumbar y pelvis.
- Fármacos: quimioterapia (esquemas que contienen 5-FU e irinotecán son los más relacionados).
- Enfermedades concurrentes: diabetes, hipertiroidismo, enfermedad inflamatoria del intestino, obstrucción. Ansiedad.
- Infección: Clostridium, Giardia lamblia, Cryptosporidium, Salmonella, Shigella. Campylobacter, Rotavirus.
- Régimen alimenticio: Alcohol, leche y productos lácteos. Cafeína, jugos de fruta.

Alimentos con alto contenido de fibras o graso. Intolerancia a la lactosa. Sorbitol. Picantes y condimentos. Alimentos y bebidas formadores de gases.

((J Oncol Pharm Practice, 2007 ;Vol 13: No 4).C

Incidencia

Incidencia de diarrea asociada a quimioterapia

AGENTES SIMPLES	Todos los grados	G3 -4
IRINOTECAN	60 - 80 %	11 -22 %
CAPECITABINE	60 %	11 %
5 FLUOROURACILO	50 - 60 %	
- bolo		32 %
- IC		6 a 13%
TAXANOS (PACLITAXEL, DOCETAXEL)	40 %	4%

Incidencia de diarrea asociada a nuevos agentes

Nuevos agentes	Todas	G3 -4
EGFR tirosin kinasa inhibidores (GEFITINIB, ERLOTINIB)	50 %	6-9%
CETUXIMAB, TRASTUZUMAB	25 %	1-2%
SORAFENIB	55 %	2-8%
LAPATINIB	40 %	6-9%

(FDA U.S Food and Drug administration, Clinical Journal of Oncology Nursing Society, 2009.Supprt Care Cancer, 2006. J Oncol Pharm Practice (2007) 13: 181-198)

Incidencia de diarrea g 3-4 asociada a agentes combinados.

Combinaciones	Porcentajes (G 3-4)
XELOX	19%

FOLFOX-4	9%
FOLFIRI (bolo/IC)	11 a 14 %
Docetaxel- capecitabine	14 %
DCF	19 %
Cetuximab-FOLFIRI	15 %
Lapatinib- capecitabine	13 %

(J Oncol Pharm Practice (2007) 13: 181-198).

Marcadores predictivos de toxicidad a las drogas.

Existen alteraciones genéticas que pueden alterar el metabolismo de las drogas, sobre todo del Irinotecán y las Fluoropirimidinas.

Irinotecán:

– Polimorfismos gen de UDP- glucoroniltransferasa

Fluoropirimidinas:

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

Variaciones de genes TYMS – timidilato sintetasa (TS)

La detección precoz de los pacientes que las padecen, permitiría la reducción de dosis o la utilización de planes alternativos.

No se han desarrollado aún estrategias estándares para su detección en la práctica clínica habitual. (A Cancer Res 1996; 56:3752, Adv Enzyme Regul 2001; 41:151, J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3510)).

Tratamiento

Diarrea no complicada, G1-2

- a) Manejo ambulatorio
 - Modificaciones dietéticas:

- Hidratación oral: ingesta de 2–3 litros (8 –10 vasos de agua/día) de líquidos que contengan electrolitos, bebidas deportivas.
- Suprimir alimentos con lactosa, fibra vegetal, grasas, embutidos, fritos.
- Dieta BRAT (Banana, Rice, Apple juice, Toast).
- Ingesta de escasas cantidades de alimentos repetidas veces.
- Tratamiento médico:
 - Dosis estándar de Loperamida: 4 mg inicial seguido de 2 mg cada 4 horas o después de cada deposición (hasta un máximo de 16 mg diarios).

b) Evaluación tras 24 hs:

- Mejoría:
 - Modificaciones en la dieta.
 - Introducir progresivamente alimentos.
 - Interrumpir Loperamida tras 12 horas sin diarrea.
- Diarrea no resuelta:
 - Loperamida 2 mg cada 2 hs.
 - Noche: 4mg c/4hs

Iniciar antibioterapia profiláctica: Fluoroquinolonas vía oral por 7 días. (J Natl Cancer Inst 1994, 86:446–449. Support Care Cancer 2000, 8:65–67).

d) Re- evaluación tras 24 horas:

- Diarrea persistente no complicada
- ❖ Evaluación:
 - Sangre oculta en heces.
 - Coprocultivo.
 - Paraclínica completa en sangre: hemograma, ionograma, azoemia, creatininemia.
- ❖ Tratamiento
 - Dieta y reposición hidroelectrolítica.
 - Inicio antibioterapia oral profiláctica : Fluoroquinolonas vía oral por 7 días
 - Suspender Loperamida e iniciar segunda línea de tratamiento:
 - Octreotide 100–150 mcg sc /8h con aumentos de dosis de hasta 500 mcg/8h.

- o Otras opciones: Budesonida v/o 9 mg/d x 3–5 días o tintura de opium. JCO Vol 11. No 1, 1993: pp148–151, The Oncologist 1998; 3:50–53).

Diarrea severa G3–4

Requiere hospitalización Evaluación

- Sangre oculta, presencia de leucocitos.
- Coprocultivo.
- Paraclínica completa en sangre: hemograma, ionograma, azoemia, creatininemia.
- Hemocultivos si hay presencia de fiebre.
- Individualizar pruebas de imagen.

Tratamiento

Iniciar:

- Fluidoterapia
- Antibióticos i/v (Fluoroquinolonas).
- Octeotride: 100–150 mcg s/c, c/8hs o (25–50 mcg/h iv) con aumentos de dosis hasta 500 mcg c/8hs o 25–50mcg/h hasta lograr el control de síntomas.

Suspender Quimioterapia hasta resolución de los síntomas, luego evaluar retomar quimioterapia a dosis reducida según el caso particular y protocolo utilizado.

Diarrea inducida por Irinotecán

La toxicidad gastrointestinal del Irinotecán difiere de los otros agentes quimioterápicos, en su forma de presentación.

- Diarrea temprana
 - Primeras 24 horas.
 - Dosis dependiente.
 - 80% leve–moderado. 10% síntomas severos.
 - Manifestación: diarrea y síntomas colinérgicos.
 - La mayoría de los síntomas se dan durante la administración.
 - Responden a Atropina: 0,25–1 mg i/v o s/c.

- Diarrea tardía
- 60–87% de los pacientes. (Diarrea severa 31 %)
- Tiempo medio de aparición 5 –11 días.
- Debe seguir las recomendaciones para la diarrea por otros agentes. (J Ocol Pharm Practice (2007) 13: 181 –198, Seminars in Oncology 1999; 26 (1 Suppl 5):13–20, JCO 1997; 15(1):251–60).

Otros agentes antidiarreicos

- Fármacos anticolinérgicos.
- Absorbentes (hidróxido de aluminio) y adsorbentes (carbón vegetal): se unen a sustancias osmóticamente activas y pueden ser eficaces para la terapéutica de pacientes con diarrea leve.
- Tintura de opio: ampliamente utilizado, a pesar de la ausencia de literatura que apoye su eficacia.
- Salicilato de bismuto: tiene acciones antiinflamatorias y antibacterianas, pero no ha sido evaluado para el tratamiento de la diarrea inducida por tratamiento oncológico.
- Budesonida: un estudio de fase I sugiere la posible eficacia de la budesonida oral en pacientes con diarrea causada por irinotecán y 5 –FU

(Pharmacogenetics 2002; 12:555.)

Profilaxis

Aunque hay un riesgo conocido de diarrea con ciertos regímenes de tratamientos sistémicos pocos estudios han investigado los posibles beneficios de la terapia profiláctica contra la diarrea.

Los agentes más estudiados han sido:

- Carbón activado – Puede tener un papel en la prevención de la diarrea inducida por irinotecán, en un estudio fase II. (J Clin Oncol 2004; 22:4410).
- Probióticos – Una estrategia interesante pero en investigación es la administración oral de "probióticos", microorganismos tales como especies de Lactobacillus
- Octreotide – En contraste con su beneficio terapéutico, el papel de la octreotide profiláctica no está comprobado

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV) representa una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en pacientes oncológicos. Tiene una incidencia aproximada 10% en pacientes con cáncer, pudiendo ser superior para algunos tumores. La mayor tasa de incidencia ocurre durante el primer año del diagnóstico oncológico.

El TEV es predictor negativo de la sobrevida durante el primer año para todos los tipos de cáncer.

Los tumores más frecuentemente asociados :

Páncreas

SNC

Pulmón

Endometrio

Estomago

Riñón

La mayor tasa de TVE ocurre en tumores metastásicos vs localizados (4–13 veces más).

Existen diversos factores de riesgo para su desarrollo:

- Factores específicos del tumor
- Los factores anatómicos: por compresión externa o invasión de grandes vasos
- Factores específicos del paciente: TEV previo, obesidad, edad avanzada, Trombofilia
- Factores asociados al tratamiento: quimioterapia, antiangiogénicos, corticoides

A) TROMBOPROFILAXIS.

MODELOS PREDICTIVOS PARA TROMBOPROFILAXIS.

El riesgo global es mayor en pacientes hospitalizados, pero la gran mayoría de los eventos de TEV (ETEV) se producen en ambulatorios (80%) por este motivo se han desarrollado modelos predictivos.

El de mayor difusión es el modelo predictivo realizado por *Khorana et al* (Blood. 2008 May 15;111(10):4902-7), mediante la identificación de factores de riesgo seleccionados, permite identificar pacientes con un riesgo alto de desarrollo de TEV a corto plazo.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	SCORE RIESGO
Sitio de Ca primario	
Muy alto R (Estomago, Páncreas)	2
Alto R (Pulmón, Linfoma, Ca ginecológico, Vejiga, Testículo)	1
Recuento plaquetario pre QT ≥ 350000	1
Hb ≤ 10 g/dl o uso de factores estimulantes de la eritropoyesis	1
Leucocitosis pre QT > 11000	1
IMC ≥ 35 Kg/m ²	1

SCORE TOTAL	CATEGORIA DE RIESGO	RIESGO DE TEV SINTOMÁTICA
0	Bajo	0,8 – 0,3 %
1,2	Intermedio	1,8–2%
3	Alto	6,7–7,1%

Puede ser utilizado para seleccionar pacientes ambulatorios en los cuales realizar tromboprofilaxis.

El mismo se encuentra disponible y de acceso libre en internet: <http://www.mdcalc.com/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients/>

1. TROMBOPROFILAXIS: MANEJO DE PACIENTE AMBULATORIO

Actualmente las guías internacionales (ASCO, NCCN, ESMO y ACCP) no recomiendan la tromboprofilaxis de rutina en pacientes ambulatorios con cáncer y catéteres venosos centrales permanentes.

Se plantea en estas considerar la anticoagulación profiláctica en pacientes con alto riesgo de desarrollo de un ETEV, y sin contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante.

Para la definición de alto riesgo se basan en los FR descritos por *Khorana et al* (≥ 3) y la presencia de TEV previo (NCCN toma como punto de corte un recuento plaquetario como FR > 300.000 /mCL).

3.1: Tromboprofilaxis con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM).

A favor de la selección en base al riesgo individual de cada paciente ambulatorio que recibirá quimioterapia, en el año 2014 se publicó un metanálisis (Acta Oncológica, 2014; 53: 1230-1237) en el cual se seleccionaron 6942 pacientes provenientes de 11 ensayos randomizados, que comparaban la adición de HBPM al tratamiento de QT estándar en pacientes ambulatorios en una gran variedad de tumores sólidos. El objetivo primario era el TEV sintomático, mientras que los secundarios eran cualquier TVE, embolismo pulmonar (EP), trombosis venosa profunda (TVP), muerte de cualquier causa y toxicidad (definida como efectos adversos G3-4 de causa hematológica y no hematológica). La adición de HBPM demostró reducir el riesgo de TEV sintomático con un riesgo relativo, RR 0.46 (95% CI 0.32 – 0.67), así como cualquier TEV con un RR 0.56 (95% CI 0.38 – 0.8), también el EP y la TVP. En un análisis de subgrupo este beneficio demostró ser mayor para los pacientes con cáncer de pulmón y de páncreas con un RR de 0.42 (95% CI 0.25 – 0.71) y RR 0.31 (95% CI 0.18 – 0.55) respectivamente.

Estos resultados se obtienen sin un aumento de riesgo de sangrado RR 1.29 (95% CI 0.95 – 1.77). En cuanto a los 6 ensayos que informaron los resultados de sobrevida, no se observó beneficio estadísticamente significativo para la HBPM en las tasas de mortalidad a un año (RR 0,93; IC del 95 %: 0,83 – 1,04).

3.2: Tromboprofilaxis con Anticoagulantes orales directos (ACOD).

Dos ACOD han sido evaluados en pacientes oncológicos para tromboprofilaxis.

Uno de ellos en el estudio AVERT, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de apixabán en la tromboprofilaxis de pacientes ambulatorios con cáncer que tenían un riesgo de TVE intermedio a alto (*Khorana* ≥ 2) y estaban iniciando quimioterapia. Se randomizaron 574 pacientes (1:1) a recibir Apixabán 2,5mg dos

veces/día por 180 días y luego 30 días más de seguimiento versus placebo. Se evaluó la eficacia a través del riesgo de TEV sintomática o asintomática proximal de MMII o MMSS, TEP sintomático o incidental y Muerte por TEP. Se evaluó la seguridad a través de la aparición de sangrados mayores, definiendo este como sangrado evidente asociado a disminución de Hb $\geq$ 2g/dL, que necesite de transfusión $\geq$ 2 volúmenes de GR, ocurrido en sitio crítico, o que contribuya a la muerte. Se excluyeron pacientes con riesgo mayor de hemorragia clínicamente significativa, enfermedad hepática asociada con coagulopatía, diagnóstico exclusivo de CEC y CBC, leucemia aguda o neoplasia mieloproliferativa, trasplante planificado de células madre, expectativa de vida de menor a 6 meses, insuficiencia renal (FG $<$ 30ml/min/1,73m²), Plaquetas $<$ 50.000/mm³, uso de medicamentos contraindicados con apixabán, embarazo, lactancia, uso de anticoagulación continua y peso $<$ 40kg. Cabe destacar que menos del 10% de los pacientes tenían tumores gastrointestinales, y menos del 5% tumores en el SNC. Un 25% eran metastásicos. En el grupo de apixaban la aparición de ETEV fue de 4,2% siendo de 10,2% en el grupo de placebo, con un HR de 0,41 (IC 95% 0,26–0,65; $p <$ 0,001). Los sangrados mayores se vieron en un 3,5% de los pacientes con apixaban, y 1,8% con placebo, HR 2 (IC 95% 1,01–3,95, $p:$ 0,046) (N Engl J Med 2019; 380:711–719).

Por otro lado, se evaluó el rol del rivaroxabán en el mismo escenario en el estudio CASSINI. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego en pacientes ambulatorios con cáncer en tratamiento con QT y alto riesgo de ETV (Khorana $\geq$ 2) a recibir Rivaroxabán 10mg v/o día o placebo por 180 días. La eficacia fue medida a través de la tasa de incidencia de ETEV definida como: TVP sintomática o asintomática proximal de MMII, TVP sintomática de MMSS y distal de MMII, TEP sintomático o incidental y Muerte por TVE a los 180 días, siendo un análisis preespecificado la eficacia durante el tratamiento. La seguridad se evaluó a través de la presencia de sangrados mayores, con la misma definición que vimos en el trabajo anterior. Se excluyeron pacientes con tumor de SNC o metástasis encefálicas, ECOG $\geq$ 3, sangrado activo, ETV al momento del inicio del estudio y expectativa de vida menor a 6 meses. Mas de un 30% de los pacientes eran portadores de tumores pancreáticos, y un 20% gástricos o de la UGE. La tasa de ETEV definida previamente fue de 6% en el grupo de rivaroxabán vs 8,8% con placebo a los 180 días (HR 0,66 IC 90% 0,4–1,09), siendo durante la intervención de 2,6% vs 6,4% respectivamente (HR 0,40 IC 95% 0,20–0,80). Se dieron 3 muertes por sangrado mayor en el grupo de placebo y 1 en el de rivaroxabán. En cuanto a la tasa de sangrados, fue de 2% con rivaroxabán y 1% con placebo, HR 1,96 (IC 95% 0,59–6,49, p 0,26). En conclusión, el tratamiento con rivaroxabán vs placebo en pacientes con cáncer ambulatorio no demostró disminución en el riesgos del desarrollo de TVE (6 vs 8,8%) tomando en cuenta el objetivo primario del estudio, siendo la diferencia significativa durante el periodo de tratamiento (análisis preplanificado). Cabe remarcar que en este trabajo, a diferencia del anterior, se hacía un screening exhaustivo para descartar la presencia de ETEV previa, el cual no se realizó en el anterior (N Engl J Med 2019; 380:720–728).

3.3 Tromboprofilaxis HBPM y ACOD

Se publicó en 2020 un metaanálisis Cochrane (Cochrane Database Syst Rev . 2020 Dec 18;12(12):CD008500), que incluyó 32 estudios (15678 pacientes) con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la trombopprofilaxis primaria para la TEV en pacientes ambulatorios con cáncer que reciben quimioterapia en comparación con placebo o ninguna trombopprofilaxis, o una intervención de control activo. En el mismo se concluye que en pacientes ambulatorios con cáncer, la trombopprofilaxis primaria con:

- Inhibidores directos del factor Xa podría reducir la incidencia de TEV sintomática (evidencia de certeza baja) y probablemente aumenta el riesgo de hemorragia grave (evidencia de certeza moderada) al compararlos con placebo.
- HBPM reduce la incidencia de TEV sintomática (evidencia de certeza alta) pero aumenta el riesgo de hemorragia grave (evidencia de certeza moderada) al compararla con placebo o ninguna trombopprofilaxis.
- Existe poca evidencia acerca del uso de la trombopprofilaxis con anticoagulantes distintos de los inhibidores directos del factor Xa y la HBPM.

Conclusiones: La anticoagulación profiláctica del paciente oncológico ambulatorio no debe ofrecerse en forma rutinaria.

Puede plantearse en pacientes de riesgo alto o intermedio, de acuerdo al score de Khorana (valor ≥ 2), que van a iniciar quimioterapia y que no presentan contraindicaciones, riesgo de sangrado o posibles interacciones farmacológicas.

Su indicación debe discutirse con el paciente explicando riesgo - beneficio y costos/accesibilidad.

En caso de ofrecerse, son alternativas válidas:

- Apixaban
- Rivaroxaban
- HBPM

2. PACIENTE HOSPITALIZADO

Los pacientes hospitalizados con cáncer tienen un riesgo relativo de TEV de 1,02–4,34, comparado con los pacientes hospitalizados, sin cáncer.

