
ESQUEMAS TERAPÉUTICOS EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Servicio de Oncología del Hospital General de Agudos Juan A. Fernández por su generosidad al autorizar al INSSJP el uso de la Quinta Edición de la obra Esquemas Terapéuticos en Oncología Clínica del año 2017, así como también a los autores de la misma, los doctores Adolfo Marantz, Bruno Bustos, Eduardo Adelchanow, Daniel Lewi y demás colaboradores.

Dicho trabajo será utilizado para la evaluación y tratamiento de los pacientes oncológicos de nuestra Institución.



ÍNDICE

| | | |
|------|--------------------------------------|-----|
| 1 ▶ | Canal anal | 6 |
| 2 ▶ | Cabeza y cuello | 7 |
| 3 ▶ | Colorrectal | 9 |
| 4 ▶ | Cuello uterino | 15 |
| 5 ▶ | Endometrio | 17 |
| 6 ▶ | Esófago | 19 |
| 7 ▶ | Gástrico | 21 |
| 8 ▶ | Germinales (testículo) | 24 |
| 9 ▶ | GIST | 27 |
| 10 ▶ | Hepatocarcinoma | 28 |
| 11 ▶ | Mama | 30 |
| 12 ▶ | Melanoma | 39 |
| 13 ▶ | Mesotelioma pleural | 43 |
| 14 ▶ | Neoplasias en pacientes HIV | 45 |
| 15 ▶ | Neoplasias trofoblásticas | 48 |
| 16 ▶ | Osteosarcoma | 50 |
| 17 ▶ | Ovario | 52 |
| 18 ▶ | Páncreas | 54 |
| 19 ▶ | Pene | 57 |
| 20 ▶ | Próstata | 58 |
| 21 ▶ | Pulmón | 62 |
| 22 ▶ | Radioterapia | 68 |
| 23 ▶ | Riñón | 70 |
| 24 ▶ | Sarcoma de Ewing | 73 |
| 25 ▶ | Sarcomas de partes blandas | 75 |
| 26 ▶ | Sistema nervioso central | 78 |
| 27 ▶ | Tumor primario desconocido | 80 |
| 28 ▶ | Tumor neuroendócrino | 83 |
| 29 ▶ | Vejiga | 85 |
| 30 ▶ | Vía biliar | 87 |
| 31 ▶ | Vulva | 88 |
| 32 ▶ | Urgencias oncológicas | 89 |
| 33 ▶ | Derrame pericárdico | 90 |
| 34 ▶ | Hipercalcemia | 92 |
| 35 ▶ | Hipertensión endocraneana | 94 |
| 36 ▶ | Neutropenia febril | 95 |
| 37 ▶ | Profilaxis antiemética | 98 |
| 38 ▶ | Síndrome de compresión medular | 101 |
| 39 ▶ | Síndrome de lisis tumoral | 104 |
| 40 ▶ | Síndrome de vena cava superior | 106 |
| 41 ▶ | Dolor y cuidados paliativos | 108 |



NOTA AL LECTOR

La información de esta obra ha sido cuidadosamente revisada en cuanto a las dosis e indicaciones.

Antes de prescribir cualquier droga, el médico debe consultar la información oficial del productor del medicamento para conocer las indicaciones aceptadas, las dosis absolutas recomendadas y cualquier otra información pertinente en cuanto a la seguridad y efectividad de los productos prescritos.

Esto es especialmente importante cuando las drogas son dadas en combinación o como adyuvante a otras instancias terapéuticas. Además algunas de las medicaciones descriptas en esta obra, así como algunas de las indicaciones mencionadas, no han sido todavía aprobadas por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología) al tiempo de esta publicación. Esta posibilidad debe ser tenida en cuenta antes de prescribir o recomendar cualquier droga o régimen.

1 ▶ CANAL ANAL

TRATAMIENTO DEFINITIVO

A) ESQUEMA DE NIGRO O NIGRO MODIFICADO

Quimiorradioterapia con Mitomicina C - 5-fluoruracilo/Capecitabina Radioterapia en pelvis: 45 Gy en 25 fracciones, seguida de boost de 15-20 Gy.

Quimioterapia

Mitomicina C 10 a 15 mg/m² día 1 y 29.

5 fluoruracilo 750 mg/m²/día, día 1 a 5 y día 29 a 33.

Quimioterapia (Nigro modificado)

Mitomicina C 10 mg/m² día 1 y 29.

Capecitabina 825 mg/m² dos veces al día, de L a V, los días que recibe RDT.

Resultados: mejor tasa de control local y sobrevida libre de colostomía (71 vs 59%) comparado a radioterapia en pelvis. Esquema con Capecitabina, no inferior a 5-fluoracilo.

B) ESQUEMA RTOG 98-11

Cisplatino 75 mg/m² día 1,29, 57 y 85.

5-fluoruracilo 1000 mg/m²/día en infusión continua, días 1 a 4, 29 a 33, 57 a 60 y 85 a 88.

Radioterapia en pelvis, a partir del día 57- dosis entre 45 y 59 Gy.

Resultados: comparado con esquema de Nigro, mayor tasa de colostomía a 5 años con sobrevida global similar.

RECAÍDO-METASTÁSICO

La primera consideración en un paciente con recaída local es la cirugía de Miles con tasas de sobrevida a 5 años que varía entre 30 y 60% en distintas series.

Esquemas de salvataje (recaída no pasible de cirugía o metastásico).

Cisplatino 100 mg/m² día 2 cada 28 días.

5 fluoruracilo 100 mg/m²/día, día 1 a 5 cada 28 días.

Bibliografía

- Ajani AJ. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914-21.
- Bartelink H. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in treatment of locally advanced anal cancer: Results of phase III of EORTC and GCG. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-9.
- Flam M. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive non-surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1995;14:2527-39.
- Goodman KA. Capecitabine plus mitomycin in patients undergoing definitive chemoradiation for anal squamous cell carcinoma (in press). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014.
- Thind G. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiation oncology* 2014; 9:124.
- Faivre C. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer* 1999;86:861-5.

2 ▶ CABEZA Y CUELLO

ESTADIOS LOCALIZADOS (I-II)

La elección del tratamiento local (cirugía con la extensión de la linfadenectomía o radioterapia) depende del sitio de la enfermedad, la posibilidad de reseccabilidad y la funcionalidad del órgano afectado. Se sugiere la discusión de cada caso en comités multidisciplinares.

Tumores de cavidad oral: se prefiere cirugía con linfadenectomía electiva. En casos de compromiso ganglionar o resección incompleta, considerar tratamiento adyuvante.

Laringe: el objetivo es la preservación del órgano. Se puede realizar mediante cirugía o radioterapia (en estadios avanzados, considerar quimioterapia preoperatoria y quimioradioterapia concurrente).

Hipo/orofaringe: se prefiere realizar radioterapia con quimioterapia concurrente.

Senos paranasales: cirugía seguida de radioterapia adyuvante.

ESTADIOS III, IVA Y IVB

QUIMIORADIOTERAPIA CONCURRENTE

Cisplatino concurrente con radioterapia

Cisplatino 100 mg/m² día 1, 22 y 43.

Concurrente con radioterapia a nivel cervical (dosis total de 70 Gy/ fracciones diarias de 2 Gy).

Fluoruracilo + cisplatino concurrente con radioterapia

Cisplatino 80-100 mg/m² día 1 y 22.

5-fluoruracilo 1000 mg/m²/día en infusión continua, días 1 a 4 y 22 a 25 Concurrente con radioterapia a nivel cervical (dosis total de 70 Gy/ fracciones diarias de 2 Gy).

Resultados: Beneficio absoluto en sobrevida global del 8-14% en distintos estudios. En cáncer de laringe aumenta la tasa de preservación de órgano (beneficio absoluto del 18%) y aumento en sobrevida libre de progresión.

RADIOTERAPIA CONCURRENTE CON AGENTES BIOLÓGICOS

Cetuximab concurrente con radioterapia

Cetuximab 400 mg/m² la semana previa a iniciar radioterapia, luego 250 mg/m² semanal.

Concurrente con radioterapia a nivel cervical (dosis total de 70 Gy/ fracciones diarias de 2 Gy).

Resultados: Beneficio absoluto en sobrevida global del 10% comparado con radioterapia sola. Toxicidad similar en ambas ramas con excepción de rash y reacciones infusionales.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDO DE RADIOTERAPIA O QUIMIORADIOTERAPIA

TPF seguido de CARBOPLATINO + RT

Cisplatino 100 mg/m² día 1.

Docetaxel 75 mg/m² día 1.

Fluoruracilo 1000 mg/m²/día en infusión continua día 1 a 4.

Se repite el esquema cada 21 días, se realizan 3 ciclos y luego de 3-8 semanas de finalizado el último ciclo se continua con quimioradioterapia concurrente.

Carboplatino AUC 1,5 de manera semanal (por un total de 7 semanas) Concurrente con radioterapia a nivel cervical (dosis total de 70 Gy/ fracciones diarias de 2 Gy).