La incidencia de TEV en pacientes hospitalizados con cáncer es el doble vs pacientes no oncológicos, varía de acuerdo al tipo de malignidad, siendo la más alta en

pacientes con carcinoma de páncreas (4.3%) (The American Journal of Medicine (2006) 119, 60–68)

Los ensayos clínicos en pacientes hospitalizados que comparan la trombopprofilaxis farmacológica vs placebo para la prevención de TEV, incluyen un n pequeño de pacientes oncológicos (12–15%). El estudio MEDENOX, publicado en 1999, doble ciego, randomizó 1102 pacientes mayores de 40 años, con expectativa de internación de al menos 6 días y que estuvieran inmovilizados por más de 3 días, a recibir 40 mg de Enoxaparina, 20 mg de Enoxaparina o Placebo por vía subcutánea, una vez al día,

durante 6 a 14 días. Incluyó un 15% de pacientes con cáncer (activo o con historia de) para cada grupo. El endpoint primario fue TEV entre los días 1 y 14, definida como trombosis venosa profunda (TVE) o tromboembolismo pulmonar documentado. La incidencia de TEV fue significativamente menor en el grupo que recibió 40 mg de Enoxaparina (5.5% [16 de 291 Pacientes]) vs el grupo que recibió placebo (14.9% [43 de 288 pacientes]) (RR, 0,37; IC del 97,6%, 0,22 a 0,63; p 0,001). El beneficio observado con 40 mg de Enoxaparina se mantuvo a los tres meses. No hubo diferencias significativas en la incidencia de TEV entre el grupo que recibió 20 mg de Enoxaparina (15,0 % [43 de 287 pacientes]) y el grupo placebo. La incidencia de efectos adversos no difiere significativamente entre el grupo placebo y los grupos de Enoxaparina. Los autores concluyen que el tratamiento profiláctico con 40 mg/día s.c de enoxaparina reduce el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedades agudas médicas. (N Engl J Med 1999;341: 793–800).

Dado que la profilaxis farmacológica para TEV incluye: Heparina no fraccionada (HNF), Heparina de bajo peso molecular (HBPM) y Fondaparinux, y hay pocos estudios que comparen estos anticoagulantes en pacientes con enfermedades médicas. Por este motivo se realizó un metaanálisis (Clin Ther. 2007;29:2395–2405), publicado en 2007, para evaluar UNF y HBPM (incluyendo el factor selectivo de Xa: Fondaparinux) en la reducción de la TEV en pacientes hospitalizado con enfermedades médicas. Se incluyeron los datos de los estudios que incluyeron pacientes médicamente enfermos con factores de riesgo de TEV que habían sido seguidos durante 7 a 21 días. Se incluyeron un total de 12.391 pacientes (de los cuales 8357 estaban en ensayos controlados con placebo) provenientes de 9 estudios. 827 pacientes (6.7%) fueron pacientes con cáncer activo o con el antecedente. La trombosis venosa profunda (TVP) se redujo significativamente con la adición de una HBPM en comparación con placebo (OR 0,60; IC del 95%, 0,47–0,75; P <0,001), pero las tasas de TVP fueron similares al comparar la HBPM Con UFH (OR, 0,92; IC del 95%, 0,56 – 1,52). No hubo diferencias significativas en embolia pulmonar (EP) o en la muerte entre la HNF, la HBPM y el placebo. HBPM se asoció con un incremento significativo del riesgo de sangrado menor comparado con placebo (OR, 1,64; IC del 95%, 1,18 – 2,29; P = 0,003). Sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre las HBPM Y UFH (OR, 0,68; IC del 95%, 0,27 – 1,70). Este análisis sugiere que la profilaxis de TEV con una HBPM (incluido Fondaparinux) o HNF es eficaz para reducir la tasa de TVP, pero este beneficio no se extendió a una mayor protección contra embolismo pulmonar. Además, la HBPM y la HNF tuvieron similar tasa de sangrado.

Recomendaciones de guías internacionales para Tromboprofilaxis en pacientes oncológicos que van a ser ingresados.

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2007 plantea que, en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones, la mayoría de los pacientes con cáncer activo requieren tromboprofilaxis (HNF, HBPM o Fondaparinux) durante la hospitalización, excepto pacientes ingresados para procedimientos menores o infusión de QT (Lyman GH et al. J Clin Oncol 31:2189–2204)

La NCCN plantea anticoagulación profiláctica (HBPM, Fondaparinux, HNF) para todos los pacientes con cáncer hospitalizados, en ausencia de contraindicaciones. De presentar contraindicaciones, se recomienda profilaxis mecánica. (NCCN VTE v1 2015)

La sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) 2011 recomienda anticoagulación profiláctica en paciente con cáncer hospitalizado, inmovilizado, con una enfermedad médica aguda. (Mandalá M. et al. Ann Oncol 2011)

La ACCP (American College of Chest Physicians) recomienda anticoagulación profiláctica (HBPM, HNF 2–3 veces/día, Fondaparinux) para pacientes en riesgo* con enfermedad médica aguda. Si sangrado, o alto riesgo de sangrado, uso de profilaxis mecánica con medias de compresión graduadas o compresión neumática intermitente. (Kahn SR. et al J Chest 2012)

*Factores de riesgo para TEV en pacientes médicos hospitalizados	
Factor	Puntuación
Cáncer activo	3
ETV previo	3
Movilidad reducida	3
Trombofilia	3
Trauma y/o cirugía en el mes previo	2
≥ 70 años	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
Infarto de miocardio o ACV	1
Infección o trastorno reumático agudos	1
IMC ≥30kg/m ²	1
Terapia hormonal	1
Puntuación ≥4= Alto riesgo de TEV	

Basados en la literatura internacional proponemos, en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones, la indicación de tromboprofilaxis (HBPM, HNF, Fondaparinux) durante la hospitalización en pacientes con tumor activo, excepto los ingresados para procedimientos menores

o infusión de QT

3. PACIENTE SOMETIDO A CIRUGIA

La incidencia de TEV luego de cirugía, en pacientes con cáncer, se estima el doble de pacientes sin cáncer. (Agnelli G, Caprini JA. J Surg Oncol 2007)

Pacientes con cáncer tienen tasas mayores de TEV, EP, EP fatal posoperatoria y muerte, comparada con pacientes no oncológicos. (Kakkar AK, et al. Thromb Haemost 2005)

La incidencia de TEV en el mes posterior a la cirugía varía ampliamente a través de un espectro de diagnósticos de cáncer, siendo 0.3% para resección mamaria a 7,3%

para la esofagectomía, según diversas series. Estos hallazgos sugieren que tanto el tipo de tumor como la magnitud de la resección pueden afectar el riesgo de TEV. (J Vasc Surg. 2012 Apr;55 (4):1035–1040)

Se conocen diversos factores que se asocian a un mayor riesgo de TEV en pacientes oncológicos que se someterán a cirugía: Edad $\geq$ 60 años (2,63, 95% IC 1,21–5,71); tipo de tumor; cáncer avanzado (2,68, 1,37–5,24); duración de cirugía; hospitalización prolongada (reposo en cama $\geq$ 4 días) (4,37, 2,45–7,78); TEV previo (5,98, 2,13–1,6,80); uso de corticoides; IMC $\geq$ 35; anestesia duradera Más de 2 horas (4,50, 1,06–19,04); complicaciones post-operatorias (transfusión de sangre, reintubación, paro cardíaco, complicaciones infecciosas postoperatorias). (J Vasc Surg. 2012 Apr;55 (4):1035–1040; Ann Surg. 2011;254 (1): 131; Ann Surg 2006;243: 89–95)

Los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor tienen un alto riesgo de tromboembolismo venoso, pero la duración óptima de la trombopprofilaxis postoperatoria es desconocida. Se han diseñado ensayos clínicos, que intentan dilucidar el tema: ENOXACAN II, estudio multicéntrico, doble ciego, 332 pacientes cáncer abdominal o pelviano sometidos a cirugía abierta curativa, recibieron enoxaparina (40 mg s.c) diariamente durante 6 a 10 días y luego fueron asignados aleatoriamente para recibir enoxaparina o placebo durante otros 21 días. El endpoint primario fue la incidencia de TEV entre los días 25 y 31. Los pacientes fueron seguidos durante tres meses. Las tasas de TEV fueron 12,0% en el grupo placebo y 4,8% en el grupo enoxaparina ($P = 0,02$). Esta diferencia persistió a los tres meses (13,8% frente a 5,5%, $P = 0,01$). La profilaxis con enoxaparina durante cuatro semanas después de la cirugía para el cáncer abdominal o pélvico es segura y reduce significativamente la incidencia de TVP, en comparación con la profilaxis con enoxaparina durante una semana. (N Engl J Med 2002; 346: 975 – 80).

Recientemente se publicó una revisión sistemática y metaanálisis, que incluyó estudios que compararon la duración extendida (2–6 semanas) con la duración convencional de la trombopprofilaxis (2 semanas o menos) después de la cirugía oncológica. Se incluyeron siete estudios aleatorizados y prospectivos, que incluyeron 4807 pacientes adultos. La trombopprofilaxis extendida se asoció con una incidencia significativamente menor de todos los TEV [2,6 vs 5,6%; RR 0,44, IC 95% 0,28–0,70] y TVP proximal (1,4 frente a 2,8%, RR 0,46, IC del 95% 0,91). No hubo diferencias estadísticamente

significativas en la incidencia de EP sintomática (0,8 frente a 1,3%, RR 0,56, IC del 95%: 0,23–1,40), sangrado mayor (1,8 vs 1,0%, RR 1,19, IC del 95%: 0,47–2,97) y mortalidad por todas las causas (4,2 vs 3,6%, RR 0,79, IC del 95% 0,47–1,33). La trombotoprolifaxis extendida después de cirugía abdominal o pélvica para el cáncer disminuyó significativamente la incidencia de todos los TEV y TVP proximales, pero no tuvo impacto en EP sintomático, sangrado mayor o mortalidad a los 3 meses. Los autores concluyen que la trombotoprolifaxis extendida debe ser considerada rutinariamente en el contexto de cirugía abdominal y pélvica para pacientes con cáncer. (Fagarasanu, et Al. Ann Surg Oncol. 2016)

Recomendaciones de guías internacionales

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) propone para la profilaxis de VTE en pacientes oncológicos que se someterán a cirugía que:

- Todo paciente con enfermedad maligna que se someta a una intervención quirúrgica mayor, debe ser considerado para trombotoprolifaxis farmacológica ya sea con HNF o HBPM, a no ser que esté contraindicado por sangrado activo o alto riesgo de sangrado.
- Debe ser continuado por al menos 7–10 días.
- Profilaxis extendida con HBPM hasta 4 semanas debe ser considerada para pacientes con características de alto riesgo tales como: movilidad restringida, obesidad, historia de VTE, u otros factores de riesgo.
- Métodos mecánicos deben asociarse a profilaxis farmacológica (ej. Pacientes de alto riesgo), pero no deben ser utilizados solos, a no ser que la profilaxis farmacológica esté contraindicada debido a sangrado.

Las guías NCCN plantean la profilaxis post hospitalaria en el paciente quirúrgico, hasta 4 semanas (HBPM, Fondaparinux, HNF) en pacientes de cirugía abdominal o pélvica de alto riesgo.

La ACCP (American College of Chest Physicians) plantea profilaxis extendida durante cuatro semanas con HBPM para pacientes con alto riesgo de ETV (puntaje de Caprini $\geq 3^*$) sin alto riesgo de sangrado mayor y sometidos a cirugía abdominal o pélvica por cáncer.

*El modelo de Caprini se basa en la puntuación de diversos factores de riesgo. Se asignan 2 puntos por:

Cáncer
Edad de 61 a 74 años
Cirugía mayor abierta con duración >45 minutos

Cirugía laparoscópica >45 minutos
Confinamiento a la cama > 72 horas
Acceso venoso central

Gran parte de los pacientes con cáncer sometidos a cirugía abdominal o pélvica tendrán un puntaje equivalente a un riesgo alto (≥ 3) por lo que pueden ser candidatos a profilaxis. Adicionalmente, se asigna 1 punto por factores de riesgo comunes como IMC > 25, venas varicosas, función pulmonar anormal, ICC o historia de enfermedad intestinal inflamatoria, entre otras. Se asignan 3 puntos por edad ≥ 75 años, historia personal o familiar de ETV, anticuerpos anticardiolipinas, entre otros.

Concluimos que, todo paciente con enfermedad maligna que se someta a una intervención quirúrgica mayor, debe ser considerado para tromboprofilaxis farmacológica ya sea con HNF o HBPM, a no ser que esté contraindicado por sangrado activo o alto riesgo de sangrado

4. IMPACTO EN SOBREVIDA DE LA TROMBOPROFILAXIS.

Varios ensayos clínicos han demostrado reducción de la incidencia de TEV con la adición de anticoagulación profiláctica, sin embargo los resultados respecto un impacto en la SV son contradictorios.

En un metaanálisis publicado por Cochrane en 2014 (Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 10; (12):CD006652), se analizaron 15 estudios, con 7662 pacientes con diversos tipos de tumores sólidos. En los mismos se comparaba la adición de HBPM o HNF vs placebo. El objetivo primario de este metaanálisis era evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Heparina en el paciente ambulatorio sin indicación formal de anticoagulación ni tromboprofilaxis, cabe aclarar que, en 14 de los estudios los pacientes recibían QT concomitante. En base a los resultados, la mortalidad a 12 y 24 meses fue de RR:0.97; (IC 95% 0.92 a 1.01) y RR 0.95; (IC 95% CI 0.90 a

1.00), respectivamente, estadísticamente no significativo, el metaanálisis falló en demostrar un aumento o detrimento en la supervivencia con el agregado de tromboprofilaxis, en base a heparinas, al tratamiento de QT. El uso de heparina estuvo asociado con una reducción estadísticamente significativa del TEV (RR 0.56; IC 95% 0.43 – 0.74).

Un segundo metaanálisis también publicado por Cochrane (Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 4;(6):CD006466) con similares objetivos, evalúa el impacto de la anticoagulación oral, ACO, (6 estudios en base a warfarina y 1 en base a apixaban) 6 ellos recibían tratamiento de QT concomitante y en 1 estudio se evaluó su indicación perioperatoria. El uso de warfarina no tuvo efecto sobre la mortalidad a 6 meses (RR 0.98; IC95% 0.82 – 1.22), al año (RR 0.97; 95% IC 0.89 – 1.04), 2 años (RR 0.98; 95% IC 0.81 – 1.18), ni 5

años (RR 0.92; 95% IC 0.83– 1.01). Los autores concluyen que la evidencia actual no sugiere un

beneficio en la mortalidad en pacientes con cáncer, sin indicación formal de tromboprofilaxis, con el uso de ACO y si evidencian un aumento del riesgo de sangrado.

Según la literatura disponible, el uso de tromboprofilaxis ya sea con heparinas o ACO en pacientes ambulatorios que recibirán QT, sin indicación formal de anticoagulación profiláctica o terapéutica, no tiene impacto en la SV.

EN SUMA TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

EN QUIENES REALIZAR TROMBOPROFILAXIS?

- e) Clara evidencia de beneficio en paciente hospitalizado (se excluyen los ingresados para la realización de un procedimiento menor o administración de quimioterapia) y en el que se someterá a una cirugía mayor
- f) En el paciente ambulatorio evidencia menos sólida, no está indicada de rutina. Deberá individualizarse su indicación tomando en cuenta los FR previamente mencionados. En caso de indicarse, pueden considerarse apixaban, rivaroxabán o HBPM.
- g) Sin impacto en SV

1. ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.

La mayoría de los pacientes con ETEV asociada al cáncer reciben anticoagulación. Si bien hasta hace no poco tiempo el agente de elección eran las HBPM, a la fecha se han explorado los anticoagulantes orales directos, los cuales han ido ganando terreno en algunas situaciones.

Son muchos los factores a tomar en cuenta a la hora de elegir la terapia más conveniente, entre los que se incluyen costos, contraindicaciones (por ejemplo con el tratamiento oncológico a recibir o que se está recibiendo), comorbilidades, disponibilidad, deseo del paciente, antecedentes de hemorragia, esperanza de vida.

La toma de decisiones debe ser compartida, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos de la anticoagulación con medicamentos, la esperanza de vida y la preferencia del paciente.

Las opciones para la anticoagulación incluyen HBPM, inhibidores orales del factor Xa (es decir, apixabán , edoxabán y rivaroxabán), el inhibidor de la trombina oral (dabigatrán), heparinas intravenosas y el antagonista oral de la vitamina K Warfarina .

HBPM: En un metanálisis de 15 ensayos controlados randomizados, la HBPM como tratamiento inicial

en la ETEV relacionada con el cáncer se asoció con una posible reducción de la mortalidad a los tres meses en comparación con la HNF (RR 0,66, IC del 95 % 0,40–1,1; 57 muertes menos por 1000, IC del 95 %: 101 a 17 más; evidencia de certeza moderada). No hubo diferencia en el riesgo de TEV recurrente o eventos hemorrágicos (Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD006652. Epub 2017 Sep 11).

Por otra parte, varios estudios y metaanálisis compararon a las HBPM con la warfarina, mostrando también su superioridad. El mayor de los metanálisis (ocho ensayos randomizados con 2327 pacientes) informó tasas reducidas de ETEV recurrente con HBPM en comparación con warfarina (HR 0,58, IC 95 %: 0,43–0,77), un beneficio que se produjo sin una ventaja de sobrevida global. Además, no se informaron diferencias en los eventos hemorrágicos mayores o trombocitopenia entre los grupos. (Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD006650. Epub 2018 Jun 19).

Anticoagulantes orales directos:

La HBPM se comparó con apixabán, edoxabán y rivaroxabán. Dabigatrán no se ha estudiado específicamente en la trombosis asociada al cáncer.

– Edoxaban: un ensayo aleatorizado de no inferioridad del grupo de investigadores en ETEV con cáncer Hokusai randomizó 1050 pacientes con ETEV asociada a cáncer a HBPM (dalteparina 200 UI/kg durante un mes seguido de 150 UI/kg durante hasta 12 meses) con HBPM durante cinco días seguida del inhibidor oral del factor Xa edoxabán (60 mg una vez al día). No se vieron diferencias en el endpoint primario compuesto planteado de ETEV recurrente y hemorragia mayor, pero la anticoagulación por hasta 12 meses (mínimo seis meses) con edoxabán resultó en una reducción no significativa en la tasa de recurrencia de ETEV en comparación con dalteparina (7.9 versus 11.3%, respectivamente) a expensas de una mayor tasa de sangrado mayor (6,9 frente a 4,0%, respectivamente). Sin embargo, la tasa de eventos hemorrágicos graves fue igual entre los grupos, y la mayoría de las hemorragias severas ocurrieron en pacientes con tumores del tracto gastrointestinal superior. La mortalidad no difirió significativamente, ocurriendo en el 40% en el grupo de edoxabán y en el 37% en el grupo de dalteparina (N Engl J Med . 2018 Feb 15;378(7):615–624).

– Rivaroxabán: El estudio SELECT-D randomizó aleatoriamente a 406 pacientes a con cáncer y ETEV a recibir rivaroxabán (15 mg dos veces al día durante tres semanas seguidos de 20 mg una vez al día con alimentos) administrado como monoterapia (es decir, sin tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular) o heparina de bajo peso molecular (dalteparina ; 200 UI/kg al día durante el mes 1, luego 150 UI/kg al día durante los meses 2 a 6). Rivaroxabán dio lugar a tasas más bajas de ETEV recurrente a los seis meses (4 vs 11%). Si bien la tasa de hemorragia mayor fue similar (6 vs 4%), hubo un exceso de hemorragias clínicamente relevantes no mayores con rivaroxabán (13 vs 4%), especialmente en aquellos pacientes con tumores del tracto GI superior (J Clin Oncol.

2018;36(20):2017. Epub 2018 May 10).

– Apixaban: Se evaluó en el estudio CARAVAGGIO, el cual randomizó 1170 pacientes con cáncer activo y ETEV, dos tercios de los cuales tenían enfermedad metastásica o localmente avanzada, a apixabán como monoterapia (es decir, sin tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular) 10 mg dos veces al día durante siete días seguido de 5 mg dos veces al día durante seis meses o dalteparina (200 unidades internacionales [UI]/kg SC durante un mes seguido de 150 UI/kg una vez al día). Se observaron tasas similares de ETEV en los que recibieron apixabán o heparina de bajo peso molecular (5,6 frente a 7,9 %, respectivamente; HR 0,63; IC 95 %: 0,37–1,07) sin diferencia significativa en sangrados graves (3,8 frente a 4 %; (HR 0,82, IC 95% 0,40–1,69). Entre aquellos con cáncer gastrointestinal, los datos son contradictorios con respecto al riesgo de sangrado asociado con apixabán en comparación con otros agentes, siendo el número de pacientes con cáncer del tracto gastrointestinal superior o de páncreas/hepatobiliar en CARAVAGGIO limitado (4 o 7,6% con apixabán y 5,4 o 7,4 % con dalteparina , respectivamente) (N Engl J Med. 2020;382(17):1599. Epub 2020 Mar 29)

Varios metanálisis han evaluado la eficacia y la seguridad de los inhibidores del factor Xa en comparación con la heparina de bajo peso molecular.

Uno de ellos, que incluyó 4 estudios con un total de 2894 pacientes con cáncer activo e informó que los ACOD redujeron el riesgo de ETEV recurrente en comparación con dalteparina (OR 0,59, IC del 95 % 0,41–0,86) sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor (OR 1,34, IC 95% 0,83–2,18). Apixabán y rivaroxabán parecían tener el riesgo más bajo de recurrencia de ETEV, y edoxabán se asoció con un mayor riesgo de hemorragia mayor (OR 1,73, IC 95% 1,04–3,16). La mortalidad no fue diferente (Mayo Clin Proc. 2022;97(2):308. Epub 2021 Jun 22).

Conclusiones:

Los ACOD edoxaban, rivaroxabán y apixaban son opciones eficaces para el tratamiento de ETEV en pacientes oncológicos.

Han demostrado ser no inferiores a las HBPM en cuanto a la prevención de recurrencia de ETEV en estos casos, sin un aumento clínicamente significativo del riesgo de sangrado mayor.

En la elección, es importante tener precaución en pacientes con alto riesgo de sangrado (por comorbilidades o características de su patología). Además debe considerarse la elección del paciente, el beneficio en calidad de vida, las comorbilidades renales o hepáticas que pueden alterar la farmacocinética de la droga, los costos y las posibles interacciones medicamentosas.

CONTRAINDICACIONES PARA LA ANTICOAGULACIÓN PROFILACTICA O TERAPEUTICA

ABSOLUTAS:

- Sangrado reciente de SNC, lesión de alto riesgo de sangrado espinal o intracraneana
- Sangrado mayor activo: Mas de 2 unidades transfundidas en las últimas 24hs

RELATIVAS:

- Sangrado crónico, clínicamente medible y significativo mayor de 48hs de duración
- Recuento plaquetario menor a 50000 /mcL
- Disfunción plaquetaria severa (síndrome urémico, farmacológica o displasias hematopoyéticas)
- Coagulopatía hemorrágica subyacente
- Alto riesgo de caídas (Traumatismo de cráneo)
- Punción lumbar o anestesia neuroaxial

“Porque me queda mucho por andar y promesas que cumplir, antes de dormir”

(Oxford Textbook of Palliative Medicine, 1998)

“El único dolor tolerable es el dolor del otro”

(Dr. Enrique Bzuroski)

CONTENIDO

- Introducción
- Consideraciones generales
- Complejidad en Cuidados paliativos
- Dolor
- Vías de acceso de la medicación
- Control de los trastornos digestivos
- Control de los trastornos respiratorios
- Control de los trastornos neuro-psiquiátricos
- Abordaje psicológico

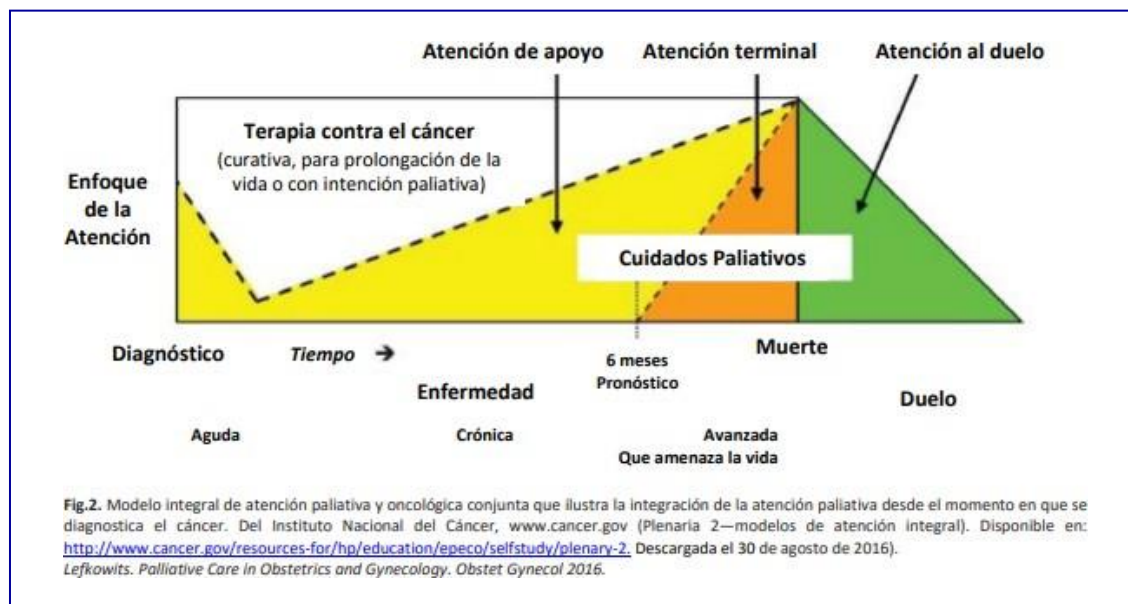
INTRODUCCIÓN

El cáncer es la 2ª causa de muerte en nuestro país. El 25% de nuestra población fallece por cáncer y se calcula que aproximadamente el 60–70% de los pacientes oncológicos pasará por una fase de enfermedad terminal.

Se definen los Cuidados Paliativos como la atención activa, global e integral de las personas y sus familias que padecen una enfermedad avanzada, progresiva e incurable, con pronóstico de vida limitado, con síntomas múltiples intensos y cambiantes que provocan gran impacto emocional en el paciente, su familia y el propio equipo asistencial.

Desde hace varios años se impulsa el trabajo conjunto entre los equipos de CP y otras especialidades,

asistiendo precozmente al paciente, colaborando en el control de síntomas mientras se realiza el tratamiento y haciendo un abordaje integral desde el comienzo de la enfermedad. La intensidad y presencia de los CP dependerá de las necesidades del paciente; es posible que al inicio sea necesario un exhaustivo control de síntomas y luego de lograrlo y mientras el paciente se realiza tratamientos específicos, los equipos de CP pueden tener menos presencia, aunque su participación durante los tratamientos de quimioterapia y radioterapia mejoran la calidad de vida del paciente.



Varios trabajos publicados mostraron el beneficio de los Cuidados Paliativos (CP) tempranos mejorando calidad de vida, estado de ánimo, carga de síntomas y la conciencia pronóstica, 2 de ellos mostraron diferencia significativa en Sobrevida (SV) respecto al inicio tardío de CP (*J.Clin Oncol.* 2015 May 1;33(13):1438–45, *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):733–42).

Un metaanálisis reciente, (diseñado para valorar el impacto de CP tempranos en pacientes oncológicos tratados por equipo especializados en CP en forma ambulatoria) incluyó 8 estudios N: 2,092; de éstos solamente tres estudios presentaban datos de SV. Dicho metaanálisis concluye que los CP tempranos en los pacientes con cáncer avanzado aumentaron la supervivencia mediana respecto a los cuidados habituales (SVM 14,55 meses vs 9.9 meses, $p=.0026$). Estos hallazgos podrían contribuir a desmitificar los CP frente a los pacientes, familias, médicos y a prestadores de salud entendiendo que los CP pueden reducir el sufrimiento sin comprometer la SV. (*ann. behav.med.* 2018 XX: 1–12)

Con la presentación y difusión de estas pautas terapéuticas nuestro objetivo es el de contribuir al mejor manejo de los pacientes oncológicos durante el transcurso de su enfermedad oncológica, ayudar en la toma de decisiones para no prolongar innecesariamente la agonía ni acelerar la muerte, garantizando adecuado control de síntomas y apoyo emocional .

NIVELES DE COMPLEJIDAD EN CUIDADOS PALIATIVOS

Se estima que la proporción de pacientes que requerirán ser atendidos por recursos avanzados/específicos de CP, organizados en UCP con equipos de soporte hospitalario y domiciliario, con competencias que respondan a la formación avanzada en CP, es del 60–65% del total de los pacientes en situación de enfermedad avanzada e incurable, por presencia de mayor nivel de complejidad. El porcentaje restante es de menor complejidad, pudiendo ser atendido por recursos convencionales (atención primaria y médico tratante con formación básica en CP).

La complejidad en CP es un concepto multifactorial que depende de un conjunto de elementos relacionados entre sí, sin una definición unánime en la literatura. Es por esto por lo que el Plan Andaluz de Cuidados Paliativos ha desarrollado y validado una herramienta diagnóstica y clasificatoria de situaciones o elementos de complejidad susceptibles de aparecer en pacientes en situación terminal, que es IDC–Pal (instrumento diagnóstico de la complejidad en cuidados paliativos).

Esta herramienta se compone de 36 elementos que se agrupan en 5 categorías: según sean requerimientos del paciente (antecedentes, situación clínica, situación psico–emocional; de la familia y su entorno, de los profesionales/equipo, las intervenciones

terapéuticas y de la organización sanitaria (recursos) <http://www.juntadeandalucia.es/salud/IDCPal>

De esta manera el uso de IDC–Pal permite identificar tres situaciones:

- No compleja: No hay elementos de complejidad ni de alta complejidad presentes. No requiriendo la intervención de recursos avanzados/específicos de cuidados paliativos
- Compleja: Hay, al menos, un elemento de complejidad presente. Quedando la intervención a criterio del médico responsable
- Altamente compleja: Hay al menos un elemento de alta complejidad presente, requiriendo la intervención de recursos avanzados/específicos de cuidados paliativos.

DOLOR

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes de los pacientes con cáncer con gran impacto negativo sobre el estado funcional y la calidad de vida.

Puede derivar del propio cáncer, pero también de los tratamientos instituidos y de otros procesos intercurrentes que el paciente presente en el curso de su enfermedad, por lo cual es fundamental realizar una buena evaluación del dolor con adecuada anamnesis y examen físico completo que nos permita orientarnos al tipo de dolor y etiología.

Se deberá considerar paraclínica básica como función renal y hepática en vistas al uso de fármacos sin retrasar el inicio de las primeras medidas terapéuticas.

TIPOS DE DOLOR

- *Según su duración*

A-1) Agudo: Limitado en el tiempo, duración menos de 1 mes. Es una experiencia desagradable en respuesta a un estímulo tisular nocivo y con valor biológico adaptativo. Responde a tratamiento de la causa desencadenante y con el tratamiento farmacológico adecuado en el 95% de los casos.

A-2) Crónico: Persiste más de 3 meses. Excede temporalmente la duración del estímulo y puede aún estar presente en ausencia de una causa identificable, es en sí mismo la enfermedad. Se podría decir que ha perdido su valor biológico adaptativo. Puede ser ilimitado en su duración, se acompaña de componentes psicológicos como insomnio, depresión y anorexia.

- *Según su patogenia*

B-1) **Nociceptivo**: Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral de acuerdo a su localización:

B1-1) Somático: Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético y partes blandas). Es un dolor sordo, mecánico que aumenta con los movimientos. Ej: dolor óseo producido por metástasis óseas o infiltración cutánea por un tumor.

B1-2) Visceral: Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor es de localización inespecífica, es continuo y profundo. Puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Ej: dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático.

B-2) **Neuropático**: Está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Ej: plexopatía braquial o lumbo-sacra post-irradiación, la neuropatía periférica post- quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular.

Estos tipos de dolor pueden ocurrir solos o combinados (mixto) en el mismo paciente.

- *Según el curso*

C-1) Continuo: Persistente a lo largo del día y no desaparece.

C-2) Irruptivo: El dolor irruptivo oncológico (DIO) se define como la exacerbación aguda del dolor de rápida aparición en segundos o minutos, corta duración y de moderada a elevada intensidad en un paciente con dolor basal estabilizado y controlado con opioides.

Se clasifica como:

Incidental (se reconoce un desencadenante).

Idiopático (aparece sin causa desencadenante conocida).

El Dolor por fallo de final de dosis (dolor de fin de dosis), hace referencia al que aparece antes de la siguiente dosis de un analgésico indicado de forma regular para el control del dolor basal. Se considera vinculado a un inadecuado control del dolor crónico, por lo que no se considera un DIO, y se aconseja excluirlo de la clasificación del mismo. (*Rev.Soc.Esp.Dolor 2013;20(2):61–68*)

- *Según la intensidad*

La escala más utilizada es la escala visual analógica (EVA), esta se presenta en una línea que presenta en un extremo la ausencia de dolor (0) y en el otro extremo el peor dolor posible (10). Se le pide al paciente que marque la intensidad del dolor en la línea.

Leve: 1–3.

Moderado: 4–6.

Severo: 7–10.

- **PRINCIPIOS DE LA ANALGESIA**

Se utilizan las Pautas de OMS publicadas en 1986

- “Por vía oral”
- “Reloj en mano”
- “Escalera analgésica”
- “Administración según el sujeto”
- “Atención al detalle”

Siempre que sea posible debe utilizarse la vía oral, favorece la autonomía de los pacientes y minimiza efectos secundarios.

El dolor por cáncer exige ser aliviado de forma permanente; por lo tanto, la analgesia debe ser empleada de forma reglada, de acuerdo a la escalera analgésica de la OMS. El objetivo es encontrar la dosis adecuada del analgésico necesaria para cada enfermo utilizando titulación de opioides.

La dosis siguiente debe ser administrada de acuerdo a la vida media del analgésico indicado considerando comorbilidades que obliguen a ajustar intervalo de dosis como la insuficiencia renal.
Nunca se debe calmar a demanda.

Deben pautarse siempre dosis de rescate o dosis extra, correspondiendo al 10% de la dosis diaria

del mismo fármaco indicado de forma reglada .

Deben considerarse siempre los efectos secundarios de los fármacos a utilizar (náuseas, vómitos, constipación, irritación gastroduodenal, etc) previniéndolos para garantizar adherencia al tratamiento.

El dolor “depende del sujeto” ya que el analgésico que utilizaremos para cada paciente depende de múltiples factores como la intensidad y tipo de dolor ,exposición previa a los opioides, edad del paciente, comorbilidades, etc.

• **ESCALERA ANALGÉSICA**

En la **escalera analgésica de la OMS**, los peldaños ilustran el proceso de selección de un fármaco específico en función de la intensidad del mismo. En cada peldaño de la escalera el analgésico puede combinarse con un coadyuvante, fármacos que pueden no ser principalmente analgésicos en sus mecanismos de acción pero que presentan efectos analgésicos en ciertos tipos de dolor.

La escalera analgésica de la OMS modificada por el Prof. Gómez Sancho propone agregar una barandilla o pasamanos, donde están contemplados los aspectos de soporte emocional, atención a la familia y comunicación como aspectos centrales para el control del dolor en los pacientes en atención Paliativa.

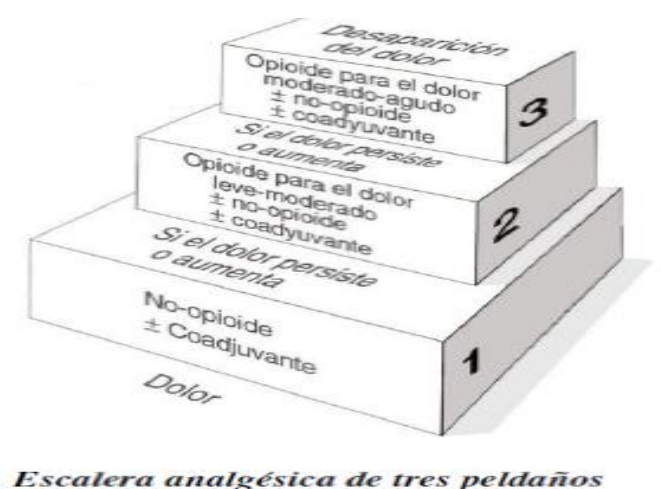


Tabla que ilustra fármacos de común utilización en nuestro medio que especifica en que escalón pueden utilizarse

<u>FARMACOS</u>	<u>Escalón1</u>	<u>Escalón 2</u>	<u>Escalón 3</u>
Dipirona (NO AINE) Administración: v/o; i/v Dosis: 500 mg cada 6 hs. Max. 3000 mg/día	x	X	X

Paracetamol (NO AINE) Administración: v/o Dosis: 500–1000 mg c/6hs	x	X	X
Ibuprofeno (AINE) Administración: v/o Dosis: 400 mg c/8 hs. Max 3200 mg/día	x	X	X
Ketorolac (AINE) Administración: v/o; sc; i/v Dosis: 10–40 mg/día. Adminstracion máx. por 3–5 días	x	X	X
Ketoprofeno (AINE) Administración: v/o; i/v (20–30 min) Dosis: 50–100 mg v/o cada 12hs.	x	X	X
Diclofenac (AINE) Administración: v/o; i/v (30–60 min) Dosis: Rápida: 50 mg c/8hs. Retard: 100mg/24hs	x	X	X
Tramadol Administración: v/o (gotas/comprimidos); i/v; sc Dosis: 50–100 mg c/6 hs. Dosis máxima 400 mg/día		X	
Codeína Administración: v/o Dosis: 30–60 mg c/4 hs		X	
Morfina Administración: v/o (comprimidos/solución); i/v, sc Dosis: Inicio: 5–10 mg c/4hs. Dosis máx. segúntolerancia.			X
Fentanilo Administración: transdérmica o parenteral Dosis: 25 mg c/72hs. Dosis máx. según tolerancia			X

Metadona Administración: v/o Dosis: 2,5–5 mg c/8–12hs.			X
Coadyuvantes	x	X	X
Terapias intervencionistas	x	X	X

AINE

No son de elección en el tratamiento del dolor por cáncer por sus efectos secundarios.

(Trastornos digestivos: Epigastralgias, náuseas-vómitos, diarrea, úlceras gástrico-duodenales, hemorragias digestivas, trastornos Hematológicos, y nefrotoxicidad)

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Ejercen su efecto a través de los receptores opioides, μ , δ y κ y OR, ampliamente distribuidos en el organismo, fundamentalmente a nivel del Sistema Nervioso Central y Periférico, pero también en otras estructuras como aparato digestivo, sistema inmune y células cromafines, lo que explica los efectos adversos de los opioides.

Cuando se produce la unión del agonista opioide al receptor se produce una cascada de procesos bioquímicos intracelulares, cuyo efecto final es la disminución de la actividad neuronal –espontánea y al estímulo– de las vías nociceptivas. Actúan también sobre receptores de la corteza cerebral y del sistema límbico, disminuyendo la integración de la información nociceptiva y alterando la incorporación de los procesos afectivos en la sensación y percepción del dolor.