TPF seguido de radioterapia

Mismo esquema descrito anteriormente por 4 ciclos. Luego de 4-7 semanas, RT 66-70 Gy (2 Gy/día) o RT acelerada/hiperfraccionada, dosis total 70-74 Gy. Evaluar posibilidad de resección quirúrgica si es necesario, antes o después de la radioterapia.

ENFERMEDAD RECURRENTE O METASTÁSICOS

PRIMERA LÍNEA

Cisplatino 75-100 mg/m² o Carboplatino AUC 5 + Fluoruracilo 1000 mg/m²/día día 1 a 4 en infusión continua cada 21 días + Cetuximab 400 mg/m² carga, luego 250 mg/m² semanal.

Quimioterapia se realiza hasta completar 6 ciclos, continuando con cetuximab hasta progresión.

Resultados: aumento en supervivencia global de 10,1 vs 7,4 meses con el agregado de cetuximab.

SEGUNDA LÍNEA

Metotrexato 40 mg/m² semanal.

Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días.

Si realizó quimioterapia previa por enfermedad avanzada y no realizó tratamiento anti-EGFR: **Cetuximab** 400 mg/m² carga, luego 250 mg/m² semanal.

Nivolumab 3 mg/kg cada 14 días, en aquellos pacientes platino refractarios (progresión dentro de los 6 meses de tratamiento previo con platino) mostrando mejoría en supervivencia global de 7.5 vs 5.1 meses. (Pendiente de aprobación en nuestro país).

CARCINOMA NASOFARÍNGEO

ESTADIO I

Radioterapia a nivel cavum y cervical.

ESTADIOS II- III, IV A Y IV B

Esquema Al-Sarraf

Cisplatino 100 mg/m² día 1, 22 y 43.

Concurrente con radioterapia a nivel cervical (dosis total de 70 Gy/ fracciones diarias de 2 Gy) seguido de 2-4 ciclos de Cisplatino 100 mg/m² día 1 + Fluoruracilo 1000 mg/m²/día en infusión continua día 1 a 4 cada 28 días.

Bibliografía

- Forastiere A. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2091-8.
- Adelstein DJ. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:92-8.
- Pignon JP. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analyses of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
- Adelstein DJ. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2000; 88: 876-83.
- Bonner J. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-78.
- Posner MR. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer(TAX 324 Study Group). *N Eng J Med* 2007; 357:1705-15.
- Vermoken JB. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer(TAX 323 Study Group). *N Eng J Med* 2007; 357:1695-704.
- Vermoken JB. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *NEJM* 2008;359:1116-27.
- Vermoken JB. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:2171-7.
- Robert L. Ferris, Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016; 375:1856-1867
- Al-Sarraf M. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 009. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310-7.

3 ▶ COLORRECTAL

CÁNCER DE COLON

ADYUVANCIA

El tratamiento adyuvante está indicado en pacientes con estadio III o estadios II de alto riesgo (definidos como tumores T4, cirugía de urgencia por obstrucción o perforación, resección ganglionar insuficiente - menor a 12 ganglios -, tumores pobremente diferenciados o con invasión vasculo-linfática o perineural).

En estadio II, cuando sea factible evaluar inestabilidad microsatelital.

ESTADIO II

Esquemas con fluoropirimidinas

Esquemas con 5-FU/leucovorina infusionales

DeGramont

Leucovorina 400mg/m² día 1.

5-FU bolo 400mg/m² día 1, seguido de infusión continua 2400mg/m² en 46 horas.

Esquema cada 14 días. Hasta completar un total de 12 ciclos.

Esquemas con 5-FU/leucovorina en bolo

Esquema de Mayo Clinic

Leucovorina 20mg/m² + 5-Fluoruracilo 450 mg/m²/día, día 1 a 5 cada 28 días.

6 ciclos.

Esquema de Roswell Park

Leucovorina 500mg/m² semanal + fluoruracilo 500 mg/m² semanal, semanas 1 a 6 cada 8 semanas.

3 ciclos.

Capecitabine monoterapia (no aprobado por ANMAT para estadio II)

Capecitabine 2500 mg/m²/día, días 1 a 14 cada 21 días, por 6 meses (aprox. 8 ciclos)

Resultados: beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 8 años del 7,2% (5,4% en estadio II, 10,3% en estadio III) comparado con placebo según datos del meta-análisis del ACCENT. Esquemas infusionales con similar eficacia que esquemas en bolo, pero con menor toxicidad (neutropenia, diarrea y mucositis).

Capecitabine no es inferior a esquema de Mayo Clinic (en estadio III).

ESTADIO III

ESQUEMAS CON FLUOROPIRIMIDAS Y OXALIPLATINO

FOLFOX4

Oxaliplatino 85 mg/m² día 1.

Leucovorina 200 mg/m² día 1 y 2.

5-FU 400mg/m² en bolo seguido de 600 mg/m² en infusión continua de 22 horas, día 1 y 2.

Esquema -cada 14 días- hasta completar un total de 12 ciclos.

FOLFOX6

Oxaliplatino 85mg/m² día 1.

Leucovorina 400mg/m² día 1.

5-FU 400mg/m² día1 en bolo seguido de 2400mg/m² en infusión continua de 46 horas.

Esquema -cada 14 días- hasta completar un total de 12 ciclos.

FLOX

Oxaliplatino 85mg/m² semanas 1, 3, 5 cada 8 semanas.
Leucovorina 500mg/m² semanal, semanas 1 a 6 cada 8 semanas.
5-FU 500mg/m² semanal, semanas 1 a 6 cada 8 semanas.
Completar 3 ciclos.

CapeOx

Oxaliplatino 130mg/m² día 1 cada 21 días.
Capecitabine 2000 mg/m²/día del día 1 a 14 cada 21 días.
Completar 6 meses (aprox. 8 ciclos).

En pacientes mayores a 80 años: considerar esquemas sólo con fluoropirimidinas.

Resultados: beneficio en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a 8 años de 10,3% con el uso de fluoropirimidinas en estadio III comparado con placebo según datos del meta-análisis del ACCENT.

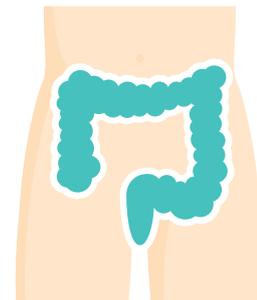
Mejoría en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global con el agregado de oxaliplatino a las fluoropirimidinas (MOSAIC – beneficio absoluto en sobrevida global 4,2% en pacientes con estadio III -, NSABP C-07 beneficio absoluto del 6,2% a 4 años por el agregado del oxaliplatino).

CÁNCER DE RECTO

NEOADYUVANCIA

Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto estadios II - III (compromiso T3 o T4 o compromiso ganglionar en estudios prequirúrgicos – ecoendoscopia o RMN de pelvis de alta resolución).

En aquellos pacientes en que el compromiso clínico es T1-2 N0, la sugerencia es realizar cirugía (escisión total de mesorrecto -TME) en primera instancia, y en aquellos pacientes que en el estudio patológico presentan tumores T3 de alto riesgo o compromiso ganglionar, la sugerencia es continuar con adyuvancia.



Radioterapia de curso largo 45-50 Gy en 25 sesiones concurrente con quimioterapia.

Esquemas posibles de quimioterapia concurrente.

5-Fluoruracilo-leucovorina en bolo.

5-fluoruracilo 350 mg/m²/día + leucovorina 20 mg/m²/día – días 1 a 5, 29 a 33.

Opción:

- Capecitabine 825 mg/m² cada 12 horas de lunes a viernes – con descanso sábado y domingo.
- Capecitabine 625 mg/m² cada 12 horas diaria continuo.

En pacientes no candidatos a recibir quimioradioterapia concurrente se puede considerar: **Radioterapia prequirúrgica de curso corto (25 Gy en 5 sesiones)**, con mejoría en sobrevida global en pacientes con estadio III (no observado en estadio II).

A las 6 semanas de finalizado el tratamiento combinado se sugiere evaluación para realizar cirugía (**TME - escisión total de mesorrecto**).

La sugerencia es continuar con quimioterapia postquirúrgica (**esquemas con fluoropirimidinas con o sin oxaliplatino**) hasta completar un total de 6 meses – considerando al tratamiento neoadyuvante como 2 meses de tratamiento.

Resultados: mejor control local, mayor porcentaje de preservación de esfínteres, con menor toxicidad y mayor adherencia que quimioradioterapia postoperatoria.

ADYUVANCIA

En pacientes con estadio I (T1-2 No) clínico en los cuales se encuentran los siguientes hallazgos patológicos:

- T1 o T2 con hallazgos de alto riesgo (evaluación ganglionar insuficiente -Nx-, compromiso de los márgenes de resección o tumores pobremente diferenciados).
- T3-4 NO.
- T1-4 con compromiso ganglionar.

Sugerencia: quimiorradioterapia postoperatoria, seguida de 4 meses adicionales con quimioterapia con esquemas basados en fluoropirimidinas (con o sin oxaliplatino).

CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

La sugerencia es realizar una **evaluación multidisciplinaria desde el inicio**. Para la misma es vital la creación de comités o ateneos para la discusión de cada caso en particular. A partir de la evaluación, se puede clasificar a los pacientes en distintos escenarios:

Pacientes con metástasis hepáticas resecables. En este caso se sugiere realizar 3 meses de tratamiento y luego valoración para cirugía con intención de resección completa. De lograrse, completar 3 meses adicionales de tratamiento y luego control.

Pacientes con metástasis hepáticas y/o pulmonares potencialmente resecables. Realizar 3 meses de tratamiento (con el uso de anticuerpos monoclonales) y luego valoración para cirugía con intención de resección completa. De lograrse, completar 3 meses adicionales de tratamiento y control. De persistir enfermedad, continuar tratamiento según pautas de enfermedad avanzada.

Pacientes con compromiso no resecable. En este grupo se incluye a pacientes con compromiso hepático extenso, pulmonar diseminado, ganglionar retroperitoneal o compromiso óseo.

Pacientes con carcinomatosis peritoneal.

PRIMERA LÍNEA

Opciones de tratamiento

FOLFOX-6

Oxaliplatino 100 mg/m² - día 1 (85 mg/m² en esquema FOLFOXm).

Leucovorina 200mg/m² EV - día 1.

5-FU 400mg/m² en bolo día 1, luego infusión continua 2400mg/m² en 46 horas.

Repetir esquema cada 14 días.

FOLFOX-4

Oxaliplatino 85mg/m² EV - día 1.

Leucovorina 200mg/m² EV - día 1 y 2.

5-FU 400mg/m² en bolo, luego 600mg/m² en infusión continua por 22 horas - días 1 y 2.

Repetir esquema cada 14 días.

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m² día 1.

Leucovorina 200mg/m² día 1.

5-FU 400mg/m² en bolo, luego infusión continua 2400mg/m² en 46 horas.

Repetir esquema cada 14 días.

Alternativa: cuando no se pueden realizar esquemas infusionales

CapeOx.

Oxaliplatino 130mg/m² día 1.

Capecitabine 2000mg/m²/día vía oral - día 1 a 14.

Repetir esquema cada 21 días.

En pacientes en los que se busca mayor tasa de respuesta (por presencia de síntomas o con chances potenciales de cirugía resectiva sin enfermedad residual), adicionar un tercer agente.

Ras wild-type (no mutado)**FOLFOX-4 + Panitumumab**

Esquema FOLFOX-4 + Panitumumab 6 mg/kg cada 14 días

FOLFIRI o FOLFOX + Cetuximab

Esquema FOLFIRI o FOLFOX + Cetuximab 400mg/m² (dosis de carga), luego 250mg/m² semanal de mantenimiento.

Ras mutado o no mutado**FOLFIRI o FOLFOX + Bevacizumab**

Esquema FOLFIRI o FOLFOX + Bevacizumab 5mg/kg día 1 cada 14 días.

CapeOx + Bevacizumab

Esquema CapeOx + Bevacizumab 7,5 mg/kg día 1 cada 21 días.

FOLFOXIRI

Irinotecan 165 mg/m² día 1.

Oxaliplatino 85mg/m² día 1.

Leucovorina 400mg/m² día 1.

5-FU bolo 400mg/m² día 1, seguido de 3200mg/m² infusión continua por 46 horas.

Repetir esquema cada 14 días.

En pacientes con comorbilidades o que no puedan tolerar tratamiento intensivo.

Capecitabine monoterapia

Capecitabine 2000-2500 mg/m² días 1 a 14 vía oral cada 21 días.

Fluoropirimidinas monoterapia

Tanto en esquema infusional o en bolo descriptos para el tratamiento adyuvante

En pacientes en respuesta que recibieron primera línea con esquemas con fluoropirimidinas + oxaliplatino, la sugerencia es suspender el oxaliplatino luego de 6 meses y evaluar continuar con fluoropirimidinas (esquema de DeGramont o en su defecto capecitabine) hasta progresión, en base a resultados de estudios OPTIMOX 1 y 2.

SEGUNDA LÍNEA**PROGRESADOS A FLUOROPIRIMIDINAS + OXALIPLATINO**

FOLFIRI +/- Panitumumab (agregar panitumumab en Ras no mutado, si no recibieron terapia anti-EGFR previamente)

Esquema FOLFIRI + Panitumumab 6 mg/kg cada 14 días.

Irinotecan monodroga +/- Cetuximab (agregar cetuximab en Ras no mutado, si no recibieron terapia anti-EGFR previamente)

- Irinotecan 125 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días
- o
- Irinotecan 180 mg/m² cada 14 días

+/- Cetuximab 400mg/m² (dosis de carga), luego 250mg/m² semanal de mantenimiento.

FOLFIRI +/- Cetuximab (agregar cetuximab en Ras no mutado, si no recibieron terapia anti-EGFR previamente).

Esquema FOLFIRI + Cetuximab 400mg/m² (dosis de carga), luego 250mg/m² semanal de mantenimiento.

IFL +/- Bevacizumab

Irinotecan 125 mg/m² días 1, 8, 15 y 22

Leucovorina 20 mg/m² días 1, 8, 15 y 22

5-FU 500 mg/m² días 1, 8, 15, 22

Repetir el esquema cada 42 días (2 semanas de descanso).

FOLFIRI +/- Bevacizumab

Esquema similar al de primera línea. El uso de Bevacizumab post-progresión a dicho agente está aprobado por ANMAT en base a los resultados del estudio ML-18147.

PROGRESADOS A FLUOROPIRIMIDINAS + IRINOTECAN

Opciones

- FOLFOX-6 o FOLFOX 4 +/- Bevacizumab.
- CapeOx +/- Bevacizumab.

PROGRESADOS A FLUOROPIRIMIDINAS

FOLFIRI + Panitumumab (en caso de RAS no mutado)

FOLFOX-4 o CapeOx +/- Bevacizumab (en RAS mutado)

IROX

Oxaliplatino 85mg/m² día 1.

Irinotecan 200 mg/m² día 1.

cada 21 días.

LÍNEAS ULTERIORES

Capecitabine + Bevacizumab

Capecitabine 850-1250 mg/m² día 1 a 14 vía oral.

Bevacizumab 7,5 mg/kg día 1.

cada 21 días.

K-ras wild-type(no mutado) que no recibieron terapia anti-EGFR previamente

Panitumumab monoterapia

Panitumumab 6 mg/kg cada 14 días.

Cetuximab monoterapia

Cetuximab 400mg/m² (dosis de carga), luego 250mg/m² semanal de mantenimiento.

Progresión a los 3 agentes de quimioterapia, bevacizumab (KRAS mutado) o terapias anti-EGFR (en kras no mutado)

- **TAS - 102** (Trifluridina - Tipiracilo) 35 mg/m² cada 12 hs vía oral, 5 días en la semana, con 2 días de descanso, durante 2 semanas, cada 28 días (7,1 vs 5,3 meses sobrevida global comparado con placebo)
- o
- **Regorafenib** 160 mg vía oral, días 1 a 21, cada 28 días (6,4 vs 5 meses sobrevida global comparado con placebo).

Bibliografía

- Sargent D. ACCENT – evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observation based on individual patients data from 20898 patients in 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872-7.
- Twelves C. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
- Quasar Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *Lancet* 2007;307:2020-9.
- Thierry A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16.
- Kuebler JP. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25:2198-204.
- Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Survival follow-up of study NO16968 (XELOXA) *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 388).
- NCCN clinical practice guidelines in Oncology – Rectal Cancer version 2.2013.
- Bosset JF. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
- Hofheinz R. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized , multi-centre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-88.
- van Gijn W. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year-follow-up of multicentre, randomized, controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575-82.
- Ngan S. A randomized trial comparing local recurrence rates between short-course and long course preoperative radiotherapy for clinical T3 rectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28;15s:3509.
- Tepper JE. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local-control – final report of Intergroup 114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-50.
- Petersen SH. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004078.
- Bosset JF. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORT 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184-90.
- Colucci G. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX-4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico dell' Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-75.
- De Gramont A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
- Saltz LB. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000;343:905-14.
- Douillard JY. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-47.
- Cassidy J. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
- Maughan TS. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-14.
- Van Cutsem E. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2009;360:1408-17.
- Douillard JY. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-705.
- Saltz LB. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9.
- Falcone A. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-6.
- Souglakos J. FOLFOXIRI as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group. *Brit J Cancer* 2006;94:798-805.
- Tournigand C. OPTIMOX 1: a randomized study of FOLFOX-4 or FOLFOX-7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;20:394-400.
- Heinemann V. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer(FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;10:1065-75.
- Venoook AP. CALGB/SWOG80405:Phase III trial of FOLFIRI or mFOLFOX with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5sLBA3.
- Fuchs CS. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-14.
- Peeters M. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-13.
- Sobrero AF. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-9.
- Cunningham D. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (BOND trial). *N Eng J Med* 2004;351:337-45.
- Maindraut-Goebel F. GERCOR:oxaliplatin added to simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:1338-42.
- Giantonio BJ. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil and leucovorin (FOLFOX-4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the ECOG Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
- Bennouna J. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer(ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;1:29-37.
- Van Cutsem E. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
- Jonker DJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2007;357:3040-8.
- Grothey A. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12.
- Robert J. Mayer Randomized trial of TAS – 102 for refractory metastatic colorectal cancer (RECOURSE) *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.