Sus efectos adversos más frecuentes se dividen en transitorios y permanentes e incluyen: náuseas, vómitos, somnolencia; estos revierten en 48–72 horas por desarrollo de tolerancia a los mismos. Dentro de los efectos adversos permanentes se encuentra el estreñimiento, siendo el efecto adverso más frecuente de los analgésicos opioides. No se desarrolla tolerancia por lo cual su prevención y tratamiento debe ser concomitante al iniciar el uso de opioides y constante a lo largo del tratamiento.

En situaciones particulares, puede presentarse el llamado síndrome de neurotoxicidad Inducida por opioides (NTIO), con mioclonias, grados variables de depresión de conciencia y confusión. En este caso está indicada la reducción de dosis o la estrategia de Rotación de opioides. En casos excepcionales este puede llegar a ser grave y presentarse con bradipnea e hipoxemia por depresión del centro respiratorio. Esto es excepcional a las dosis empleadas habitualmente y se evita realizando una adecuada titulación del opioide. Los factores de riesgo para el desarrollo de NTIO son: insuficiencia renal, hepatocítica o presencia de deshidratación. En casos de Neurotoxicidad grave con presencia de bradipnea e insuficiencia respiratoria está indicada la administración de naloxona,

antagonista opioide que revierte de forma transitoria e inmediata el cuadro. Esta debe ser utilizada según la recomendación y en conjunto con el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT). Cabe aclarar que la naloxona está contraindicada en el caso de que dicho cuadro se presente en pacientes en situación de últimos días o agonía.

CLASIFICACIÓN

Según su potencia analgésica en **opioides menores o débiles** (codeína, tramadol) y **opioides mayores o potentes** (morfina, metadona, fentanilo, oxycodona).

La elección del opioide dependerá de la intensidad del dolor según la escalera analgésica de la OMS. Debemos tener en cuenta otros factores a la hora de indicar el tratamiento: la vía de administración que utilizaremos, el perfil de efectos secundarios de cada uno de ellos y la disponibilidad de opioides de cada centro.

Si un paciente presenta un dolor de severa intensidad estamos habilitados a iniciar tratamiento con opioides del tercer escalón. Por otra parte, si el paciente venía recibiendo opioides menores como el tramadol y no controla el dolor con dosis máximas del mismo, este debe suspenderse e iniciar tratamiento con opioides del tercer escalón.

Cuando iniciamos tratamiento con Morfina, debemos dedicar parte de la consulta a explorar mitos y miedos acerca de la misma, ya que de esto dependerá en gran parte el éxito en la adherencia al tratamiento. Asimismo, debemos advertir sobre la aparición de los posibles efectos secundarios que no deben motivar la suspensión del tratamiento.

TRAMADOL

Se trata de un opioide sintético débil con doble mecanismo de acción, agonista opioide e inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

La dosis de inicio es de 50 mg cada 6 horas, con un máximo de 400 mg/día.

En pacientes mayores de 75 años, así como en insuficiencia renal, se prolonga la vida media por lo que es necesario ajustar dosis. En estos casos no se recomienda exceder los 300 mg/día.

Su forma de presentación oral es en comprimidos, gotas o suspensión, esta última asociada a paracetamol.

Cabe destacar que en nuestro país contamos con variadas presentaciones en gotas según el fabricante, por lo que se recomienda tener claro cuál es la equivalencia en gotas a 100 mg de la presentación disponible en la institución donde se trabaja.

Presenta, a diferencia de la morfina, buena biodisponibilidad oral, por lo que la equivalencia con la vía parenteral es 1:1 (igual dosis por todas las vías).

Comparte los mismos efectos adversos con los opioides mayores, los cuales serán tratados junto con estos.

CODEÍNA

Agonista Opiode natural, con propiedades antitusígenas y antidiarreicas. Se transforma en morfina a nivel hepático, lo que incide en su potencia analgésica. Es el opioide disponible en Uruguay con menor potencia analgésica.

Su presentación es exclusivamente vía oral, y en nuestro medio solamente contamos con presentaciones combinadas con analgésicos no opioides (ibuprofeno, diclofenac, dipirona), lo que limita su uso por los efectos secundarios de estos de forma crónica. La dosis inicial es 30 mg cada 4-6 horas, con dosis máxima de 60 mg cada 4 horas.

MORFINA

Continúa siendo el opioide de elección para inicio de tratamiento en pacientes con dolor severo. Por vía oral, tiene su comienzo de acción a los 30 min, se obtiene el pico máximo de concentración sanguínea aproximadamente a las 2 horas, y su vida media plasmática no excede las 4 horas, por lo que debe indicarse con dicha frecuencia en pacientes sin insuficiencia renal ni hepatocítica.

La presentación oral está disponible en solución comprimidos y a su vez estos pueden ser de liberación inmediata (Serenal R) o prolongada (Vendal).

La morfina de liberación inmediata en solución (licor de Brompton R,) está disponible en dos concentraciones: 300 mg/100 ml o 600 mg/ 100 mL; es decir, que cada 1 mL contiene 3 mg o 6 mg, respectivamente. Para su dosificación conviene utilizar una jeringa y esta no debe diluirse en agua. La disponibilidad de la morfina por vía oral es aproximadamente la mitad que por vía parenteral, por lo que esto es fundamental y debe tenerse en cuenta a la hora de rotar opioides a vía intravenosa o subcutánea, teniendo en cuenta que la relación vía oral/parenteral es 2/1.

La dosis de inicio es 5- 10 mg cada 4 horas, debiendo ajustarse la dosis cada 24-48 horas.

La morfina de liberación prolongada (Vendal R, SM retard) se reserva para casos de dolor estable y controlado. La comodidad de posología cada 12 horas le permite al paciente el mantenimiento del tratamiento a largo plazo. Esta forma de presentación cuenta con una cubierta par su absorción por lo cual no debe fragmentarse. El rescate en este caso se realizará con un opioide de liberación inmediata.

Cuando la utilización de la vía oral no sea posible, la vía subcutánea es la alternativa más eficaz ya que es una vía inocua y de fácil manejo.

Se utiliza en bolo con una posología cada 4 horas o en infusión continua. La morfina subcutánea no requiere dilución en suero fisiológico.

TITULACIÓN Y ROTACIÓN DE OPIOIDES

Consiste en el aumento gradual y paulatino de la dosis para evitar aparición de efectos adversos. Depende del opioide y de la forma farmacéutica.

En caso de dolor no controlado, se recomienda un aumento de 30–50% de la dosis diaria total (DDT) teniendo en cuenta en la misma los rescates utilizados el día previo.

De igual forma, en caso de aparición de efectos secundarios no corregibles de otra forma, debe descenderse la dosis un 30–50%, para evitar la aparición de síndrome de abstinencia.

La **rotación de opioides** es una estrategia de cambio de un opioide por otro para mejorar el equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios de estos fármacos; en general por toxicidad severa, requerimiento de dosis muy altas que dificultan su uso, dolor de difícil manejo, o desarrollo de tolerancia. En la práctica se limita a la morfina, la metadona y el fentanilo.

Para su realización se debe determinar la dosis total utilizada en 24 horas del opioide actual y llevarla según las tablas equianalgésicas a la dosis equivalente de morfina oral (DEMO). De esta forma se calcula la dosis equivalente del nuevo opioide al cual se rotará para indicar la analgesia a una dosis inicial efectiva.

Puede resumirse en los siguientes pasos:

- Determinar la dosis total utilizada en 24 horas con el opioide actual (Dosis de morfina oral diaria=DEMO)
- Buscar en la tabla la dosis equianalgésica correspondiente a la vía de administración del nuevo opioide.
- Reducir un 30% de la dosis equianalgésica calculada del nuevo opioide debido a la tolerancia cruzada incompleta entre los distintos opioides.
- La dosis total nueva calculada se divide entre el número de dosis diarias.
- Indicar opioides de liberación rápida para dosis de rescate.

Dosis equianalgésicas de opioides orales y recomendaciones de dosis para rotación

MORFINA – METADONA	
DEMO	METADONA
30 a 90 mg/día	÷ 4
91 a 300 mg/día	÷ 8
Mas de 300 mg/día	÷ 12

COADYUVANTES

Son medicamentos cuya indicación primaria es diferente del alivio del dolor, pero son potencialmente útiles como analgésicos en situaciones clínicas donde los opioides parecieran ser insuficientes.

Reducen efectos adversos de otros analgésicos, alivian síntomas neuro-psíquicos que acompañan al dolor como ansiedad, depresión.

Efecto ahorrador de opioide. Son los fármacos de elección en el dolor neuropático.

	Fármaco	Dosis	Indicación	Efectos adv	Otros
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina	Inicial: 10-25 mg/día Usual: 50-75 mg/día Administrar en la noche	- D o l o r neuropático -Depresión -Insomnio - D o l o r espasmódico vesical	Sequedad bucal, enlentecimiento gástrico, estreñimiento, visión borrosa, RAO, Hipotensión, confusión, sedación, aumento de peso, aumento de intervalo QT	-Su efecto analgésico se observa a los 3-7días aprox. -Retirar de forma progresiva. -Requiere monitorización con ECG con dosis >75mg/día
Antidepresivos Duales	Venlafaxina	Inicial: 37.5mg/día Usual: 75-225 mg/día	- D o l o r neuropático -Depresión	HTA, náuseas, xerostomía, disfunción sexual	Se metaboliza a nivel hepático, se elimina a nivel renal por lo que en la insuficiencia renal requiere de ajuste de dosis.
	Duloxetina	Inicial: 30 mg/día Usual: 30-120 mg/día Alejado de las	I g u a l e s indicaciones q u e Venlafaxina	I g u a l e s indicaciones Venlafaxina	No se recomienda en pacientes con insuf. Hepática, requiere reducción de dosis con insuf

		comidas			renal
Anticomiciales	Carbamazepina	100–800 mg/día (dosis max 1200 mg/día)	De elección en Neuralgia del trigemino	Nauseas, vómitos, hiponatremia, alteraciones visuales, aplasia medular	Precaución en insuficiencia hepática
	Gabapentina	300–3600 mg/día Iniciar con 300mg en la noche, aumento gradual cada 48–72 hs según tolerancia.	De elección en todo tipo de dolor neuropático (excepto neuralgia del trigemino)	Somnolencia, mareos, cefaleas, déficit atencional, visión borrosa, aumento de peso, edema periférico	Requiere de ajuste de dosis con insuf renal. Contraindicado en paciente con diálisis. Retirar de forma progresiva Administrar lejos de los antiácidos
	Pregabalina	75 mg–600 mg/día Inicio 75mg en la noche, aumentar cada 3 días.	– Igual a las indicaciones que la gabapentina	Igual a las indicaciones que gabapentina	Igual a las indicaciones que gabapentina
Benzodiazepinas	Diazepam	1–20 mg/día Vida media 24hs	– Espasmos musculares agudos o contractura – Dolor asociado ansiedad – Dolor neuropático que no mejora con antidepresivos o anticomiciales	Somnolencia, vértigo, visión borrosa, confusión, depresión.	Asocia efecto relajante muscular más potente que otras benzodiazepinas Mayor efecto ansiolítico
	Clonazepam	Usual: 0,5–2 mg/día (dosis max 8 mg/día) Vida media 12–24 hs	Igual a las indicaciones que Diazepam	Igual a las indicaciones que Diazepam	
	Lorazepam	0,5–6 mg/día Vida media 6–12 hs	Igual a las indicaciones que Diazepam	Igual a las indicaciones que Diazepam	Primera elección como hipnótico De elección en adultos mayores, alcoholistas o con insuf hepática

Corticoides	Dexametasona Prednisona	Dexametasona 2mg = Prednisona 13 mg Para dexametasona según el dolor óseo o neuropático 2-8 mg/día dosis única matinal	-Dolor con componente inflamatorio (oseo, infiltración, cefaleas, oclusión) -Náuseas -Hipercalcemia -Sd vena cava superior - Anorexia -Sensación de bienestar	Agudos: Inmunosupresión, hipo, hiperglicemia, HTA, insomnio, delirio, depresión, manía. Cronicos: Cushing, miopatía, gastritis, UGD, aumento riesgo de sangrado digestivo, osteoporosis	Disminuir la dosis de forma paulatina luego de administrar mas de 7-10 días.
Bifosfonatos	Pamidronato	90 mg i/v en 500-1000 ml de SF a pasar en 2-4 hs cada 3-4 semanas	-Dolor de causa ósea -hipercalcemia	Artralgias, sd pseudogripal, hipocalcemia, desbalance iónico (K, Mg, fosfato), diarrea, constipación, náuseas, insuficiencia renal, osteonecrosis mandibular	Ajustar dosis con Insuf renal
	Ac. Zoledrónico	4 mg i/v en 100 cc de SF a pasar en 15 min cada 3-4 semanas	Iguales indicaciones que Pamidronato	Iguales indicación que Pamidronato	Iguales indicaciones que pamidronato

VIAS DE ADMINISTRACION DE LOS FÁRMACOS

La gran mayoría de los fármacos deben administrarse por vía oral de acuerdo a las pautas de la OMS. Sin embargo, existen situaciones en las que no puede utilizarse (náuseas y vómitos, disfagia, tumores de cabeza y cuello, depresión de conciencia, situación de últimos días o agonía) por lo que la vía subcutánea se utilizará de preferencia. Destacaremos sobre todo las características más importantes de la vía s/c:

Es eficaz y permite asociar diversos fármacos mediante uso de infusores elastoméricos.

Fácil colocación y utilización: incluso muy buenos resultados instruyendo a la familia y al enfermo en el manejo de la vía s/c.

Buena aceptabilidad de parte de la familia y paciente

Eficiencia: permite un buen control de síntomas en domicilio

Durante su colocación se deberá evitar zonas con eritema, endurecimiento, infección local o zonas irradiadas. Se deberá cambiar la mariposa cada 5-7 días

Existe una extensa lista de fármacos que pueden utilizarse por esta vía (de uso frecuente), una lista de fármacos de uso ocasional y fármacos que no pueden utilizarse por esta vía.

(Guía clínica de vía subcutánea, usos y recomendaciones PRCPEX, <https://saludextremadura.ses.es/paliex>)

Los pacientes excepcionalmente requieren de una vía venosa para el control del dolor. En general, no se recomienda por las dificultades técnicas, la restricción de la movilidad que ocasiona al paciente y la poca aceptación familiar. Una situación especial se da frente a un paciente que presenta acceso venoso periférico para administración de un tratamiento específico de otra causa (hidratación, antibioticoterapia), situación en la cual podrá utilizarse esta vía para el manejo del dolor.

La vía transdérmica también es una alternativa a la oral, pero únicamente para la administración de analgésicos (Fentanilo, Diclofenac y Ketoprofeno).

La vía intramuscular no se recomienda por ser dolorosa y tener absorción errática de los fármacos.

La vía rectal es una alternativa válida a la vía oral en casos también excepcionales.

SINTOMAS DIGESTIVOS

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas son una sensación desagradable subjetiva, definida como la sensación de vómito inminente. El vómito es la expulsión del contenido gastrointestinal a través de la boca.

Causas:

Estímulo de receptores implicados a nivel central:

Centro del vómito: hipertensión endocraneana (tumor primitivo de SNC o metástasis), compromiso meníngeo (carcinomatosis, meningitis), radioterapia craneana

Zona quimio-receptora o gatillo: en esta zona actúan opioides, citotóxicos, disonías, acidosis, uremia, insuficiencia hepática, toxinas bacterianas / fiebre.

Estímulo de centros corticales superiores: ansiedad.

Estímulo de receptores periféricos (vagales):

Distensión gástrica, síndrome de aplastamiento gástrico

Gastroparesia

Distensión intestinal, impactación fecal

Irritación de mucosa esofágica gástrica (esofagitis, gastritis)

Irritación peritoneal

Compromiso mediastinal

Tos

Tratamiento no farmacológico:

Suspender transitoriamente la VO, al retomar la VO administrar alimentos frescos, pocas proporciones, no forzando la ingesta, no forzar contacto con aromas fuerte.

Los vómitos ocasionados por los opioides generalmente desaparecen a las 48 / 72 hrs de iniciado el tratamiento, por lo que en ese plazo debe prescribirse junto a antieméticos. (ej: metoclopramida).

Tratamiento farmacológico:

Cuando se dan como tratamiento de los vómitos, usar vía IV o SC

Identificar el mecanismo de los vómitos, y usar el antiemético indicado; puede combinarse antieméticos con distinto mecanismo de acción.

Los antieméticos se clasifican según su mecanismo de acción:

Acción a nivel de la zona gatillo quimiorreceptora (ZTQ)/centro del Vómito.

Acción a nivel periférico predominantemente en el tracto gastrointestinal

Antagonistas 5-HT₃ (antiserotoninérgicos – efecto central)

FARMACO	PRESENTACION	DOSIS	MECANISMO DEACCION	EFFECTOS ADVERSO S
Ondansetrón	Ampolla IV o SC Comprimidos	4 y 8 ml C/ 8 horas 4 y 8 mg c/ 8 horas	Antagonistas 5-HT ₃ (antiserotoninérgicos)) por lo que son los recomendados en el tratamiento profiláctico de emesis por quimioterapia.	Estreñimiento
Metocloprami	Ampollas IV o	10–20 mg	Acción a nivel	Reacción

da Primperan ® Caillomida ® Revalidan ®	SC Comprimidos Solución (5 ml=5mg) Gotas 2.6 mg/ ml	cada 6 horas	periférico predominantemente en el tracto Gastrointestinal (en aferencias vagales) Centrales	extrapiramidal, sedación, somnolencia, hipotensión postural
Domperidona Motilium®, Domper®,	Comprimidos 10 mg Suspensión (5 ml=5 mg). Gotas (10 mg/ ml) Ampollas (10 mg/ml) uso IV	10–20 mg cada 6 horas	Acción igual que la Metoclopramida.	No atraviesa la barrera hemato- encefálica, y por lo tanto, tiene menos posibilidades de dar reacciones extrapiramidales.
HALOPERIDO L(SC, VO)	Gotas 2mg / ml: (Haloperidol ®, Haldol ®) – Comprimidos de 1, 5 mg y 10 mg (Haldol ®, Akroperidol ®, Haloperidol ®) Ampollas de 5 mg/ml (Akroperidol ®, Haldol ®)	Iniciar tto antiemético siempre por vía SC. El efecto antiemético se logra con 1 mg.	Acción a nivel de la zona trigger quimiorreceptora (ZTQ)/centro del vómito. • antiemético ansiolítico antipsicótico o Antiemético de elección cuando el vómito está provocado por estímulo Central	Los efectos neurológicos son los más comunes. Síntomas extrapiramidale s

Levomeproma zina	(VO, SC, IV) Ampollas 25 mg/ml (Nozinan ®) Comprimidos de 25 mg (Nozinan ®, Nidrane ®)	Iniciar con dosis bajas (6,25 ó 12,5 por dosis)	Igual al Haloperidol. Se prefiere en aquellos vómitos de causa central y es una alternativa al haloperidol cuando el paciente está muy ansioso o angustiado, debido a que tiene un mayor poder de sedación.	Somnolencia y sedación. Frecuentemente (10–25%): sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento.