4 ▶ CUELLO UTERINO

ESTADIOS TEMPRANOS DE BAJO RIESGO (IA-IB)

ESTADIO IA1

Pacientes menores de 35 años con cono suficiente y deseo de fertilidad: Conización cervical.
Pacientes mayores de 35 años con paridad cumplida o cono insuficiente: Histerectomía total simple.

Pacientes mayores de 45 años: Anexohisterectomía total.

ESTADIO IA2

Pacientes menores de 65 años, buen estado general, sin comorbilidades: Operación de Wertheim-Meigs (Colpoanexohisterectomía total ampliada con linfadenectomía pelviana).

En pacientes obesas y/o con alto riesgo quirúrgico y/o con edad mayor a 65 años y/o con antecedente de cirugía inadecuada: Radioterapia (RT) exclusiva + quimioterapia (QT) concurrente.

Radioterapia externa (RTE) 46 - 50 Gy en pelvis + braquiterapia + QT concurrente con cisplatino semanal en dosis de 40 mg/m² durante la RTE.

ESTADIOS TEMPRANOS (IB-IIA) DE RIESGO INTERMEDIO/ ALTO

Cirugía (operación de Wertheim-Meigs)

Quimioradioterapia adyuvante

Esquema - Cisplatino 40 mg/m² semanal concurrente con radioterapia en pelvis (Dosis total 46-50 GY) más braquiterapia.

| RIESGO INTERMEDIO | ALTO RIESGO |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Invasión vasculo-linfática | Ganglios linfáticos positivos |
| Tamaño tumoral mayor a 4 cm | Infiltración de parametrio/vagina |
| Invasión al miocervix mayor al 70% | Márgenes insuficientes |
| | Enfermedad residual. |

En pacientes en que no se realiza cirugía: **Quimioradioterapia definitiva más braquiterapia.**

Esquema - Cisplatino 40 mg/m² semanal concurrente con radioterapia en pelvis.

ESTADIOS IB2 - II A VOLUMINOSOS (BULKY)

Opciones

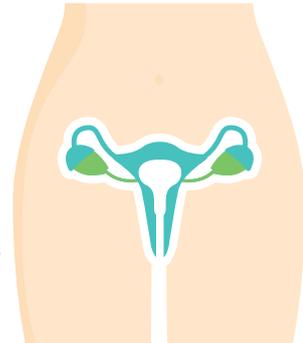
- Quimioradioterapia definitiva con cisplatino concurrente.
- Radioterapia exclusiva. En pacientes con imposibilidad de realizar quimioterapia concurrente.
- Neoadyuvancia - Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por 2-3 ciclos.

ESTADIO III

Quimioradioterapia definitiva.

Opciones

- Cisplatino 40 mg/m² semanal.
- Cisplatino 75 mg/m² cada 21 días.
- Cisplatino 40 mg/m² + Gemcitabine 125 mg/m² semanal concurrente, seguido de 2 ciclos de quimioterapia adyuvante luego de braquiterapia, con cisplatino 50 mg/m² día 1 + gemcitabine 1000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días.



ESTADIO IV O ENFERMEDAD RECURRENTE

En pacientes vírgenes de tratamiento

- Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m² +/- Bevacizumab 15 mg/ kg, cada 21 días.
- Carboplatino AUC 6 día 1 + Gemcitabine 1000 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días.

En pacientes con tratamiento previo.

- Paclitaxel 135-175 mg/m² cada 21 días.
- Ifosfamida 1,2-1,5 g/m² día 1 a 3 (mesna 60-80% de la dosis de ifosfamida)
- Doxorrubicina 60 mg/m² cada 21 días.

Bibliografía

- Peters WA. Concurrent chemotherapy and pelvic irradiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. JCO 1999.
- Rose PG. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. NEJM 1999;340:1144-53.
- Dueñas-Gonzales A. Phase III, open-label randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 2011;29:1678-85.
- Monk BJ. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combination in stage IVB, recurrent or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009;27:4649-55.
- Moore KN. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;105:299-303.
- Tewari K.S, Sill M, Long H.J, Ramondetta L.M, Landru LM, Oaknin A, Reid T.J, Leitao M.M, Michaeland H.E, Monk B.J . Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. (GOG 240) Journal of Clinical Oncology, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 18_suppl (June 20 Supplement), 2013: 3 2013 American Society of Clinical Oncology

5 ▶ ENDOMETRIO

ESTADIO I Y EII:

Enfermedad limitada al útero.

Cirugía de estadificación.

Considerar los factores de riesgo de recurrencia en estadios tempranos: **Subtipo histológico; G3; Invasión vasculo-linfática; metástasis ganglionares; más del 50% de miometrio invadido; tumor mayor a 2 cm.**

| BAJO RIESGO | EIA (G1 yG2) Endometroide | Observación |
|-----------------|---|--|
| RIESGO MODERADO | EIA G3/EIB G1 y G2 | Observación/Braquiterapia. Si 2 o más factores de riesgo, considerar el agregado de Radioterapia pelviana y/o quimioterapia adyuvante. |
| ALTO RIESGO | EIB G3. EII. Todos los estadios de tipo no endometroide | Braquiterapia más Radioterapia pelviana. Si 2 o más factores de riesgo, considerar el agregado de quimioterapia adyuvante. |

ESTADIO III-IV CON CIRUGÍA DE DEBULKING ÓPTIMA

Para aquellas pacientes que presentan factores de riesgo (invasión miometrial mayor al 50%, histología grado 3 y/o agresiva, endometroide, seroso, células claras o indiferenciado y, sobre todo, citología peritoneal positiva), se sugiere tratar como enfermedad sistémica, con 6 ciclos de Carboplatino + Paclitaxel.

Otra opción es sólo la quimioterapia adyuvante. Esquema sugerido:

Doxorrubicina 60 mg/m² + Cisplatino 50 mg/m² cada 21 días por 7-8 ciclos

Resultados: Mejoría en sobrevida libre de enfermedad y global con respecto a la radioterapia abdominal total (beneficio absoluto del 5%).

La quimioradioterapia es una opción, (basado en el estudio RTOG 9708 - fase 2- con tasas de sobrevida global y libre de progresión a 4 años de 77 vs 72% en Estadios 3 con un solo factor de riesgo, excluyendo la positividad de la citología peritoneal).

Quimioradioterapia concurrente con Cisplatino 50 mg/m² d1 y 28, seguido de 4 ciclos de Carboplatino + Paclitaxel (tener en cuenta que no es un manejo estándar, debería ser personalizado, hasta que estén los datos de los estudios que se encuentran en marcha, que comparan rtp vs rtp+qmt).

ENFERMEDAD METASTÁSICA O RECURRENTE

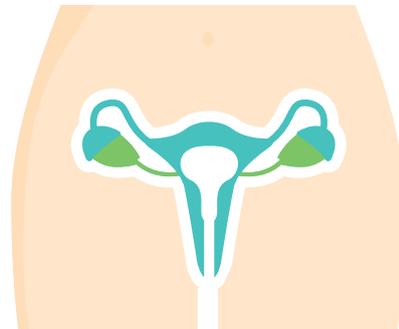
Opciones

- Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m² cada 21-28 días.
- Doxorubicina 60 mg/m² + Cisplatino 50 mg/m² cada 21 días.
- Doxorubicina 45 mg/m² + Cisplatino 50 mg/m² + Paclitaxel 160 mg/m² cada 21 días.

Resultados: Esquema con carboplatino-paclitaxel no inferior a antraciclinas y platino con menor toxicidad. Esquemas con tres agentes -agregando paclitaxel al esquema con platinos y antraciclinas- mejor en sobrevida global -beneficio de 3 meses- aunque con 60% de neutropenia grado 3-4 a pesar del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias.

En pacientes no candidatas a quimioterapia o con tumores de bajo grado, poco volumen de enfermedad y expresión de receptores hormonales:

Acetato de megestrol 80 mg dos veces al día de manera continua o Tamoxifeno 20 mg/día.



Bibliografía

- Randall ME. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study (GOG122). *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.
- Miller D. Randomized phase III non-inferiority trial of first-line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study (GOG 209) SGO 2012; Late-Breaking Abstract 1.
- Thigpen JT. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a GOG study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3902-3908.
- Aapro MS. Doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomized study by the EORTC Gynecologic Cancer Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 441-448.
- Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *GynecolOncol.* 2006 Oct;103(1):155-9

6 ▶ ESÓFAGO

ESTADIOS LOCALIZADOS

El tratamiento en estadios localizados (T1 o T2 - sin compromiso ganglionar) es la cirugía, que consiste en la esofagectomía radical con linfadenectomía mediastinal y abdominal superior. La vía de abordaje (transhiatal o transtorácica) dependerá de la localización del tumor y las comorbilidades del paciente.

ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS

En pacientes con tumores localmente avanzados (T2-4 o con compromiso ganglionar) las posibilidades terapéuticas son múltiples.

CIRUGÍA SEGUIDA DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

La cirugía seguida de quimiorradioterapia adyuvante es la opción sugerida en aquellos pacientes que son sometidos a cirugía y que presentan hallazgos patológicos de alto riesgo.

En carcinomas escamosos si la resección fue completa, no se sugiere realizar tratamiento adyuvante. En casos de resecciones con compromiso de márgenes (microscópico o macroscópico), la sugerencia es realizar tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia con esquemas basados en fluoropirimidinas (por ejemplo, cisplatino-fluoruracilo - ver esquema en sección de quimiorradioterapia preoperatoria).

En pacientes con adenocarcinomas con resecciones incompletas o aún con resecciones completas y lesiones T3-4 o evidencia de compromiso ganglionar, la sugerencia es realizar quimiorradioterapia adyuvante con esquemas con fluoropirimidinas (se puede utilizar el esquema de tratamiento del Intergrupo - también conocido como esquema McDonald - ver cáncer gástrico).

QUIMIORADIOTERAPIA PREOPERATORIA

Esquemas posibles

- **Carboplatino - Paclitaxel** Carboplatino AUC 2 + Paclitaxel 50 mg/m² semanal concurrente con radioterapia a nivel esofágico (dosis total de 41,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy)
- **Cisplatino- Fluoruracilo** Cisplatino 75-100 mg/m² día 1 y 29 + Fluoruracilo 1000 mg/m²/día - día 1 a 4 y 29 a 32 concurrente con radioterapia a nivel esofágico (dosis total de 50,4 Gy).

Luego del tratamiento se sugiere la reevaluación con estudios por imágenes, endoscopia digestiva alta con toma de biopsias. Si no hay evidencia de enfermedad se puede proponer cirugía u observación (recomendación con nivel de evidencia 2B). En aquellos pacientes con persistencia de enfermedad, la indicación es cirugía.

QUIMIORADIOTERAPIA DEFINITIVA

Recomendada en 2 situaciones particulares: a) pacientes con tumores cervicales (donde la cirugía tiene resultados inferiores a aquellos pacientes con tumores del tercio medio o inferior esofágico), b) pacientes que se niegan o no están en condiciones de ser sometidos a la cirugía. El esquema de tratamiento es:

Cisplatino 75 mg/m² día 1 + **Fluoruracilo** 1000 mg/m²/día - día 1 a 4 por 3 o 4 ciclos
Radioterapia a nivel esofágico (dosis total de 50,4 Gy)

QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA

La evidencia de su beneficio está dada para pacientes con adenocarcinomas de la unión gastroesofágica (ver esquemas perioperatorios en capítulo de cáncer gástrico).

ENFERMEDAD METASTÁSICA

PRIMERA LÍNEA - OPCIONES:

EOX

Epidoxorrubicina 50 mg/m² día 1 cada 21 días.

Oxaliplatino 130 mg/m² día cada 21 días.

Capecitabina 500-625 mg/m² cada 12 horas de manera continua.

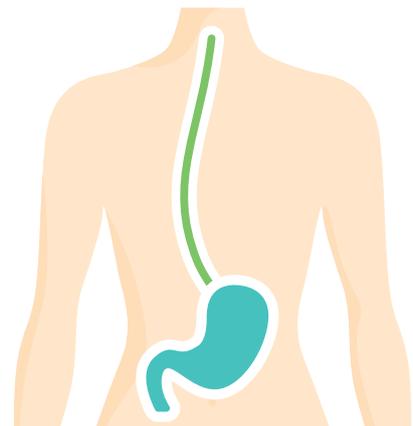
Cisplatino-fluoruracilo

Cisplatino 100 mg/m² día 1 cada 21 días.

Fluoruracilo 800 mg/m²/día en infusión continua, día 1 a 5 cada 21 días.

El fluoruracilo puede ser reemplazado por capecitabina 2000 mg/m² /día del día 1 a 14 cada 21 días.

Sugerencia: realizar 6-8 ciclos (respuesta máxima) y luego suspender quimioterapia.



SEGUNDA LÍNEA

No hay tratamiento estándar. Se puede plantear continuar con taxanos en pacientes en buen estado general.

Bibliografía

- van Hagen P. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. Cross Group. *N Engl J Med* 2012; 366:2074-84.
- Tepper J. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-92.
- Cooper JS. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623-7.

7 ▶ GÁSTRICO

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

ESTADIO IA

La resección mucosa endoscópica está limitada a tumores intramucosos bien o moderadamente diferenciados, menores de 30 mm, sin ulceración y sin metástasis ganglionares.

La resección endoscópica debería ser realizada sólo en centros con experiencia.

ESTADIOS IB, II Y III

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa (R0) con márgenes adecuados (4 cm o más), incluyendo la linfadenectomía regional, (con al menos 15 ganglios removidos y examinados). Para los tumores distales, la gastrectomía subtotal ha mostrado tener un resultado oncológico similar con un número significativamente menor de complicaciones comparada con la gastrectomía total.

Si la lesión compromete al estómago en forma difusa, se requiere una gastrectomía total. Cuando la lesión compromete al cardias, la resección debe realizarse incluyendo una longitud suficiente de esófago y realizando biopsia intraoperatoria que asegure la negatividad de los márgenes de resección.

Los tumores T4 requieren la resección en bloque de las estructuras comprometidas.

En cuanto a la extensión de la disección linfática requerida, existe la recomendación de realizar una linfadenectomía D2. No se recomienda como parte de la misma la realización de la pancreatometomía caudal ni la esplenectomía, salvo cuando exista infiltración directa del tumor.

ADYUVANCIA

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

CapeOx

Oxaliplatino 130mg/m² día 1 cada 21 días.

Capecitabine 2000 mg/m²/día del día 1 a 14 cada 21 días.

Completar 8 ciclos.

Resultados: En pacientes con gastrectomía con linfadenectomía D2, mejor sobrevida libre de progresión a 3 años (74 vs 59%) en la rama de tratamiento en comparación a la que realizaba control.

Quimioradioterapia adyuvante - Esquema McDonald (INT-0116)

Pacientes con resección quirúrgica completa de adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica (T3-4 o con ganglios positivos).

El tratamiento consta de 3 fases:

a) Primer ciclo: 5-fluoruracilo 425 mg/m² + leucovorina 20 mg/m² en bolo por 5 días

b) Quimioradioterapia (iniciar a los 28 días del inicio del tratamiento)

Radioterapia en lecho quirúrgico - 4500 Gy/25 fracciones.

Quimioterapia concurrente con 5FU 400 mg/m² + leucovorina 20 mg/m² los primeros 4 días y los últimos 3 días de la radioterapia.

c) Dos ciclos adicionales de quimioterapia (comenzando a los 28 días de finalizada la radioterapia).

5-fluoruracilo 425 mg/m² + leucovorina 20 mg/m² en bolo, día 1 a 5 cada 28 días.

Resultados: Mejor supervivida libre de progresión (27 vs 19 meses) y supervivida global (35 vs 27 meses) en la rama de tratamiento en comparación a la que realizaba control.

ESQUEMAS PERIOPERATORIOS

Pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, con estadio II o III en plan de realizar cirugía con intento curativo.

Esquemas:

Magic Trial: 3 ciclos de quimioterapia, seguida de cirugía, y completar 3 ciclos de quimioterapia adicionales luego de la gastrectomía.

Esquema ECF

Epidoxorrubicina 50 mg/m² día 1 cada 21 días.

Cisplatino 60 mg/m² día 1 cada 21 días.

Fluoruracilo 200 mg/m² por día en infusión continua por 21 días.

Alternativa (teniendo en consideración resultados del estudio REAL-2)

Epidoxorrubicina 50 mg/m² día 1 cada 21 días.

Oxaliplatino 130 mg/m² día cada 21 días.

Capecitabina 500-625 mg/m² día de manera continua.

Estudio FFCD 9703

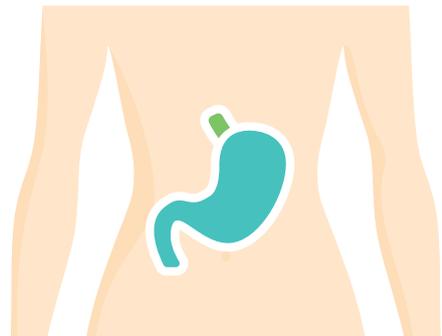
Esquema Cisplatino-fluoruracilo (2 - 3 ciclos)

Cisplatino 100 mg/m² día 1 cada 21 días

Fluoruracilo 425 mg/m²/día en bolo, día 1 a 5 cada 21 días.

Leucovorina 20 mg/m² día en bolo, día 1 a 5 cada 21 días.

Resultados: Mejoría de supervivida libre de progresión, tasa de resección y supervivida global a 5 años de alrededor 13-14% comparado con aquellos pacientes sólo sometidos a cirugía (estudio MAGIC 36 vs 23%, FFCD 38 vs 24%).