ESTREÑIMIENTO

Se define como una disminución del número de deposiciones o existencia de esfuerzo o dificultad excesiva para expulsar las heces.

Causas:

Enfermedad de base: disminución de ingesta de sólidos y líquidos, patología orgánica intraabdominal, dolor abdominal.

Tratamiento farmacológico: Opioides, anticolinérgicos, etc.

Causas asociadas a la debilidad por la enfermedad: Reposo, confusión. Etc.

Causas Intercurrentes:

Hemorroides, fisura anal, tolerancia a laxantes.

Se puede asociar a aumento sintomático y complicaciones como dolor abdominal, flatulencias, fecaloma, obstrucción intestinal, intolerancia digestiva alta.

Tratamiento no farmacológico. : Supeditado a la situación funcional del paciente:

Estimular la ingesta de líquidos o jugos de fruta natural.

Ingerir alimentos ricos en fibras

Realizar actividad física en la medida de lo posible

Valorar consumo de fármacos que perpetúen la sintomatología.

Tratamiento farmacológico:

FARMACO	Latencia de efecto (horas)	DOSIS	MEC DE ACCION	EFFECTOS ADVERSOS
Lubricantes. Vaselina o parafinaliquida. (Pentolax1 ®, SualaxNF ®)	6-8	5-10 cc cada 8-12 horas.	Lubrican y ablandan las heces.	Malabsorción de vitaminasliposolubles.
Osmóticos Salinos *: Sales de magnesio (hidróxido,sulfato,cloruro): Enemol ®, Fleet ®	1-3	15 gr en 250 cc de agua	Las moléculas no absorbibles arrastran agua hacia la luz intestinal.	Trastornos electrolíticos. Evitar en insuficiencia renal, falla cardiovascular.
Osmóticos no salinos*: (Lactulón®, Lactulax ®)	24-48	15 a 30 cc día	Las moléculas no absorbibles arrastran agua hacia la luz intestinal.	Dolor cólico intestinal Flatulencia.
Estimulantes del peristaltismo -Bisacodilo oral -Bisacodilo Supositorio -Glicerina (presentación en supositorios)	6-12 0.25-1 0.5-1	10 a 15 mg 10mg I/R 1 sup/día	Aumentan el peristaltismo intestinal. No Son los más usados en la disfunción intestinal asociada al uso de opioides	No deben utilizarse si se sospecha de Oclusión intestinal.

*Los laxantes osmóticos salinos y no salinos estarían indicados si no hay respuesta en la asociación de estimulantes y lubricante y sobretodo en paciente con toma de opioides con estreñimiento con heces duras.

OCLUSION INTESTINAL MALIGNA

Una de las definiciones más aceptadas es la evidencia clínica de obstrucción intestinal; obstrucción intestinal más allá del ligamento de Treitz, en el contexto de un diagnóstico de cáncer intraabdominal incurable, o diagnóstico de cáncer primario no intraabdominal con clara enfermedad peritoneal (*J Pain Symptom Manage* 2007;34:549-59).

Frecuencia global de 3 a 15 %. Se asocia como complicación en cánceres digestivos (10 a 28%) y ginecológicos (20 a 50%). Son responsables la afectación de intestino delgado en un 60%, colon en un 40%, ambos 20%.

Puede ser única o múltiple (masas peritoneales), completa o parcial (sub-oclusivas) Presentación clínica:

Síntomas subagudos: náuseas, vómitos (de intensidad y aspecto variables según topografía de la obstrucción), hipo, detención del tránsito para materias y gases parcial, dolor nociceptivo visceral (tipo cólico o continuo al evolucionar).

Signos: distensión abdominal, timpanismo difuso, ruidos hidroaéreos aumentados y en la evolución disminuidos, deshidratación.

Diagnóstico:

Clínico con confirmación radiológica (dependiendo de la situación del paciente). Evaluación por imágenes:

- Diagnóstico y causa de la obstrucción

- Sitio: único vs múltiple

- Intestino delgado vs grueso

- Parcial (mayoría de los casos) vs completa Generalidades del abordaje terapéutico:

Se deberá valorar el estado general del paciente, PS, terreno, comorbilidades, valorando al paciente con un equipo inter y multidisciplinar (cirujano, oncólogo, paliativista, etc), sin perder de vista la voluntad del paciente y su familia.

Los tratamientos posibles son la cirugía, la paliación endoscópica la aspiración digestiva y la terapéutica farmacológica sintomática paliativa (*Med Clin (Barc)*. 2010;135(8): 375-381).

Tratamiento Médico

El objetivo es el control sintomático. Aliviando el dolor, reducir vómitos en un número aceptable para el paciente y aliviar náuseas.

Con respecto al uso de la SNG. Su beneficio máximo es en las primeras 48-72 horas, luego de ese tiempo, se utilizará como medio de desgravitación.

Suspenderemos la Vía oral. Hidrataremos de ser posible

Tratamiento sintomático:

Si dolor continuo: Morfina: infusión subcutánea continua (ISC), Infusión endovenosa continua (IEVC).

Si dolor cólico: Butilbromuro de hioscina 40 a 120 mg/día por ISC, IEVC, Transdérmica, se puede agregar Octreotida 0.5 mg día. Reducen secreciones gastrointestinales.

Antieméticos:

Metoclopramida: bloquea los receptores de la dopamina (D2) a nivel central y periférico, tiene una acción facilitadora de la liberación de acetilcolina y a dosis altas antagoniza los receptores de 5HT3. La acción mixta, central y periférica, confiere a la metoclopramida un efecto antiemético y también procinético digestivo, por lo que de preferencia se debe evitar en pacientes con dolor cólico.

Haloperidol y fenotiazinas: (clorpromazina y levomepromazina) son fármacos neurolepticos que bloquean los receptores de la dopamina a nivel central. Poseen una potente acción antiemética pero no procinética. Entre estos fármacos, el haloperidol es considerado como el más idóneo porque provoca menos somnolencia y efectos anticolinérgicos.

Butilbromuro de hioscina: es un fármacos anticolinérgicos que ejercen su acción antiemética mediante el bloqueo de la acetilcolina, a nivel central y periférico asociado un efecto antisecreto.

Antagonista de los receptores 5HT3: Un estudio fase II, no controlado, ha demostrado un índice de control antiemético de la OIM superior al 80% utilizando Granisetron, incluso en aquellos casos que no hubieron respondido al tratamiento antiemético habitual previo (*Arch Surg. 1997;132:1093-7*).

También se recomienda la Dexametasona 8 mg iv a fin de disminuir edema local regional.

Oclusiones completas sin posibilidad de reversibilidad en etapa de vómitos fecaloideos: es indicación de sedación. (*Cuidados Paliativos: Control de Síntomas* DR. MARCOS GÓMEZ SANCHO; DR. MANUEL OJEDA MARTÍN. Adaptado por Gabriela Píriz. NCCN https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf)

ANOREXIA

Es la pérdida de apetito que incluye la disminución de la ingesta.

Causas principales:

Progresión lesional

Intolerancia digestiva alta (náuseas y vómitos)

Alteraciones de la boca (micosis orofaríngea, mucositis, aftas, úlceras)

Dolor no controlado,

Alteraciones metabólicas como disonías (ej: hipercalcemia)

Insuficiencia renal o hepatocítica.

Fármacos (ej. Quimioterápicos), ansiedad y depresión.

Presentación de porciones abundantes en paciente con repugnancia

Olores extremadamente fuertes vinculados a la preparación alimenticia

Tratamiento no farmacológico.

Preparación de los alimentos donde el paciente no sienta el aroma, servir comidas a gusto del paciente, con presentación llamativa.

Alimentación fraccionada, porciones pequeñas.

Tratamiento Farmacológico:

El efecto de los fármacos es de corta duración (no mayor de cuatro semanas) y con escaso efecto sintomático.

FARMACO	PRESENT.	DOSIS	MEC. DE ACCION	EFFECTOS ADVERSOS
Dexametasona	v/o	2–4mg/día	Previenen o suprimen las respuestas inmunes e inflamatorias	Hiperglicemia (control con HGT eHTA) HipertensiónInsomnio
Acetato de Megestrol Megace®, Megastrol®.	v/o	1 60 mg cada 8 u 12 horas.	Actividad antiestrogénica, efectos antigonadotrópicos, antiandrogénicos y anticáncer	Riesgo de Tromboembolismo
Metoclopramida Para la saciedad precoz.	v/o	5–10 mg30 minutos previo de las comidas y antes de dormir	Acción a nivel periférico predominantemente en el tracto Gastrointestinal (en aferencias vagales) centrales	Síntomas extrapiramidales.

Olanzapina	v/o	5 mg/día	Antipsicótico, antimaníaco y estabilizador del ánimo. Presenta afinidad por receptores de serotonina, dopamina, muscarínicos colinérgicos, alfa-1- adrenérgicos e histamina.	Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol elevados, glucosuria; somnolencia, discinesia, acatisia, parkinsonismo; hipotensión ortostática.

Es importante explicarle a el paciente y a la familia, que la anorexia puede llegar a ser un síntoma irreversible y definitivo en todo paciente con una enfermedad terminal.

XEROSTOMIA (boca seca)

Causas

Quimioterapia (temporal y mejora de dos a ocho semanas después de finalizado el tratamiento).

Radioterapia en la cabeza, la cara o el cuello (puede ser temporal o permanente).

Farmacos: diuréticos, analgésicos, antidepresivos.

Mucositis

Deshidratación

Tratamiento no farmacológico:

Mantener la boca fresca e hidratada e incrementar la ingesta de líquidos (si el estado del paciente lo permite)

Humedecer la boca con una gasa embebida en agua fresca cada media hora

Usar vaselina o manteca de cacao para mantener los labios hidratados

Sugerir pastillas cítricas o de vitamina C, chicles sin azúcar, cubitos de hielo, helados de agua a fin de estimular la salivación.

CANDIDIASIS ORAL:

Infección oral micótica, agente etiológico responsable mas frecuentemente Candida Albicans.

Compromete inicialmente mucosa lingual, yugal, encías, paladar blando y duro. Se puede extender a

laringe y faringe pudiendo en casos más severos prolongarse al esófago.

Factores predisponentes: sequedad de boca y/o Deshidratación, corticoterapia, uso de antibióticos, tratamiento con radio y quimioterapia.

Tratamiento no farmacológico:

Higiene adecuada de cavidad bucal.

Evitar uso de prótesis dental durante un tiempo si la boca está muy inflamada o dolorida

Tratamiento farmacológico:

Tratamiento Tópico: Miconazol gel 3 a 4 veces al día

Tratamiento Sistémico: indicado en la micosis orofaríngea severa o candidiasis esofágica

Fluconazol 100 mg por 7 a 10 días VO.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS

DISNEA

La disnea se presenta en el 30– 40% de los pacientes con cáncer avanzado y en 65– 70% de los pacientes con una patología pulmonar avanzada. Es considerado un factor de mal pronóstico a corto plazo (*Guía SECPAL*).

En primer lugar se debe analizar la causa de la disnea y según cada paciente en particular la pertinencia de estudio y la búsqueda de causas reversibles.

Directamente asociadas al tumor	Indirectamente asociadas al tumor	Asociadas a tratamientos
Parálisis frénica	Trastornos hidroelectrolíticos	Neumonitis post-rádica
Carcinomatosis linfangítica	Anemia	Cirugía (lobectomía)
Invasión pleural	Neumonía	Toxicidad pulmonar inducida por quimioterapia
Oclusión de la vía aérea	Atelectasia	Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia
Derrame pleural	Caquexia	Pericarditis inducida por quimioterapia

Síndrome vena cava superior		
Lesiones intraparenquimatosas		

Estrategia terapéutica:

Tratamiento no farmacológico: estas intervenciones poseen menor evidencia que otras modalidades de tratamiento pero pueden ser beneficiosas en algunos pacientes.

Transmitir tranquilidad y seguridad No abandonar al paciente

Favorecer corrientes de aire a la cara Posición sentada

Adaptabilidad del entorno al paciente (Aproximación de mobiliario por ej)

Tratamiento farmacológico:

Opioides sistémicos: es la opción más utilizada con demostración de su eficacia en la paliación de la disnea. La droga más estudiada y utilizada es la Morfina. Se sugiere iniciar con dosis bajas e ir ajustando según los requerimientos del paciente comenzando con 5mg cada 4 horas o 20 a 30 mg/d en infusión continua. Siempre prescribir dosis de rescate las cuales se calcularán un 10% de la dosis diaria total hasta lograr el alivio del paciente.

En pacientes que ya recibían opioides, se debe calcular dosis equianalgésica y aumentar la dosis en un 25-50%.

A dosis y vías adecuadas y adaptadas a los requerimientos del pte no genera depresión respiratoria. (*Nat Clin Pract Oncol.* 2008 Feb;5(2):90-100. doi: 10.1038/ncponc1034).

Benzodiazepinas: pueden considerarse cuando la ansiedad forma parte de las causas de la disnea o es un elemento que la agudiza. El fármaco mas utilizado es el Midazolam (*Vol. 39 No. 5 May 2010 Morphine Versus Midazolam for Dyspnea Management*) que se puede iniciar con 2,5- 5mg/día . El Diazepam, a dosis de 2 a 10 mg, cuando se buscan efectos más prolongados. Lorazepam , empezando con 0,5-2mg vía oral, con una dosis máxima de 10 mg/día.

Todos estos farmacos se ajustaran según respuesta clínica.

Oxígeno: si bien no hay indicación formal para su uso en pacientes sin hipoxemia, se ha observado mejoría subjetiva de la disnea en estos pacientes. "Se necesitan estudios aleatorizados que avalen formalmente esta indicacion" (*Palliat Med.* Junio 2009; 23 (4): 309-16. doi: 10.1177 / 0269216309104058. Epub 2009 20 de marzo).

Glucocorticoides: No están indicados para la paliación de la disnea, son útiles en el tratamiento de las causas subyacentes de la misma. Entre ellas el síndrome de vena cava por compresión tumoral,

linfangitis carcinomatosa, neumonitis r dica o por citostáticos.

Sedación paliativa: En algunos casos, las medidas mencionadas no alcanzan para aliviar la disnea configurando un síntoma r tractario. La sedación paliativa est  indicada en estos casos. (Ver sedación).

TOS

Su incidencia es de un 50% en pacientes con cáncer avanzado, llegando a 80–90% en pacientes con cáncer de pulmón. La importancia de su control radica en la gran afectación de la calidad de vida, ya que altera la comunicación, el sueño, puede generar incontinencia y exacerbar otros síntomas como el dolor.

Para el tratamiento, se debe en primer lugar descartar las causas potencialmente reversibles de la tos. Una vez descartadas, se debe realizar tratamiento sintomático específico.

Se debe comenzar con antitusígenos, ya sea de acción central o periférica. Los fármacos de elección son los opioides, sabiendo que la dosis necesaria es menor a la analgésica.

En nuestro país contamos con Etilmorfina (Nidiona gotas ), siendo el fármaco más usado y Codeína, destacando que este último se encuentra únicamente en combinación con otros analgésicos.

–Etilmorfina 10–20mg (1 ml=20 gotas) cada 6 horas.

–Codeina 30–60mg cada 6 horas (adaptar dosis según AINE asociado).

SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS

DELIRIUM

Estado confusional agudo que resulta de una disfunción orgánica cerebral difusa. Es la complicación neuropsiquiátrica más frecuente observada en pacientes con cáncer avanzado, con una prevalencia global de 26–44%, que aumenta al final de la vida, llega a 88% días u horas previo al fallecimiento. Ocasiona gran impacto en los pacientes, familiares y equipo asistencial. En pacientes con cáncer, el delirium se ha determinado como factor independiente de mal pronóstico de supervivencia a corto plazo.

El diagnóstico es clínico, es fundamental la anamnesis completa y un buen examen físico. Existen herramientas para el diagnóstico: Escala CAM–ICU (*Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM–ICU). JAMA 2001; 286:2703.*) y DSM IV

Criterios diagnósticos del DSM V

A– Alteración de la conciencia con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención

B- Cambio en las funciones cognoscitivas o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa o en desarrollo

C- La alteración se presenta en un corto período de tiempo y tiende a fluctuar a lo largo del día

D- Demostración a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio de que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.

Existen 3 formas de presentación:

Hipoactivo: Es el más frecuente en el paciente paliativo, pero es infra diagnosticado (*Hosie A, Davidson PM, Agar M, et al. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. Palliat Med 2013;27:486–498*); *De la cruz M, Ean J Yennu S, et al. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. Support Care Cancer 2015*).

Suele confundirse con depresión severa. Se caracteriza por tendencia a la hipoactividad, somnolencia, letargia y bradipsiquia.

Hiperactivo: Se caracteriza por presentar alucinaciones y agitación psicomotriz.

Mixto: Tiene componentes de ambos.

Existen Factores de riesgo para el desarrollo del delirium, los cuales se dividen en predisponentes; edad mayor a 65 años, deterioro cognitivo previo, trastornos del estado de ánimo, la privación sensorial y la historia previa de delirium.

Los factores desencadenantes o etiológicos pueden dividirse en causas extraneurológicas (las más frecuentes) y neurológicas.

Dentro de las causas extrínsecas neurológicas se encuentran fármacos anticolinérgicos, opioides, antagonistas H2, polifarmacia, privación de fármacos, drogas o alcohol, patología intercurrente como las infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas (hipercalcemia, hiponatremia , deshidratación), hipoxia, Retención aguda de orina, Fecaloma.

Dentro de las causas neurológicas mas frecuentes se encuentran: metástasis cerebrales, carcinomatosis meníngea, sangrado intracraneano.

La solicitud de paraclínica será dirigida a la búsqueda de causas reversibles , dependiendo de la situación clínica del paciente. No está indicado realizar estudios paraclínicos en pacientes en situación de últimos días.

Los pacientes en cuidados paliativos constituyen una población vulnerable para presentar delirium debido al cáncer en etapa avanzada o insuficiencia de órgano avanzada), la exposición a polifarmacia y a la naturaleza terminal de la enfermedad.

Tratamiento del Delirium

Estará dirigido a mejorar el confort del paciente y su familia, y a tratar la causa reversible en caso de que se identifique.

Se basa en dos pilares, cobrando especial relevancia el tratamiento no farmacológico, siempre y cuando la situación clínica lo permita.

--- No farmacológico

Consejo y contención familiar

Ambiente tranquilo

Estimular a reorientación con: estimulación cognitiva, higiene del sueño, fotos, calendarios, reloj.

El delirium puede aparecer en el contexto del síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides (NIO); en este caso según la gravedad se debe considerar la reducción de dosis, rotación de los mismos, hidratación y ajustar dosis a función renal.

En caso de metástasis cerebrales la RT puede ser considerado como tratamiento.

--- Farmacológico:

El uso de antipsicóticos mostró beneficio en la reducción de severidad y duración de los síntomas no se encontraron diferencias significativas entre el uso de haloperidol y antipsicóticos atípicos. (*Eficacia y seguridad de los antipsicóticos en el síndrome confusional. Rev Urug Med Int. Dic 2016 3; 34-43*)

Neurolépticos típicos: Bloquean receptores dopaminérgicos.

Haloperidol: Es el fármaco más utilizado en nuestro medio, especialmente cuando hay evidencia de agitación psicomotriz con alucinaciones. Se puede administrar vía oral o subcutáneo.

En el año 2007 la FDA emitió una alerta sobre el aumento de la mortalidad con el uso de haloperidol I/V. En nuestro país, el Comité Nacional de Farmacovigilancia del MSP, luego de realizar una revisión bibliográfica y análisis del tema, realizó recomendaciones de uso de haloperidol intravenoso, en pacientes con monitorización ECG continua, por lo que en los pacientes en atención paliativa no se utiliza esta vía.

Dosis inicio: 0.5–2.5 mg/día, cada 8–12 hs. Con dosis mayores a 5 mg/día se pueden observar efectos extrapiramidales.

Levomepromazina: Se puede administrar v/o, sc e i/v. Tiene efecto más sedativo que el haloperidol. Dosis inicio: 12.5–25 mg/ día.

Neurolépticos atípicos: Son similares en eficacia a los neurolépticos típicos, con menos efectos extrapiramidales.

La desventaja es que se encuentran solamente disponibles v/o.

- Risperidona: Dosis inicio 0.25–3 mg/día.
- Quetiapina: Es útil en pacientes que presentan deterioro cognitivo de base (Parkinson, Demencia). Dosis inicio: 25–50 mg/ día. Dosis máxima 300 mg/día.

Benzodiacepinas: Se pueden asociar a cualquiera de los otros grupos en caso de presentar agitación secundaria a sd. abstinencia alcohólica, refractaria a neurolépticos, el más utilizado es el midazolam. Un estudio randomizado que comparó la asociación de haloperidol y lorazepam mostró beneficio en la crisis de agitación cuando se comparó con el haloperidol como único tratamiento (D. Hul, S. Frisbee-Hume, A. Wilson, et al. Effect of Lorazepam with Haloperidol vs Haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced receiving palliative care. JAMA 2017 September 19; 318(11): 1047–1056. Doi 10.1001/jama.2017.11468).

Insomnio:

Se define como aquel trastorno que impide obtener la calidad o cantidad de sueño necesario para un correcto funcionamiento durante la vigilia. Es un trastorno frecuente en el paciente Oncológico, se ve en hasta un 75% de los pacientes y se da sobre todo en etapas avanzadas de la enfermedad. Puede afectar tanto al paciente como a la familia.

Es fundamental para el tratamiento determinar el tipo y la causa Tipos:

- insomnio de conciliación
- insomnio de mantenimiento
- mixto

Causas:

- Fisiológicas: ruidos, luz excesiva
- Psicológicas: ansiedad, depresión, miedos
- Farmacológicas: corticosteroides, opioides, anticonvulsivos, cafeína, barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol, antidepresivos tricíclicos, diuréticos.
- Síntomas no controlados: Dolor, disnea, trastornos digestivos y urinarios

Tratamiento:

- No farmacológico:
- ★ buscar ambiente tranquilo para dormir
- ★ técnicas de relajación
- ★ Promover compañía
- ★ Dar seguridad sobre la posibilidad de controlar el sueño

- ★ Explorar los miedos y la ansiedad con respecto a la muerte / enfermedad
- ★ Considerar la polisomnografía si la historia sugiere alteraciones en la respiración o en pacientes con tumores de la esfera ORL

- Farmacológico:

- ★ Control de síntomas: ansiedad (Alprazolam), depresión, suspender o rotar fármaco que predispone al insomnio, controlar el dolor.

- ★ Según el tipo:

- Conciliación: Se debe buscar un fármaco de vida media corta y de acción rápida: Zolpidem; Lorazepam; Melatonina: Midazolam;

- Mantenimiento: Se utilizan fármacos de vida media larga: Flunitrazepam, Clonazepam. Eszopiclona

- Mixto : Eszopiclona

	Grupo	Dosis de inicio y posología	Vida media	Efectos secundarios	Otros
Zolpidem	hipnótico o no BZD	5-10 mg v/o Lejos de las comidas	vida media breve (2 hs) inicio acción 15-30 min	Amnesia anterógrada, vértigos, mareos, cefaleas, somnolencia	Requiere ajuste de dosis con insuf. hepat
Lorazepam	BZD	1-2 mg v/o 1-3 veces/d Dosis máx 8 mg	Acción intermedia, entre 6-12 hs	Somnolencia diurna, astenia, confusión, ataxia, disartria, amnesia.	De elección en ins. hepática En sd. abs alcohólica

Midazolam	BZD.	7.5–15 mg v/o en la noche 2.5–5 mg sc o i/v	Acción ultra corta, menor a 6 hs y de corta duración 2 hs.	Somnolencia diurna, astenia, confusión, ataxia, disartria, amnesia.	En IR y/o hepat iniciar con 7.5 mg Contraindicado en M. Gravis, IH severa y glaucoma agud
Eszopiclona	Hipnótico o no BZD	1 mg v/ o separado de las comidas, Dosis máx 3 mg	Acción rápida (1 h), vida media 6–9 hs	Alteración del gusto, sequedad bucal, dolor abdominal, cefaleas, diarreas, prurito	En pacientes que no pueden recibir benzod Contraindicado en insuf. respiratoria severa
Flunitrazepam	Bzd.	0.5–1 mg v/o Dosis max 2 mg/día	Acción intermedia 6–12 hs	Somnolencia diurna, astenia, confusión, ataxia, disartria, amnesia.	Precaución en insuf. hepática y renal

CONVULSIONES

Es un fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas o actividad sincrónica a nivel del sistema nervioso central, en general son de corta duración, y sus manifestaciones pueden variar (sensitivas, motoras, autonómicas)

Pueden aparecer como un nuevo síntoma al final de la vida, en pacientes con metástasis cerebrales (35–50%) o con otras lesiones neurológicas, que generen un nuevo foco.

No se recomienda administrar fármacos antiepilépticos de forma profiláctica en pacientes que no han presentado crisis, ya que no han demostrado que disminuya el riesgo de crisis ni de desarrollar enfermedad epiléptica.

La forma de presentación más frecuente es la crisis parcial (79%), con o sin generalización secundaria seguida por las crisis generalizadas (18%) y por último menos frecuente el estado de mal epiléptico (2.5%)

Tratamiento

– Pacientes como muy corta expectativa de vida: Lorazepam 2 mg SC o IV 2 o 3 veces/día, controla las convulsiones y las previene en las últimas horas o días de vida.

Pacientes con antecedentes de enfermedad epiléptica: continuar con el anticonvulsivo eficaz conocido

siempre que el paciente tolere la vía oral. Si el paciente pierde la vía oral, las drogas antiepilépticas que pueden utilizarse por vía subcutánea son : Levetiracetam, Lorazepam y Midazolam

El estado de mal convulsivo, de no controlar con los protocolos adecuados puede ser causa de sedación paliativa.

SEDACIÓN PALIATIVA

Es la administración de fármacos en dosis y combinaciones requeridas para disminuir la conciencia de un paciente, con una enfermedad avanzada y terminal, para aliviar uno o más síntomas refractarios, con su consentimiento explícito, implícito o delegado. (Porta-Sales J, Nuñez-Olarte JM, Altisent R, Gisbert A, Loncan P, Muñoz D et al. Aspectos éticos de la sedación en Cuidados Paliativos. Med Pal. 2002; 9: 41-6)

Es una medida terapéutica paliativa en el paciente con enfermedad terminal cuando hay un síntoma refractario que provoca sufrimiento al paciente, cuando otros tratamientos se han mostrado ineficaces.

SINTOMA REFRACTARIO: son aquellos que no pueden controlarse adecuadamente con tratamientos disponibles, aplicados por médicos expertos, en un plazo razonable.

- Los síntomas que pueden conducir a sedación paliativa son (enumerarlos en lista) , disnea sin causa corregible (EPOC terminal, insuficiencia cardíaca terminal, linfangitis carcinomatosas, entre otras), hemorragia masiva que no puede ser controlada por procedimientos invasivos, delirium hiperactivo sin causa corregible que pone en riesgo la integridad física del paciente o de sus cuidadores, estado de mal convulsivo sin respuesta a tratamiento protocolizado, oclusión intestinal que no puede resolverse con tratamiento quirúrgico o medico en el caso de la oclusión intestinal maligna, cuyos síntomas (vómitos, dolor abdominal) provocan sufrimiento en el paciente, dolor que no puede controlarse con tratamientos protocolizados llevados a cabo por equipos especializados.
- Con respecto la sedación paliativa por sufrimiento psicológico o existencial no existe consenso de los expertos respecto a su indicación, sobre todo por las dificultades en establecer la refractariedad de este síntoma.
- Distintos estudios muestran que la sedación paliativa correctamente indicada no tiene incidencia en la sobrevida de los pacientes, (es decir que los pacientes en etapa final de su enfermedad con síntomas refractarios que se sedan, no viven menos que aquellos pacientes en igual situación en los que se opta por no sedar) Esto debe ser aclarado porque puede ser una preocupación que presenten familiares o los propios pacientes a la hora de consentir esta medida terapéutica.
- En igual sentido es importante diferenciar la sedación paliativa de la eutanasia. La

eutanasia consiste en provocar activamente y de manera rápida la muerte del paciente para aliviar el sufrimiento, mientras que como ya fue dicho la sedación no tiene como objetivo la muerte del paciente sino la disminución de su estado de conciencia para aliviar el sufrimiento.

- Los fármacos de elección para la sedación paliativa son el Midazolam y la Levomepromazina.

Fármaco	Dosis subcutáneas
Midazolam* (ampollas 15 mg/3 ml)	Inducción (bolos): 2,5-5 mg** Inicial ICSC: 0,4-0,8 mg/h** Rescate (bolos): 2,5-5 mg** Máxima diaria: 160-200 mg
Levomepromazina* (ampollas 25 mg/1 ml)	Inducción (bolos): 12,5-25 mg Inicial ICSC: 100 mg/día Rescate (bolos): 12,5 mg Máxima diaria: 300 mg

FARMACOS

- El Midazolam es la droga de primera elección, las ampollas son de 15mg/ml y de 5mg/5ml.
- La inducción se realiza con bolos de 2.5 a 5 mg que puede repetirse de acuerdo a la respuesta cada 30 min. Luego continuar con infusión continua de 30 a 45 mg día que se ajustará según respuesta. Deben rescates con bolos de 2.5 a 5 mg iv o sc. La dosis máxima de Midazolam es de 200 mg/día.
- En el caso de los pacientes que se sedan por delirium refractario el fármaco de primera elección es la Levomepromazina. Las ampollas son de 25mg/ml. La dosis inicial será de 6.25 a 12.5 mg sc o iv, continuando con infusión continua o en bolos cada 8 hs de 25 a 75 mg dosis diaria. La dosis máxima de Levomepromazina es de 300 mg.
- Cuando no se logra sedación con fármacos descritos, el Fenobarbital es el fármaco de elección. Se puede administrar por vía sc o iv. Se deben suspender el Midazolam o

Levomepromazina indicados previamente.

- Se inicia con bolo de inducción de 100 mg y luego perfusión de 600 mg día sc o iv.
- Se deben indicar rescates con 50 mg de Fenobarbital (iv o sc lento) y reducir a la mitad la dosis de morfina si el paciente la estuviera recibiendo. La dosis máxima de Fenobarbital es de 1200 mg/día.
- Deben mantenerse los analgésicos que el paciente estuviera recibiendo, así como asociar anticolinérgicos como la butilioscina para manejo de los estertores agónicos.

ABORDAJE PSICOLÓGICO COMUNICACIÓN

La comunicación en Medicina se ha transformado en un desafío en la formación de los profesionales, en Oncología y Cuidados Paliativos cobra una especial relevancia. Numerosos estudios plantean que influye en la salud de los pacientes sobre diversos aspectos, como el estado emocional, la resolución de los síntomas, el estado funcional y el dolor.

Beneficios de una comunicación efectiva

- Mejor control de síntomas. Es imposible el control de los síntomas sin una comunicación efectiva, siendo ésta un componente de la terapéutica que con mucha frecuencia es “administrada en dosis subóptimas”.
- Mayor bienestar emocional. La comunicación reduce el malestar psicológico y permite transmitir expectativas realistas que favorecen la adaptación a la enfermedad y aumenta el compromiso de los pacientes en los cuidados.
- Favorece la esperanza realista: Una buena comunicación, permite involucrar al paciente y su familia y facilita los procesos adaptativos, aspecto que facilita el abordaje de la situación clínica.

Comunicación del Diagnóstico: Sugerimos acceder a este link

http://www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos/completa/documentos/anexos/Anexo3_Comunicarnoticias.pdf

Habilidades Comunicacionales: **Escucha activa:** Escuchar es un comportamiento activo que favorece la comprensión con el interlocutor. **Empatía:** Es la capacidad de ponerse en el lugar del otro y entender sus emociones y motivaciones. “entiendo que se sienta así por lo que le estoy diciendo”. (AMF

Aspectos a tener en cuenta: lo que sabe el paciente. Lo que quiere saber. Lo que le preocupa. ¿Qué ha estado pensando mientras esperaba los resultados?” ¿Cómo preferiría que nos manejemos con la información? ¿Desea que le expliquemos en detalle los tratamientos posibles? ¿Desea que le expliquemos en detalle los tratamientos posibles?.

Si conoce al paciente por primera vez y debe darle una mala noticia, hágalo en más de una entrevista.

El paciente olvida el 40% de la información recibida y más si han sido malas noticias. (*J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3618–3632.doi:10.1200/JCO.2017.75.2311.Epub2017Sep11./Patient–Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline).

Aspectos comunicacionales en pacientes oncológicos avanzados:

Planificación del Tratamiento: Antes de discutir las opciones de tratamiento específicas con el paciente, se sugiere aclarar los objetivos del tratamiento (cura vs prolongación de la supervivencia vs mejora de la calidad de vida) para que el paciente entienda los resultados probables y pueda relacionar los objetivos del tratamiento con sus objetivos de atención.

Discusión del pronóstico: Evite dar pronósticos precisos, en general no se cumplen y le generan mucha ansiedad al paciente. La capacidad de los clínicos para comunicar información pronóstica se complica aún más debido a la disponibilidad de nuevos tratamientos. (*Cancer*. 2008 Oct 1;113 (7Suppl): 1897–910).

Toma de decisiones sobre la línea de quimio con fin paliativo: Involucrar al paciente en el proceso favorece la decisión ante la toma de decisiones complejas .

DUELO

Es una **reacción adaptativa natural, normal y esperable** ante la pérdida de un ser querido.

El duelo **no es una enfermedad** aunque resulta ser un acontecimiento vital estresante de primera magnitud por el que atravesamos.

No se debe medicar a menos que estén presentes alteraciones severas en sus conductas basales durante un tiempo que perjudique al doliente.

Si bien es un **proceso normal** que se transita con los afectos, si los dolientes lo requieren se puede sugerir intervenciones psicoterapéuticas de apoyo.

Respuestas emocionales comunes:

- anestesia emocional
- conmoción, incredulidad y/o negación (muerte inesperada)
- Ansiedad de la separación del ser amado (preocupación por el ser amado y frecuentes imágenes intrusivas de muerte).
- Llanto, tristeza, insomnio, anorexia, fatiga, anhedonia, alucinaciones, retener objetos o lugares asociados con el fallecido.

- *El Duelo normal ocurre en el 50% al 85% de las personas después de una pérdida, tiene una duración limitada, comienza poco después de la pérdida y se resuelve en gran medida dentro del primer o segundo año.*

- **Diferencia entre duelo normal y trastorno depresivo**

CARACTERÍSTICAS	DUELO	DEPRESIÓN
Respuesta natural	Adaptativa.	Desadaptativa.
Cómo se sitúa al difunto	Identificación normal con el fallecido, sentimientos claros respecto a este.	Identificación excesiva con el difunto y gran ambivalencia de sentimientos hacia este, incluyendo ira.
Desencadenantes	Se identifica una pérdida causante.	Puede o no identificarse una pérdida.
Cognición	Preocupación constante por la pérdida, el fallecido y el futuro.	Enlentecimiento del pensamiento. Pensamientos centrados en su persona, con carácter negativo y persistentes. Pérdida de autoestima. Pérdida de memoria, atención y concentración.

Apego y relaciones sociales	Agradece la presencia de amigos o familiares que le escuchen o apoyen. Se disminuye la actividad social excepto con la familia, que aumenta. Introversión, pero deseo de compañía y apreciación por sus esfuerzos.	Aislamiento social y familiar. Pérdida de la conexión con el mundo. Disminución de la capacidad para cuidar a otras personas y entender sus buenas intenciones. Rechaza los actos sociales.
Ideas suicidas	Infrecuentes. Los dolientes fantasean con reunirse con su ser querido, pero no experimentan persistentes ideas de suicidio.	Frecuentes.
Sentimientos	Su autoestima no se ha visto afectada. Produce en otros empatía y comprensión.	Existen sentimientos de desvalorización. Produce irritación y fastidio en los demás.
Tiempo de superación	Los síntomas ceden con el tiempo y desaparecen entre 6 meses y un año.	Puede durar años. Los síntomas no ceden con el tiempo y pueden empeorar.
Características Somáticas	Mayor susceptibilidad a enfermedades físicas.	Mayor susceptibilidad a enfermedades físicas.
Placer	Restricción variable.	Restricción permanente.
Sueños e imaginación	Sueños relacionados con la pérdida, claros y vívidos.	Imaginación e ideas negativas.
Pérdida de iniciativa	No	Sí
Espiritual	Se cuestionan creencias sobre el sentido de la vida y las prioridades de esta.	No se plantea cuestiones, es más un monólogo interno centrado en lo negativo. <i>"Mi vida no tiene sentido"</i>
Estados emocionales	Humor cambiante a lo largo del día. Se conserva la capacidad para experimentar emociones positivas.	Constante rechazo, desesperanza y tristeza. Se inhibe la capacidad de experimentar emociones positivas
Respuestas	Responde al afecto, contacto físico y palabras tranquilizadoras.	Responde a las promesas o a la estimulación. Puede que no responda a estímulos externos.

INTRODUCCION:

La Oncofertilidad es la disciplina que busca proteger la fertilidad y función hormonal de niños, adolescentes y adultos jóvenes con diagnóstico de enfermedades oncológicas y/o médicas complejas cuyas patologías y/o tratamientos pueden comprometer su futuro reproductivo. Se trata de una subespecialidad médica que se nutre de diferentes especialidades como son: investigación básica, ginecología, medicina reproductiva, oncología, urología, hematología, genética y otras.

JUSTIFICACIÓN:

En Uruguay en el período comprendido entre 2012 y 2016 se registraron de acuerdo con el Registro Nacional de Cáncer en promedio; anualmente, (excluyendo al cáncer de piel no melanoma) 761 neoplasias malignas en personas de entre de 15 a 39 años. Esto representa un 5 % del total de las incidencias, similares cifras se describen a nivel mundial según datos de globocan.

Los tumores sólidos representan en conjunto el 80% de los nuevos casos. Los tumores más frecuentes en esta población son mama, tiroides, testículo y cérvix.