ENFERMEDAD METASTÁSICA

PRIMERA LÍNEA

EOX

Epidoxorrubicina 50 mg/m² día 1 cada 21 días.

Oxaliplatino 130 mg/m² día cada 21 días.

Capecitabina 500-625 mg/m² cada 12 horas manera continua.

Se sugiere realizar 6-8 ciclos y luego control.

Resultados: Esquema no inferior a ECX (epidoxorrubicina-cisplatino-fluoruracilo) con mejor perfil de toxicidad (estudio REAL-2).

Cisplatino-fluoruracilo

Cisplatino 100 mg/m² día 1 cada 21 días.

Fluoruracilo 800 mg/m²/día en infusión continua, día 1 a 5 cada 21 días.

El fluoruracilo puede ser reemplazado por capecitabina 2000 mg/m² /día del día 1 a 14 cada 21 días. Esquema con menor tasa de respuesta pero sin detrimento en sobrevida global y libre de progresión. Realizar 6-8 ciclos y luego control.

TCF (Docetaxel-cisplatino-fluoruracilo)

Docetaxel 75 mg/m² día 1 cada 28 días.

Cisplatino 75 mg/m² día 1 cada 28 días.

Fluoruracilo 1000 mg/m²/día en infusión continua, día 1 a 5 cada 28 días por 6 ciclos.

En pacientes con sobre-expresión Her-2

Agregar trastuzumab dosis de carga 8 mg/kg, luego 6 mg/kg cada 21 días al tratamiento con cisplatino-fluoropirimidinas.

Suspender quimioterapia luego de 6 ciclos, manteniendo Trastuzumab hasta toxicidad o progresión.

Resultados: Mejor tasa de respuesta (47 vs 35%), sobrevida libre de progresión (6,7 vs 5,5 meses) y sobrevida global (13,8 vs 11,1 meses) con el agregado de trastuzumab. (ToGA trial)

SEGUNDA LÍNEA

Sólo para pacientes seleccionados en Performance Status 0 o 1.

Alternativas

Paclitaxel 80 mg/m² día 1,8 y 15 cada 28 días. (en base a múltiples estudios fase II).

Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días. (estudio COUGAR-02 - mejoría en sobrevida global 5,2 vs 3,6 meses a favor docetaxel comparado con tratamiento sintomático).

Irinotecan 150 mg/m² cada 2 semanas. (Estudio fase III - J Clin Oncol 2012;30:1513).

RAMUCIRUMAB - Anticuerpo monoclonal anti-VEGF (aprobado por FDA, no disponible en Argentina).

Ramucirumab 8 mg/kg cada 15 días -mejoría en supervivencia global de 5,2 vs 3,8 meses comparado con placebo, en pacientes con adenocarcinoma gástrico progresados a primera línea con platinos y fluoropirimidinas-.

Asociado a Paclitaxel -comparado con paclitaxel monodroga- mejoría en supervivencia global (9,6 vs 7,4 meses).

Bibliografía

- Bueng YJ. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;379:315-21.
- Macdonald JS. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
- Smalley SR. Updated analysis of SWOG directed Intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-33.
- Cunningham D. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
- Ychou M. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21.
- Cunningham D. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
- Kang YK. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first line therapy in patients with advanced gastric cancer: A randomized phase III non-inferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20: 666-73.
- Bang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376: 687-97.
- Ford HER. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:788-86.
- Fuchs CS. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383: 31-39.
- Wilke H. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; published online Sept 18. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).

8 ▶ GERMINALES

TESTÍCULO/GERMINALES EXTRAGONADALES

SEMINOMAS

ESTADIO I (CONFINADO AL TESTÍCULO)

Opciones

- Vigilancia.
- Radioterapia a nivel lumboaórtico – 20 Gy/en fracciones de 2Gy.
- Carboplatino AUC 7 por 1-2 ciclos.

Se sugiere observación en aquellos pacientes de bajo riesgo de recaída (tumores <4cm y sin invasión de rete testis) que puedan realizar un seguimiento adecuado.

En caso de recaída las opciones son: radioterapia (en caso de recaída localizada que no hayan realizado radioterapia previamente) o quimioterapia con esquema BEP (en aquellos con recaída sistémica o localmente extensa). Tasas de sobrevida a 5 años cercanas al 99%.

ESTADIO IIA (ADENOPATÍAS <2CM)

Radioterapia a nivel lumboaórtico e ilíaco ipsilateral (“dog leg”) 30 Gy/en fracciones de 2Gy.

ESTADIO IIB (ADENOPATÍAS ENTRE 2-5 CM)

- Radioterapia a nivel lumboaórtico e ilíaco ipsilateral – 36 Gy/en fracciones 2Gy.
- Quimioterapia – BEP x 3 o EPx4.

ESTADIO IIC-III

Buen pronóstico (Metástasis pulmonares).

BEP por 3 ciclos

(En aquellos pacientes con contraindicaciones para recibir bleomicina realizar 4 ciclos de cisplatino-etopósido).

Pronóstico intermedio (Metástasis viscerales no pulmonares).

BEP por 4 ciclos

(En aquellos pacientes con contraindicación para recibir bleomicina la alternativa es VIP por 4 ciclos).

NO SEMINOMAS

ESTADIO I

Bajo riesgo

- Opción sugerida: Vigilancia.
- Si no se puede realizar vigilancia: BEP por 2 ciclos adyuvante.
- Si no se puede realizar vigilancia o quimioterapia: cirugía (linfadenectomía retroperitoneal).

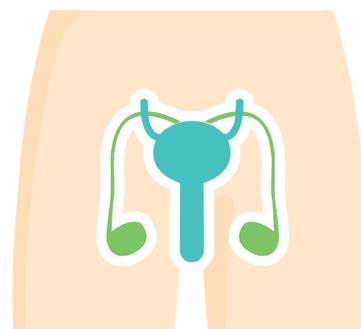
Alto riesgo

- Opción sugerida: BEP por 2 ciclos adyuvante.
- Si no se puede realizar quimioterapia (contraindicación o decisión del paciente): vigilancia estricta.
- Si no se puede realizar vigilancia o quimioterapia: Cirugía (linfadenectomía retroperitoneal).

ESTADIO II A

Si presenta marcadores (alfafetoproteína, subunidad β -HCG, LDH) normales luego de la cirugía, las opciones son cirugía o seguimiento estricto comenzando a las 6 semanas con nuevas imágenes y marcadores (en caso de progresión se sugiere quimioterapia con BEP).

Si los marcadores persisten aumentados y no descienden luego de la orquiectomía: quimioterapia con esquema BEP por 3 ciclos.



ESTADIO IIB/III DE RIESGO BAJO

(Bajo riesgo: tumor primario gonadal o retroperitoneal, sin metástasis viscerales no pulmonares, alfafetoproteína <1000 ng/ml, β -HCG <5,000 UI/ml, LDH <1,5 veces el valor normal).

Opciones (de similar efectividad)

- BEP por 3 ciclos.
- Etopósido-cisplatino por 4 ciclos.

ESTADIOS III DE RIESGO INTERMEDIO O POBRE

(Tumor primario mediastinal, metástasis viscerales no pulmonares, alfafetoproteína >1000 ng/ml, β -HCG >5000 UI/ml, LDH mayor a 1,5 veces el valor normal).

BEP por 4 ciclos (en caso de contraindicación para bleomicina – alternativa VIP o TIP).

TUMORES GERMINALES RECAÍDOS

Esquemas segunda línea

- TIP (paclitaxel-ifosfamida-cisplatino).
- VeIP (vinblastina – ifosfamida- cisplatino).

Ante progresión, evaluar si es candidato de quimioterapia a altas dosis. De no ser posible, esquema de quimioterapia con intención paliativa (Gemox o Gemcitabina-paclitaxel).

ESQUEMAS

BEP (Bleomicina-etopósido-cisplatino)

Etopósido 100 mg/m² día 1 a 5

Cisplatino 20 mg/m² día 1 a 5

Bleomicina 30 UI días 1,8 y 15

EP (Etopósido-cisplatino)

Etopósido 100 mg/m² día 1 a 5

Cisplatino 20 mg/m² día 1 a 5

VIP (Etopósido-ifosfamida-cisplatino)

Etopósido 100 mg/m² día 1 a 5

Cisplatino 20 mg/m² día 1 a 5

Ifosfamida 1200 mg/m² día 1 a 5

Mesna 120 mg/m² en bolo día 1, seguido de infusión continua con 1200 mg/m²/día, día 1 a 5

TIP (Paclitaxel-ifosfamida-cisplatino)

Paclitaxel 175 mg/m² día 1

Ifosfamida 1500 mg/m² día 2 a 5

Mesna 500 mg/m² previo a la infusión, misma dosis a las 4 y 8 horas por vía oral post infusión – día 2 a 5.