Mujeres	Topografía	Casos Promedio Anual	Todos los tumores
	Mama	112	465 (Promedio Anual)
	Tiroides	89	
	Cérvix	87	
	N.Hematológicas	50	
	Colo-recto	29	
	Ovario	16	
	Melanoma	12	
	Otros Ginecológicos	10	
	Otros (Digestivo no colo-recto, sarcomas, ORL y vías respiratorias, ap urinario	60	
Hombres	Testiculo	92	296 (Promedio Anual)
	N.Hematológicas	72	
	Colo-recto	23	
	SNC	17	
	Tiroides	14	
	Melanoma	12	
	Otros (Digestivo no colo-recto, sarcomas, ORL y vías respiratorias, ap urinario)	66	

1. GONADOTOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTO ONCOLÓGICOS :

Antes del inicio de cualquier tratamiento oncoespecífico debe realizarse una evaluación del riesgo de impacto en fertilidad. Procedimientos quirúrgicos, la radioterapia y los tratamientos sistémicos (quimioterapia, terapias biológicas, terapias dirigidas, inmunoterapia) pueden afectar la fertilidad en mayor o menor medida.

HOMBRES:

La magnitud del impacto del tratamiento oncológico sobre la fertilidad va a depender de varios factores

- El tipo de tumor a tratar
- Los tratamientos indicados
 - En el caso de los tratamientos sistémicos: las drogas a utilizar, la dosis, y su duración
 - En el caso de la radioterapia: la zona a irradiar y la dosis recibida

- La edad del paciente al momento de inicio del tratamiento
- La función gonadal previa

En una primera instancia nos vamos a referir únicamente a los tratamientos utilizados en el cáncer de testículo, ya que es el tumor mas frecuente en hombres menores de 40 años en nuestro país, con un promedio anual de 92 casos, según datos del Registro Nacional de Cáncer para el periodo 2012–2016.

En el siguiente cuadro resumiremos el impacto en la fertilidad de los distintos tipos de tratamientos utilizados en el cáncer de testículo. Es importante remarcar que no existe riesgo cero con ninguno de los tratamientos.

TRATAMIENTO		MECANISMO DE AFECTACION	RIESGO DE INFERTILIDAD
Cirugía	orquiectomía bilateral	Daño en la producción de espermatozoides	Alto riesgo – 100%
	orquiectomía unilateral	Daño en la producción de espermatozoides	Bajo
	linfadenectomía retroperitoneal con preservación de nervio simpático	Alteración en el transporte de espermatozoides	Riesgo intermedio
	linfadenectomía retroperitoneal sin preservación de nervio simpático	Alteración en el transporte de espermatozoides	Alto riesgo (importante realizar la búsqueda de espermatozoides en orina)
Radioterapia	RT a nivel pelviano	Daño en la producción de espermatozoides	Con protección gonadal: Riesgo intermedio * Sin protección: Riesgo Alto
	RT en área hipotálamo–pituitaria	Afectación en la producción de gonadotropina	Dosis > 40 Gy Riesgo Alto

		No esta clara la relación dosis-daño	Dosis < 40 Gy Riesgo Intermedio Evidencia sugiere que dosis < 30 Gy parecerían ser seguras
Quimioterapia	PEB (Cisplatino Etopósido – Bleomicina) PE	Daño en el ADN	2-4 ciclos riesgo intermedio **
	TIP (Cisplatino – Ifosfamida – Paclitaxel)	Daño en el ADN	Riesgo bajo (menor nivel de evidencia)

(adaptado de FertilSteril. 2021 May;115(5):1126–113, J Androl . 2009 May-Jun;30(3):280)

* La espermatogénesis se verá afectada durante un período de 6 a 8 meses, seguido de una recuperación durante los próximos 1 a 2 años. A pesar de esta mejora, la espermatogénesis puede nunca retornar a los niveles previos al tratamiento.

** La probabilidad de recuperación de la espermatogénesis está relacionada con la dosis recibida. Dosis acumulada >850 mg de CDDP: 50 % de probabilidad de deterioro irreversible de la espermatogénesis e infertilidad)

MUJERES:

Los tratamientos oncológicos pueden tener un potencial impacto negativo tanto en la función ovárica como en la fertilidad de las pacientes. Los factores asociados mas importantes son

- La edad de la paciente al momento de inicio del tratamiento
- La función ovárica previa
- El tipo de tumor a tratar
- Los tratamientos indicados
 - ✓ En el caso de los tratamientos sistémicos: las drogas a utilizar, la dosis, y su duración
 - ✓ En el caso de la radioterapia: la zona a irradiar y la dosis recibida
 - ✓ Tratamientos quirúrgicos que involucren el útero y las gónadas

En una primera instancia nos vamos a referir únicamente a los tratamientos utilizados en el cáncer de mama, ya que es el tumor sólido más frecuente en menores de 40 años en nuestro país, con un promedio anual de 112 casos, según datos del Registro Nacional de Cáncer para el periodo 2012–2016. Además, es también la primera causa de derivación a consultas de oncofertilidad.

La amenorrea inducida por tratamiento no siempre está asociada con infertilidad, así como la recuperación de los ciclos menstruales no implica una recuperación de la fertilidad. La Hormona Anti Mülleriana (AMH) es el mejor marcador de la reserva ovárica (Curr Opin Oncol. 2017 Jul;29(4):243–252)

En el siguiente cuadro resumiremos el impacto de las drogas comúnmente utilizadas en el tratamiento del cáncer de mama y su riesgo de amenorrea.

Riesgo Alto	Agentes alquilantes	Ciclofosfamida
Riesgo Intermedio	Platinos	Cisplatino Carboplatino
	Antraciclinas	Adriamicina
	Taxanos	Paclitaxel Docetaxel
Bajo Riesgo	Antimetabolitos	5-fluorouracilo Capecitabine
Riesgo Desconocido	Terapias Dirigidas	Inhibidores CDK, Inhibidores de la PARP, Lapatinib, TDM1, Pertuzumab Bevacizumab, Everolimus
	Inmunoterapia	Pembrolizumab

Tabla adaptada de: Curr Opin Oncol . 2017 Jul;29(4):243–252 & Geburtshilfe Frauenheilkd . 2012 Sep;72(9):809–818

El mecanismo por el cual se produce el daño en la función ovárica y la afectación de la fertilidad varía según los distintos agentes (daño directo o indirecto en el ADN, daño en la microvasculatura del estroma ovárico), pero el mecanismo principal subyacente parece ser la apoptosis (Hum Reprod Update . 2019 Nov 5;25(6):673–693).

Frecuentemente las pacientes reciben una combinación de las drogas previamente mencionadas. Mediante el análisis de datos provenientes de distintos estudios clínicos, teniendo en cuenta a su vez que la edad al momento de recibir el tratamiento es otro de los factores mas importantes, se ha logrado estimar el riesgo infertilidad asociado a los regímenes mas comunes (Curr Opin Oncol. 2017 Jul;29(4):243–252)

RIESGO	TRATAMIENTO / EDAD
Alto Riesgo > 80% Amenorrea	CMF, CEF, CAF, TAC x 6 ciclos en mujeres $\geq$ 40 años
Riesgo Intermedio 40–60% Amenorrea	AC x 4 ciclos en mujeres $\geq$ 40 años
	CMF, CEF, CAF, TAC x 6 ciclos en mujeres 31–39 años
	FEC Dosis densa x 6 ciclos
	AC x 4 ciclos → Taxanos x 4 ciclos
	EC or FEC x 4 ciclos → Taxanos x 4 ciclos
	EC or FEC DD x 4 ciclos → Taxanos x 4 ciclos
Riesgo Bajo < 20%	AC x 4 ciclos en mujeres < 40 años
	CMF, CEF, CAF, TAC x 6 ciclos en mujeres $\leq$ 30 años
Riesgo Muy Bajo	5-fluorouracilo y Capecitabine
	Trastuzumab

Curr Opin Oncol. 2017 Jul;29(4):243–252

Respecto a la hormonoterapia estudios recientes evidencian que el uso de tamoxifeno no han demostrado diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones séricas HAM de

mujeres que recibían tamoxifeno vs no tamoxifeno (Dezellus A et al, Eur J Cancer 2017;79:72 80 – Lambertini M et al, Front Oncol 2019;9:575).

Sin embargo, se plantea que el tratamiento hormonal tiene un efecto de “infertilidad indirecta” debido la duración de la hormonoterapia adyuvante en mujeres premenopáusicas y a la recomendación de no embarazarse durante el tratamiento debido a su riesgo teratogénico. Esto implica que mujeres cercanas a los 30 años podrían estar bajo tratamiento hormonal por hasta 10 años, teniendo en cuenta que a partir de los 35 años hay un importante descenso en la reserva ovárica, las pacientes serían potencialmente infértiles por el mero hecho del paso del tiempo.

2. PROTECCION DEL LA FERTILIDAD EN EL PACIENTE ONCOLOGICO

Las sociedades científicas internacionales (Sociedad Americana de Oncología Clínica [ASCO], Sociedad Europea de Oncología Médica [ESMO], Sociedad Americana de Medicina Reproductiva [ASMR] y la Academia Americana de Pediatría [AAP]), establecen que todo paciente en edad pediátrica, adolescente o adulto joven debe ser asesorado sobre la potencial pérdida de su capacidad reproductiva, previo al inicio del tratamiento y se debe ofrecer la estrategia más acertada para que pueda proteger su fertilidad. Específicamente la guía de ESMO establece en su guía publicada en 2020 que todo paciente que se someterá a un tratamiento gonadotóxico debe recibir asesoramiento adecuado a su edad, oportuno y previo al inicio del tratamiento oncoespecífico, idealmente durante la planificación del mismo, independiente del tipo de enfermedad, el estadio de la misma y el pronóstico. Se tendrá en cuenta la situación clínica del paciente en el momento del asesoramiento y se decidirá en conjunto con el equipo médico tratante si el paciente podría someterse a un tratamiento de preservación en ese momento. En definitiva, será decisión del paciente si desea recurrir o no a las estrategias planteadas. (Lambertini et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020;31(12):1664–78).

3. CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS Y EMBRIONES

La estrategia de elección para protección de la fertilidad en mujeres luego de la menarca es la criopreservación de embriones u ovocitos. La técnica de criopreservación de embriones fue la primera en ser estandarizada a nivel internacional y durante años fue la única opción que se ofrecía a mujeres para preservar su fertilidad. Recurrir a esta técnica implica una fertilidad supeditada a una relación de pareja o a la fertilización de óvulos con espermatozoides donados. La técnica de criopreservación de ovocitos es más reciente y dejó de ser considerada experimental por la ASRM en el año 2012. Actualmente es la estrategia de elección para pacientes post-menarca que quieran proteger su fertilidad. (Practice Committees of the American Society for Reproductive M, the Society for Assisted Reproductive T. Mature oocyte

cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37–43). El tratamiento de criopreservación de ovocitos se inicia luego de un correcto asesoramiento de la paciente, en el que se le explica el riesgo gonadotóxico del tratamiento oncológico y las posibles estrategias de preservación de fertilidad disponibles (Lambertini et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1664–78).

En caso de que la criopreservación de ovocitos sea la técnica de elección, se debe explicar a la paciente las características del tratamiento y las tasas de éxito reportadas hasta el momento (Kawwass JF et al. Frozen eggs: national autologous oocyte thaw outcomes. *Fertil Steril*. 2021;116(4):1077–84).

Debemos ser sumamente claros y cuidadosos en el asesoramiento para que las pacientes puedan manejar la expectativa basándose en la evidencia científica disponible. También debemos ser claros en cuanto a la posibilidad de que la paciente no llegue a utilizar los ovocitos criopreservados, ya sea por no desear una maternidad biológica o por la posibilidad de lograr un embarazo espontáneo (Jeruss JS, Woodruff T. Preservation of Fertility in Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009).

4. SEGURIDAD DE LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA

Existen diferentes protocolos de estimulación ovárica para la obtención de ovocitos. El protocolo corto con administración de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es el más utilizado (12 días aproximadamente). El motivo por el cual se opta por un protocolo corto es que habitualmente las pacientes tienen urgencia por comenzar el tratamiento oncológico y por otro lado dicho protocolo permite que la paciente que se somete a un aumento de los niveles de estradiol sérico, lo haga por el menor tiempo posible; especialmente en pacientes con tumores hormono sensibles. Durante el proceso, la paciente se somete a estimulación hormonal con gonadotrofinas.

Una vez finalizado el tratamiento de estimulación y criopreservación de ovocitos la paciente se encuentra libre para comenzar el tratamiento oncológico.

Random start

Hasta hace pocos años, existía el concepto de que, durante el ciclo ovárico, el reclutamiento folicular solo ocurría los primeros días del ciclo menstrual. Hoy sabemos que existen diferentes momentos de reclutamiento folicular a lo largo del ciclo femenino. En este grupo de pacientes en las que el tiempo es un factor limitante, se inicia la estimulación hormonal en cualquier momento del ciclo (fase folicular precoz, tardía o fase lútea). Existe evidencia científica que ha demostrado que comenzar la estimulación en diferentes etapas del ciclo no tiene un impacto

negativo sobre el número de ovocitos recuperados (Filippi. F et al. The presence of dominant follicles and corpora lutea does not perturb response to controlled ovarian stimulation in random start protocols. *Sci Rep.* 2020;10(1):10083).

Inhibidores de la aromatasa

Las pacientes que presentan tumores hormono sensibles (por ejemplo, cáncer de mama o de endometrio) pueden verse beneficiadas al recibir inhibidores de la aromatasa durante la estimulación hormonal, con el objetivo de disminuir los niveles séricos de estradiol provocados por la estimulación ovárica controlada. Los trabajos científicos han demostrado que la estimulación hormonal acompañada de letrozole (o anastrozole) no afecta el número de ovocitos recuperados. Por lo tanto, las tasas de éxito de los tratamientos de criopreservación de ovocitos no se ven afectados por el uso de letrozole (o anastrozole) (Balkenende EME, Dahhan T, Beerendonk CCM, Fleischer K, Stoop D, et al. Fertility preservation for women with breast cancer: a multi-center randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. *Hum Reprod.* 2022;37(8):1786–94).

Oportunidad

La criopreservación de ovocitos deben realizarse previo al inicio del tratamiento oncológico. Dolmans y cols. demostraron la afectación del número de ovocitos recuperados y la calidad embrionaria por haber recibido poliquimioterapia (PQT; 1 o más ciclos) previo al tratamiento de criopreservación. Idealmente se recomienda realizar los tratamientos de preservación de fertilidad antes del inicio del tratamiento oncológico. Si no fuera posible, por el estado de gravedad de la paciente o por no haber recibido asesoramiento en forma oportuna, se podría plantear un tratamiento de criopreservación de ovocitos luego de 6 meses a 1 año del último ciclo de PQT. Esto permitiría otorgar tiempo a la reparación del daño a nivel de ADN celular de las células expuestas (Dolmans et al. Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy. *Fertil Steril.* 2005;83(4):897–901, Meirow D et al. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005(34):21 – 5).

Tasas de éxito

Debido a que la criopreservación de ovocitos no se considera experimental desde el año 2012, la evidencia científica respecto a las tasas de éxito de esta es aún limitada. En 2021, Kawwass y cols. publicaron las tasas de éxito (embarazo y nacidos vivos) con ovocitos vitrificados entre 2012 y 2018 (en más del 90% de los centros de reproducción asistida de Estados Unidos). Las tasas de éxito en mujeres menores de 35 años son de aproximadamente 42%, disminuyendo con la edad en el momento de la criopreservación (Kawwass JF, Crawford S, Hipp HS. Frozen eggs: national autologous oocyte thaw outcomes. *Fertil Steril.* 2021 Oct;116(4):1077–1084. doi:

5. ESTRATEGIAS EXPERIMENTALES DE PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD

A – Análogos de GnRH o supresión ovárica

En la literatura científica se ha debatido por más de 40 años sobre el efecto protector de los agonistas de GnRH en la reserva ovárica. Algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado una correlación entre la administración de agonistas de GnRH previo y durante el tratamiento oncológico y una menor incidencia de insuficiencia ovárica prematura en las sobrevivientes. El mecanismo de acción mediante el cual los análogos de GnRH protegen la función ovárica aún no está claro. Es por esto que se trata de una estrategia que aún no puede ser considerada estándar.

Igualmente, las sociedades científicas incentivan el uso de análogos de GnRH durante los tratamientos de quimioterapia siempre y cuando los pacientes tengan claro que se trata de una estrategia experimental y que se hayan ofrecido también estrategias estandarizadas y esta sea utilizada como un complemento (Munhoz R et al. Gonadotropin–Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early–Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta–analysis. JAMA Oncol. 2016;2(1):65–73, Oktay et al.. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2018).

B – Transposición ovárica

La transposición quirúrgica de los ovarios es una estrategia que tiene como objetivo retirar los ovarios del sitio de irradiación para proteger su función y eventualmente la fertilidad. Es un tratamiento que debería realizarse a toda paciente que tenga que someterse a radioterapia pélvica. Se trata de una cirugía sencilla, mínimamente invasiva y puede aprovecharse otro acto anestésico quirúrgico para su realización. En el caso de que la paciente deba recibir también un tratamiento de quimioterapia radio sensibilizante, como es el caso del cáncer de cuello uterino, se debe tener en cuenta que los agentes quimioterápicos sistémicos pueden tener un impacto en la función gonadal por lo tanto se recomienda la criopreservación de ovocitos previa, si la paciente así lo desea. (Salama, M et al. Managing Reproductive Disorders in Cancer, Book Chapter, Williams Textbook of Endocrinology, 14th Edition, Elsevier, 2019).

6. CÁNCER DE MAMA

Introducción e importancia del tema:

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en mujeres en edad reproductiva (Comisión honoraria de la lucha contra el cáncer, Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer

META Mayo 2018). Los avances en los tratamientos han mejorado la expectativa de vida por lo que, tanto sobrevivientes como el personal de salud deben focalizar su atención en la calidad de vida luego de finalizados los tratamientos oncoespecíficos (Llarena NC et al. Impact of Fertility Concerns on Tamoxifen Initiation and Persistence. J Natl Cancer Inst. 2015;107).

En pacientes con CM, tanto la enfermedad como su tratamiento pueden afectar negativamente la fertilidad temporal o definitivamente, llevando a la paciente a una insuficiencia ovárica prematura (IOP) (Jeruss JS et al. Preservation of Fertility in Patients with Cancer. The New England Journal of Medicine. 2009;360, Gadducci A et al. Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors. Gynecol Endocrinol. 2007;23(11):625–31, Lambertini M et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PREgnancy and FERtility (PREFER) study. Breast. 2018;41:51 – 6). Estas consecuencias impactan en forma directa y negativa en la adherencia de las pacientes al tratamiento y en su calidad de vida futura; ya que muchas mujeres no han completado su proyecto de familia en el momento del diagnóstico. El abordaje de la fertilidad futura es un indicador de calidad de atención y de calidad de vida para las sobrevivientes. (Jeruss JS et al. Preservation of Fertility in Patients with Cancer. The New England Journal of Medicine. 2009;360(9), Llarena NC et al. Impact of Fertility Concerns on Tamoxifen Initiation and Persistence. J Natl Cancer Inst. 2015;107).

El manejo del CM en pacientes jóvenes que aún no han concretado sus deseos reproductivos requiere un abordaje interdisciplinario que incluya oncólogos, cirujanos, ginecólogos especialistas en oncofertilidad.

Estas pacientes deben ser tratadas por profesionales que puedan llevar adelante técnicas de preservación de fertilidad (PF) con formación en CM y embarazo. Sin duda, es éste abordaje interdisciplinario el que permitirá que las pacientes reciban los cuidados que requieren (Vu JV et al. Oncofertility program implementation increases access to fertility preservation options and assisted reproductive procedures for breast cancer patients. J Surg Oncol. 2017;115(2):116–21). El asesoramiento debe estar guiado por un especialista que conozca los potenciales efectos gonadotóxicos del tratamiento planteado, las técnicas de PF disponibles en el medio y la seguridad de estas. El mismo debe ser siempre individualizado según las características de cada paciente y su situación clínica.