Cisplatino 25 mg/m² día 2 a 5

VeIP (Vinblastina-ifosfamida-cisplatino)

Vinblastina 0,11 mg/kg día 1 y 2

Ifosfamida 1200 mg/m² día 1 a 5

Mesna 400 mg/m² previo a la infusión, misma dosis a las 4 y 8 horas vía oral post infusión, día 1 a 5

Cisplatino 20 mg/m² día 1 a 5

Gemox (Gemcitabina-oxaliplatino)

Gemcitabina 1000 mg/m² día 1 y 8

Oxaliplatino 130 mg/m² día 1

Gemcitabina-paclitaxel

Paclitaxel 80-100 mg/m² día 1,8 y 15

Gemcitabina 1000 mg/m² día 1,8 y 15

(Todos los esquemas mencionados anteriormente tienen una frecuencia de cada 21 días)

Bibliografía

- *European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group: Part 1. Eur Urol 2008;53:478-96.*
- *European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group: Part 2. Eur Urol 2008;53:497-513.*
- *NCCN clinical practice guidelines – testicular cancer.*
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf

9 ▶ GERMINALES

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

ADYUVANCIA

Se recomienda realizar adyuvancia en pacientes con GIST localizado con alto riesgo de recaída (tumores mayores a 10 cm, tumores con más de 10 mitosis por cada 50 campos de gran aumento, tumores mayores de 5 cm con más de 5 mitosis por cada 50 campos de gran aumento o lesiones con ruptura tumoral).

Imatinib 400 mg/día por 36 meses.

Resultados: Mejoría en SVLE a 5 años (65 vs 47%) en pacientes que recibían imatinib por 3 años versus 1 año de adyuvancia. Estudio previo (ACOSOG Z-9001) demostró beneficio en sobrevida libre de enfermedad de adyuvancia por 1 año con imatinib comparado a observación.



ENFERMEDAD AVANZADA

PRIMERA LÍNEA

Imatinib 400 mg/día – hasta toxicidad limitante o progresión.
(pacientes con mutación del exón 9 se recomienda iniciar con 800 mg/día)

A la progresión: aumento dosis de imatinib a 800 mg/día.

SEGUNDA LÍNEA

Sunitinib 50 mg/día día 1 a 28 cada 42 días.

TERCERA LÍNEA

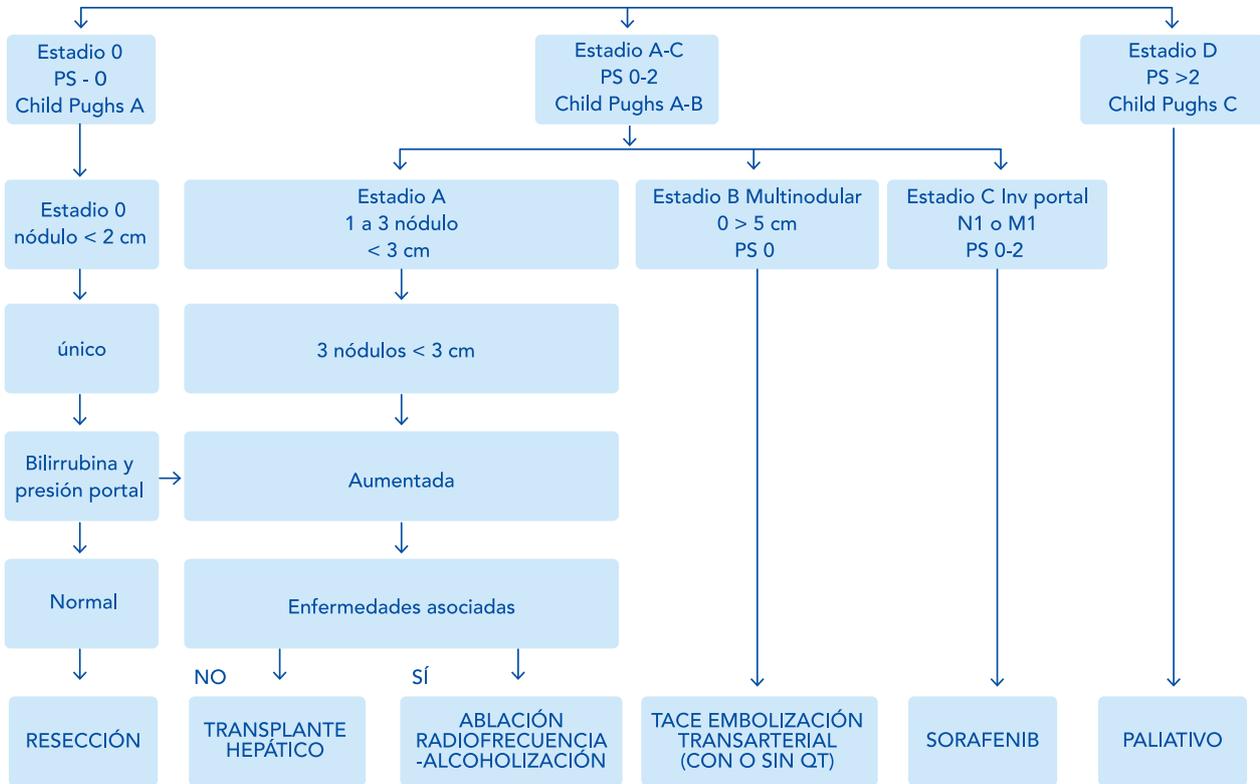
Regorafenib 160 mg/día – día 1 a 21 cada 28 días (no contemplada por ANMAT).

Bibliografía

- Fletcher CD: Clinicopathologic correlations in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
- Gold JS. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1048-52.
- Joensuu H. One versus three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: A randomized trial. *JAMA* 2012;307:1265-72.
- Verweij J. For the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group and the Australasian Gastrointestinal Trials Group: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib—Randomized trial. *Lancet* 2004;364:1127-34.
- MetaGIST group: Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010;28:1247-53.
- Demetri GD. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-38.
- Demetri GD. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase III. *Lancet* 2013;381:295-302.

10 ▶ HEPATOCARCINOMA

HEPATOCARCINOMA



Esquema de tratamiento y estadificación según Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

| SCORE CHILD-PUGH | | | |
|---|-------------|---|-------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Bilirrubina total (mg/dl) | Menor a 2 | 2-3 | Mayor a 3 |
| Albúmina (g/l) | Mayor a 35 | 28-35 | Menor a 28 |
| RIN | Menor a 1,7 | 1,71-2,30 | Mayor a 2,30 |
| Ascitis | Ausente | Escasa | Moderada a severa |
| Encefalopatía | Ausente | Grado I-II (o suprimida con medicación) | Grado III-IV |
| Se realiza la suma de todos los valores Child-Pugh A=5-6 puntos B=7-9 puntos C=10-15 puntos | | | |

ESTADIO 0-A-B

Evaluar posibilidad de tratamiento quirúrgico o tratamientos loco-regionales como quimioembolización.

ESTADIO C

ESQUEMA DE ELECCIÓN

Sorafenib 400 mg cada 12 horas de manera continua hasta progresión o toxicidad.

Resultados: Aumento del intervalo libre de progresión y supervivencia global (10,7 vs 7,9 meses) comparado con placebo (estudio SHARP).

Opciones de quimioterapia (ante progresión y en pacientes con buen estado general)

- Doxorrubicina 60 mg/m² día 1 cada 21 días.
- Gemcitabina 1000 mg/m² día 1 + Oxaliplatino 100 mg/m² día 2 cada 14 días.
- Cisplatino 60 mg/m² día 1 + Capecitabine 2000 mg/m² día 1 a 14 cada 21 días.

SEGUNDA LÍNEA

Regorafenib 160 mg/día, días 1 a 21 cada 28 días, mejoría de supervivencia global y supervivencia libre de progresión, de 10.6 vs 7.8 meses, y 3.1 vs 1.5 meses, comparado con placebo. (Aún pendiente de aprobación en nuestro país).

ESTADIO D

Se recomienda tratamiento paliativo exclusivo.

Bibliografía

- Llovet JM. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 2008;359:378-90.
- Lai CL. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62:479-83.
- Louafi SI. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 2007;109:1384-90.
- Lee JO. Combination chemotherapy with capecitabine and cisplatin for patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009;28:1402-7.
- Efficacy and safety of regorafenib versus placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: Results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. LBA-03.

11 ▶ MAMA

ESTADIO 0

Carcinoma lobulillar in situ - Extirpación local amplia

Carcinoma ductal in situ - opciones

- Escisión local seguida de radioterapia - en pacientes con lesiones menores a 4 cm, sin evidencia de multicentricidad, y márgenes quirúrgicos negativos.
- Mastectomía - tumores mayores a 4 cm (o con una relación entre volumen tumoral y mamario no adecuado), multicéntricos o con márgenes positivos luego de la retumorectomía.

En aquellas pacientes que presenten expresión de receptores hormonales, la sugerencia es continuar con tamoxifeno o Anastrozol (sobre todo en las pacientes postmenopáusicas menores de 60 años o con riesgo de eventos tromboembólicos), para reducir la tasa de recurrencia de enfermedad in situ e invasora.