A continuación, se intentará responder las preguntas más frecuentes vinculadas a la seguridad de la preservación de la fertilidad y el embarazo en pacientes con cáncer de mama y pacientes con mutaciones en los genes BRCA.

A- Seguridad de la estimulación hormonal en pacientes con cáncer de mama

En el año 2020 Arecco et al, publicaron una revisión sistemática y metaanálisis en la revista Human Reproduction. El trabajo evaluó la seguridad de las técnicas de preservación de fertilidad antes y después de tratamientos oncológicos en mujeres jóvenes con CM. Se incluyeron 11 estudios con un total de 2.690 pacientes. De estas 1.523 no realizaron estimulación ovárica controlada para preservación de la fertilidad y 1167 si realizaron estimulación ovárica. En el grupo que no realizó estimulación se identificaron 246 recurrencias (16.2%) y en el grupo que si realizó estimulación hormonal para preservación de fertilidad se identificaron 100 recurrencias (8.6%). Comparando los grupos que realizaron y no realizaron estimulación hormonal, los que si realizaron tuvieron menor riesgo de recurrencia (RR 0.58, 95% CI 0.46 – 0.73, $p < 0.001$). Los autores concluyen que la estimulación ovárica controlada puede ser considerada segura en pacientes con cáncer de mama previo al inicio del tratamiento (Arecco L, Blondeaux E, Bruzzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, Boutros A, Spagnolo F, Razeti MG, Favero D, Spinaci S, Condorelli M, Massarotti C, Goldrat O, Del Mastro L, Demeestere I, Lambertini M. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2022 May 3;37(5):954–968).

B- Seguridad de la estimulación hormonal para criopreservación de ovocitos previo al tratamiento neoadyuvante

Hasta hace unos años las pacientes eran derivadas para asesoramiento reproductivo por cirujanos de mama para aprovechar la ventana de tiempo de espera del resultado anatómopatológico. Actualmente muchas pacientes tienen indicación de neo adyuvancia. En estos casos surge el cuestionamiento sobre la seguridad de la estimulación ovárica controlada en pacientes que no han sido operadas. La inseguridad está presente en las pacientes y en el personal de salud y ha determinado una barrera en las derivaciones y en las decisiones de las pacientes de recurrir a una estrategia de preservación de fertilidad. El principal temor es la demora en el inicio del tratamiento sistémico y el posible impacto en el pronóstico de la enfermedad. Jo Chein et al. publicaron un estudio en la revista Breast Cancer Research and Treatment en 2017 en el cual evaluaron las demoras en el inicio del tratamiento en pacientes que recurrieron a estrategias de Estimulación ovárica Controlada (EOC) previo al inicio del tratamiento neoadyuvante. Los resultados de este trabajo mostraron que no hubo una diferencia significativa en la demora en el inicio del tratamiento entre los grupos que realizaron criopreservación de ovocitos y quienes no realizaron; tampoco hubo una diferencia en las tasas de recurrencia ni mortalidad (Chien AJ et al. Fertility preservation with ovarian stimulation and time to treatment in women with stage II–III breast cancer receiving neoadjuvant therapy. Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug;165(1):151–159).

C- Seguridad de la estimulación ovárica controlada en tumores hormono sensibles

Las estrategias de preservación y protección de la fertilidad fueron abordadas en la sección anterior.

Igualmente es importante hacer ciertas consideraciones en este grupo de pacientes con esta patología en particular.

En el caso de tumores de mama con receptores hormonales positivos no existe contraindicación para realizar tratamientos de estimulación ovárica controlada para criopreservación de ovocitos. Los trabajos científicos han demostrado que no hay diferencia significativa en las tasas de sobrevida, recidiva o muerte por enfermedad en pacientes que realizaron tratamientos de PF con o sin receptores hormonales positivos.

El trabajo publicado por Marklund et al. en la revista *Human Reproduction* en 2020, un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Suecia. Se incluyeron 610 pacientes con diagnóstico de CM de las cuales 468 realizaron estrategias de preservación de fertilidad; de estas: 401 pacientes se sometieron a una estimulación ovárica controlada para criopreservación de ovocitos y/o embriones. Las curvas de sobrevida que comparan el grupo de pacientes que realizó criopreservación de ovocitos y embriones con el grupo control, no mostró diferencias en la sobrevida global (Marklund A et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod.* 2020;35(4):929–38).

Kim et al. publicaron un trabajo en la revista *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* en el año 2016 en el cual se estudió la seguridad de la estimulación ovárica controlada con gonadotrofinas y letrozole a largo plazo en pacientes con CM. Se trata de un estudio prospectivo de caso control realizado desde 2002 a 2014. Se incluyeron 337 pacientes con diagnóstico de CM en estadio < III. 120 pacientes realizaron estrategias de estimulación ovárica controlada con gonadotrofinas y letrozole y 217 pacientes no realizaron estrategias de preservación. Se evaluó la recurrencia, metástasis a distancia y presencia de CM contralateral. El seguimiento fue durante 5 años en el grupo que realizó preservación y de 6.9 años en el grupo control. No hubo diferencias en la sobrevida global cuando se compararon los grupos que realizaron preservación y los que no la realizaron y tampoco hubo diferencias en la sobrevida global cuando se compararon los grupos que realizaron preservación teniendo receptores hormonales positivos vs. pacientes que realizaron preservación con receptores hormonales negativos (Kim et al, *J Clin Met*, 2016). Por otro lado, en el grupo de pacientes que presenta receptores hormonales positivos existe la posibilidad de administrar inhibidores de la aromatasa para evitar el aumento sérico de estradiol (Bonardi B et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:574669).

Por último, en este grupo de pacientes se usa habitualmente el protocolo de estimulación corto con antagonistas de GnRH y se realiza el “trigger” con triptorelina que permite un descenso más rápido de los niveles séricos de estradiol. En este grupo de pacientes habitualmente optamos por protocolos “random start” para no retrasar el inicio de los tratamientos.

D- HORMONO TERAPIA: INFERTILIDAD INDIRECTA PROVOCADA POR EL PASO DEL TIEMPO:

Existe evidencia que demuestra el beneficio del tratamiento adyuvante anti hormonal en pacientes jóvenes premenopáusicas con CM y receptores hormonales positivos. Está demostrado que 5 años de tratamiento con tamoxifeno disminuye el riesgo de recurrencia en un 47% y de mortalidad en un 26%. Desde el año 2015 existe evidencia sobre el beneficio de continuar el tratamiento con tamoxifeno por 10 años en el caso que la mujer persista premenopáusica (Francis PA et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122–37, Shah NM et al. Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy–Associated Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(5):1214–24). Otra opción de hormonoterapia en mujeres premenopáusicas es la asociación de inhibidor de la aromatasa en combinación con un agonista de GnRH. El tamoxifeno tiene múltiples beneficios, pero también presenta la particularidad de ser teratogénico esto implica que las pacientes no pueden embarazarse estando en tratamiento. Por este motivo, la adherencia al mismo se ve disminuida en el caso de las pacientes que tienen deseos reproductivos a pesar de los beneficios demostrados. (Llarena NC et al. Impact of Fertility Concerns on Tamoxifen Initiation and Persistence *J Natl Cancer Inst*. 2015;107, Shah NM et al. Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy–Associated Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(5):1214–24).

Hay evidencia de que los deseos reproductivos de las pacientes pueden influenciar las decisiones que estas tomen en cuanto al tratamiento, específicamente influyen en la adherencia al tratamiento con Tamoxifeno (Lambertini M et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PREgnancy and FERtility (PREFER) study, *The Breast*. 2018;41:51–6). Dado que la reserva ovárica disminuye con los años, lo prolongado del tratamiento con tamoxifeno implica que al momento de finalizarlo las posibilidades de que la paciente sea capaz de concebir se vean francamente disminuidas. Si bien el tamoxifeno no daña directamente la reserva ovárica, se han publicado casos de amenorrea relacionada con el tratamiento especialmente luego de los 40 años. (Petrek JA et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1045–51, Goodwin PJ et al. Risk of Menopause During the First Year After Breast Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;17).

E- SEGURIDAD DEL EMBARAZO LUEGO DEL CÁNCER DE MAMA

La evidencia científica disponible sugiere que el embarazo luego del CM es seguro y no tiene un impacto negativo en la evolución de la enfermedad. Un estudio retrospectivo de cohorte publicado por Iqbal y cols. sugiere que el embarazo podría tener un rol protector en este grupo de pacientes (Iqbal J et al. Association of the Timing of Pregnancy With Survival in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):659–65, Lambertini M et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer

According to Estrogen Receptor Status. J Natl Cancer Inst. 2018;110(4):426–9). Sin embargo la evidencia surge a expensas de estudios retrospectivos.

En 2019 Rosenberg et al. publicaron en la revista Human Reproduction un estudio que evalúa el riesgo de recaída en pacientes que se embarazaron luego del CM recurriendo a técnicas de reproducción asistida. Se trata de un estudio retrospectivo en el cual se incluyeron todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama desde 1982 a 2014 en un registro Sueco. Se incluyeron 26.114 mujeres con cáncer de mama de entre 20 y 44 años. Se registraron 860 embarazos de los cuales 823 fueron espontáneos y 37 fueron mediante fecundación in vitro, se realizó seguimiento a 10 años de ambos grupos de pacientes y en el grupo de pacientes que se embarazó luego de tratamientos de reproducción humana asistida no se identificaron recaídas. La conclusión de los autores fue que el riesgo de recaída no aumenta con el embarazo aún recurriendo a estrategias de reproducción asistida. (Rosenberg et al, No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception, 2019) .

El metaanálisis publicado por Hartman et al. en la revista Breast Cancer Research Treatment en 2016 se incluyeron 19 estudios que cumplían los criterios de inclusión evaluando la seguridad del embarazo en sobrevivientes de cáncer de mama. En el total de estos estudios se incluyeron 1829 casos y 21907 controles. Los resultados mostraron un menor riesgo de mortalidad en las mujeres que se embarazaron luego del cáncer de mama (HR 0.63, 95% CI 0.51–0.79) y una tendencia hacia un riesgo reducido de recurrencia en mujeres que se embarazaron luego del diagnóstico de cáncer de mama (HR 0.84, 95% CI 0.69 – 1.02) (Hartman, E.K et al. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 160, 347–360).

Un estudio multicéntrico publicado por Lambertini et al. en 2018 concluye que el embarazo luego del tratamiento por CM no tiene impacto negativo en el tiempo libre de enfermedad (Lambertini M et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. J Natl Cancer Inst).

Actualmente se está llevando acabo el estudio POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) . Se trata del primer estudio prospectivo que tiene como principal objetivo evaluar la seguridad de interrumpir el tratamiento con tamoxifeno para lograr un embarazo y evaluar la seguridad del embarazo y sus resultados. Este estudio brindará información crítica para poder asesorar con mayor seguridad a pacientes jóvenes con CM respecto a su futuro reproductivo. Cumplen los criterios de inclusión: mujeres pre menopáusicas (18 a 42 años) con diagnóstico de CM en estadíos iniciales con receptores hormonales positivos que tienen deseos concepcionales. Las pacientes interrumpen el tratamiento con tamoxifeno durante 2 años aproximadamente (“wash out” , lograr embarazo y lactancia) luego de haber completado 18 a 30 meses de tratamiento. Se les solicita a las pacientes que retomen el

tratamiento luego de finalizar la etapa de embarazo y lactancia hasta completar 5 a 10 años. Se reclutaron un total de 516 pacientes. Recientemente en San Antonio Breast Cancer Symposium 2022 se presentaron los resultados preliminares de este trabajo, con un seguimiento mediano de 41 meses, ocurrieron 44 recurrencias, la tasa de recurrencia a 3 años fue de 8.9% vs 9.2% en la cohorte control de comparacion de los estudios TEXT-SOFT. 368 pacientes tuvieron al menos 1 embarazo, de los cuales 317 fueron RN vivos, con un total de 365 RN en total. Al momento actual un 76.3% retomo la HT. Si bien estos resultados son alentadores, los resultados finales estarán disponibles para el año 2029.

F- SEGURIDAD DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON MUTACIONES EN GENES BRCA 1 y 2 Y ANTECEDENTES DE CANCER DE MAMA

Se estima que un 5–10% de los CM se desarrollan en pacientes portadores de una predisposición hereditaria asociada a genes de susceptibilidad, siendo BRCA1 y BRCA2 los más frecuentemente involucrados (Narod SA et al. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):665–76). Luego del sexo, este tipo de predisposición hereditaria es el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de la enfermedad (Arver B et al. Hereditary breast cancer: a review. *Semin Cancer Biol*. 2000;10(4):271–88).

Las mutaciones patogénicas en BRCA pueden aumentar 10 a 20 veces el riesgo de CM, además, el porcentaje de casos diagnosticados antes de los 50 años es significativamente superior en las portadoras de mutaciones de BRCA, en especial de BRCA1. Por otra parte, las portadoras tienen un riesgo incrementado de desarrollar un segundo CM y otros tumores, en particular cáncer de ovario (Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(12):702–7).

Algunos trabajos científicos han sugerido cierta asociación entre mutaciones BRCA y la insuficiencia ovárica prematura. El estudio publicado por Giordano et al. en 2016 concluyó que mujeres mayores de 35 años con mutaciones en BRCA1 tienen menor reserva ovárica (< AMH) que mujeres del mismo grupo etario sin mutaciones en BRCA; debemos tener presente esta información a la hora de asesorar estas pacientes y mencionar un posible déficit en su capital folicular (Giordano S et al. Association of BRCA1 Mutations with Impaired Ovarian Reserve: Connection Between Infertility and Breast/Ovarian Cancer Risk. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2016;5(4):337–43).

Al diagnosticar una paciente con CM en edad reproductiva la paciente debe ser asesorada por especialistas en oncogenética acerca de la posibilidad de realizar un estudio de mutaciones genéticas que predispongan a dicha enfermedad (Committee on Practice Bulletins–Gynecology, Practice Bulletin

No 182: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome, *Obstetrics and Gynecology*. 2017;110–26). En el caso de presentar dicha mutación, esto no solo afectará el tratamiento y seguimiento sino que tendrá implicancias en sus planes reproductivos. Si la paciente lo desea podría evitar la transmisión de dicha mutación genética a su descendencia mediante la realización del estudio genético pre implantatorio para enfermedades monogénicas (PGT–M). Esto se logra recurriendo a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad (fecundación in vitro) realizando una biopsia a nivel del trofoectodermo del embrión en día 5 o 6 de desarrollo. Los resultados del estudio genético embrionario permitirán transferir los embriones que resulten negativos para la mutación. Si bien el PGT–M es costoso y no forma parte de las prestaciones que brinda el Fondo Nacional de Recursos; es importante informar sobre la disponibilidad de esta tecnología en nuestro medio para que puedan tomarse decisiones basadas en el conocimiento de las opciones disponibles en nuestro país. Es muy importante ser cuidadosos con la expectativa que la paciente percibe cuando mencionamos esta posibilidad. Las pacientes deben tener presente que existe la posibilidad de que no haya embriones sin la mutación que se quiere evitar para poder transferir.

Respecto a la seguridad del embarazo en pacientes con antecedentes de CM con mutaciones BRCA: en el año 2020 Mateo Lambertini et al. publicaron en *Journal of Clinical Oncology* un estudio multicéntrico, retrospectivo y de cohorte en el cual se incluyeron pacientes con antecedentes de cáncer de mama en estadios iniciales menores de 40 años entre los años 2000 y 2012. Se incluyeron 1252 pacientes con mutaciones en los genes BRCA 1 y 2. De estas pacientes 195 tuvieron por lo menos un embarazo luego del cáncer de mama y se reportaron un total de 150 nacidos vivos. El seguimiento posterior se realizó durante 8.3 años. No se identificaron diferencias significativas en el tiempo libre de enfermedad o sobrevida global entre el grupo que se embarazó vs. el grupo de pacientes que no logró embarazo. Los autores concluyeron que el embarazo luego del cáncer de mama puede ser considerado seguro incluso en pacientes con mutaciones germinales en los genes BRCA. El embarazo no se asoció con un impacto negativo en el pronóstico materno y se evidenciaron buenos resultados neonatales. Los resultados son alentadores para pacientes con antecedentes de cáncer de mama BRCA mutadas con deseo concepcional. (Lambertini et al, *Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations*. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 10;38(26):3012–3023, *Journal of Clinical Oncology*).

7. CANCER DE TESTICULO

PRESERVACIÓN DE GAMETOS MASCULINOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE TESTÍCULO

Es importante resaltar que en el específico caso del cáncer de testículo la recomendación es realizar criopreservación de muestras de semen antes de la cirugía, por lo que incentivar la derivación oportuna de urólogos en el momento del diagnóstico será un paso muy importante para brindar oportunidades a este grupo de pacientes. Cuando no se pudo obtener la muestra antes de la cirugía debe incentivarse la realización de estrategias de criopreservación de semen previo al inicio del

tratamiento oncoespecífico.

La estrategia de preservación de gametos masculinos más frecuentemente utilizada es la criopreservación de muestras de semen. Para poder recurrir a esta, los pacientes deben haber alcanzado el desarrollo puberal y poder eyacular luego del orgasmo mediante masturbación.

En pacientes que no logran eyacular se sugiere la realización de búsqueda de espermatozoides en orina (disponible en nuestro medio) pensando en la posibilidad de estar frente a una eyaculación retrógrada. Mediante esta técnica se pueden obtener espermatozoides viables que permitan una fertilización mediante la técnica de ICSI (inyección intra citoplasmática).

Otra estrategia posible cuando no se logra la eyaculación por masturbación es la electro eyaculación la misma no está disponible en nuestro medio.

Cuando no se logran obtener espermatozoides mediante estas estrategias se debe plantear la realización de la biopsia testicular para obtención de espermatozoides (microscopic testicular sperm extraction micro – TESE).

8. LEGISLACIÓN

Desde el año 2013, está vigente en Uruguay la Ley de Reproducción Humana Asistida (Ley 19.167) que regula las técnicas de reproducción asistida que se realizan en el país. En Uruguay se brinda cobertura para los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad (Fecundación in vitro [FIV], inyección espermática intracitoplasmática [ICSI]) a pacientes con diagnóstico de esterilidad.

En Julio de 2022 se aprobó un proyecto de ley de artículo único que modifica la Ley 19.167 y brinda cobertura a través del FNR para la preservación de gametos femeninos y masculinos en personas menores a 40 años, previo al inicio del tratamiento oncológico. Este es un paso muy importante, que posiciona a nuestro país una vez más como pionero en derechos reproductivos.

El hecho de que la cobertura económica sea realizada por el FNR, implica que los pacientes tienen derecho a realizar los tratamientos o solicitar asesoramiento de preservación de fertilidad con el centro o clínica que ellos deseen. El FNR se hará cargo de los costos del tratamiento de criopreservación y del almacenamiento de los gametos (femeninos y masculinos) criopreservados hasta por 10 años.

No son los prestadores los que estarán a cargo de la financiación ni de la realización de dichos tratamientos. Este es un punto importante a la hora de asesorar los pacientes sobre la libertad de elección de clínicas y médicos tratantes.