ESTADIOS I-III

La estrategia de tratamiento dependerá de varios factores, entre los que se incluye la edad de la paciente, el tamaño tumoral, el compromiso ganglionar y la expresión de receptores hormonales y Her-2, y el subtipo histológico entre otras variables.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La sugerencia es realizar quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo de recaída y en aquellas pacientes con tumores mayores 0,5-1 cm no respondedoras al tratamiento endócrino. En las pacientes con tumores tipo luminal-A (alta expresión de receptores hormonales, Her-2 negativo y Ki-67 o grado histológico bajo) menores a 2 cm y sin compromiso axilar no se sugiere la utilización de quimioterapia adyuvante, aunque de ser posible se sugiere la realización de tests para la valoración del riesgo recaída (Oncotype Dx, MammaPrint, endopredict).

(Ver cuadro explicativo en siguiente página).

Se considera como Her-2 positivo a los tumores con tinción 3+ por inmunohistoquímica o 2+ con FISH o CISH positivos.

Tener en cuenta que en pacientes sin paridad cumplida o deseo de paridad, premenopáusicas con receptores hormonales negativos, que iniciarán QMT adyuvante, se propone utilizar análogos al menos una semana antes de iniciar con el tratamiento y hasta 2 semanas una vez finalizado, a fin de preservar la función ovárica.

Pacientes con tumores >2 cm, sin compromiso axilar, receptores hormonales positivos Her-2 negativo (tumores luminales A o B)

Opciones

- Adriamicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos.
- Esquema CMF - Ciclofosfamida 600 mg/m² + Metrotexate 40 mg/m² + Fluoruracilo 600 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos.
- Esquema FAC - Fluoruracilo 500 mg/m² día 1 + Adriamicina 50 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1 cada 21 días por 6 ciclos.
- Docetaxel 75 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos.

Considerar el uso de estos esquemas también en pacientes con tumores luminales A con compromiso axilar N1 (1-3 ganglios comprometidos), o en pacientes con tumores de entre 1-2 cm con tumores luminales B (expresión moderada a baja de receptores hormonales y/o Her-2 positivo y alto grado histológico).

En pacientes con alto riesgo de recaída (compromiso de 4 o más ganglios, tumores Her-2 positivos o con baja expresión de receptores), considerar el uso de esquemas con antraciclinas y taxanos secuenciales adyuvantes.

Pacientes con tumores Her-2 negativos y compromiso axilar o tumores triple negativos mayores a 1 cm.

Adriamicina-ciclofosfamida seguido de taxanos

Adriamicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos seguidos de:

- Paclitaxel 80 mg/m² semanal durante 12 semanas.
- Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos.
- Docetaxel 100 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos.

| Clasificación molecular | RE | RP | Her-2 | CK 5/6 o EGFR | Ki-67 |
|-------------------------------|----------|----------|----------|---------------|-----------|
| Luminal A | Positivo | Positivo | Negativo | -- | Menor 14% |
| Luminal B | Positivo | Positivo | Negativo | -- | Mayor 14% |
| Luminal - Her 2 enriquecido | Positivo | Positivo | Positivo | -- | -- |
| Her-2 enriquecido | Negativo | Negativo | Positivo | -- | -- |
| Triple negativo basaloides | Negativo | Negativo | Negativo | Positivo | -- |
| Triple negativo no basaloides | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | -- |

(El agregado de taxanos disminuye la mortalidad en un 3% y la recaída local en un 5% de forma absoluta - resultados de 2 metanálisis).

Pacientes con tumores Her-2 positivos mayores a 0,5-1 cm

Opción preferida

Adriamicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos, seguido de paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas + trastuzumab 2 mg/kg semanal (en primera aplicación carga de 4 mg/kg) seguido de trastuzumab **6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab.**

Si se utilizan los taxanos (docetaxel o paclitaxel) cada 21 días - trastuzumab 6 mg/kg (primera aplicación con dosis de carga 8 mg/kg) cada 21 días hasta completar un año de tratamiento.

Evitar el uso concomitante de antraciclinas con trastuzumab - iniciar trastuzumab conjuntamente con taxanos.

Esquemas sin antraciclinas

Docetaxel 100 mg/m² + Carboplatino AUC 6 + Trastuzumab 6 mg/kg (8 mg/kg dosis de carga) cada 21 días por 6 ciclos.

Luego continuar con trastuzumab 6 mg/kg hasta completar un año de tratamiento.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Radioterapia luego de cirugía conservadora

Indicación de radioterapia en volumen mamario con boost sobre cicatriz. Irradiación sobre áreas ganglionares (vértice axilar y supraclavicular) en aquellas pacientes con compromiso axilar (indicación absoluta en pacientes con 4 o más ganglios comprometidos o ruptura capsular, y fuertemente sugerida en pacientes con compromiso de 1 a 3 ganglios).

Radioterapia luego de mastectomía

Indicación de radioterapia en lecho de mastectomía en pacientes con tumores mayores a 5 cm, invasión de la fascia pectoral o piel, más de 4 ganglios comprometidos y márgenes positivos o cercanos. Mismas sugerencias para el tratamiento de las áreas ganglionares que en aquellas pacientes que fueron sometidas a cirugías conservadoras.

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

Sugerencia es indicar hormonoterapia adyuvante en pacientes con tumores con expresión de receptores hormonales (se considera receptor hormonal positivo a la tinción mayor al 1%). La duración y el tratamiento a realizar, dependerá de las características de la paciente (edad) y características tumorales.

Pacientes premenopáusicas

Tamoxifeno 20 mg/día por 5 años, y revalorar status hormonal, para continuar 5 años más de Tamoxifeno o rotar a 5 años más de algún inhibidor de Aromatasa (en caso de estar postmenopáusica), hasta completar la hormonoterapia extendida por 10 años.

En pacientes de alto riesgo (<40 años o con compromiso axilar) la sugerencia es realizar concomitantemente tratamiento con análogos de LH/RH mensual, trimestral o semestral por los primeros 2-3 años (hoy se habla hasta incluso de 5 años, pero no hay una conducta estándar definida en cuanto al tiempo), o bien ofrecer la ooforectomía (sobre todo en pacientes que tengan difícil acceso a los análogos o no tengan buena adherencia a los mismos).

Exemestano 25 mg/día por 5 años concomitante con análogos de LH/RH. (Sobre todo en pacientes de alto riesgo, con axila positiva, alto grado histológico y jóvenes).

Pacientes postmenopáusicas

Opciones

- Anastrozol 1 mg/día por 5 años.
- Tamoxifeno 20 mg/día por 2-3 años y luego anastrozol 1 mg/día (o letrozole 2,5 mg/día) hasta completar 5-7 años.
- Tamoxifeno 20 mg/día por 5 años.

En pacientes de alto riesgo de recaída (con compromiso axilar, baja expresión de receptores hormonales o Her-2 positivos o carcinomas lobulillares) se sugiere iniciar con inhibidores de aromatasa.

En pacientes de menor riesgo de recaída (mayores a 70 años, alta expresión de receptores y Her-2 negativo) o con contraindicaciones para el uso de inhibidores de aromatasa, la sugerencia es realizar tratamiento con tamoxifeno.

En pacientes con IMC ≥ 30 , evitar el uso de Anastrozol, la HT indicada en estos casos es Letrozol o Tamoxifeno.

NEOADYUVANCIA

La estrategia de realizar quimioterapia neoadyuvante (previa a la cirugía) se considera en aquellas pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4 clínico) o compromiso ganglionar N2 clínico. Uno de los objetivos es poder realizar un tratamiento quirúrgico de menor envergadura (evitando mastectomía), el tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica, brindando también información de la respuesta del tumor al tratamiento realizado, siendo un factor pronóstico importante.

La sugerencia es realizar la quimioterapia neoadyuvante de manera completa previo al tratamiento quirúrgico, y sólo suspenderla e indicar la cirugía en caso de progresión o de toxicidad severa que no permita mantener la intensidad de dosis deseada. De no ser realizada de manera completa, los ciclos restantes deben completarse posterior a la cirugía con el mismo plan inicial, con el agregado de biológicos u hormonoterapia de acuerdo al informe definitivo de la anatomía patológica.

La consideración de radioterapia postneoadyuvancia debe realizarse en base a las características clínicas iniciales del tumor (previo a la neoadyuvancia).

Esquemas sugeridos

Pacientes no candidatas a quimioterapia (añosas, múltiples comorbilidades) con tumores hormono-sensibles, la sugerencia es iniciar con hormonoterapia (inhibidores de aromatasa de elección).

Pacientes con tumores sin sobre-expresión del Her-2

- Adriamicina-ciclofosfamida seguido de taxanos.
- Adriamicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos seguido de
- Paclitaxel 80 mg/m² semanal durante 12 semanas o 100 mg/m² cada 14 días o 175 mg/m² cada 21 días.

- Adriamicina-Ciclofosfamida a dosis densa, cada 2 semanas, acompañado de factores estimulantes de colonias desde el día 2 hasta el 6, seguidos de Paclitaxel 80 mg/m² semanal durante 12 semanas.
- Docetaxel 75 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos.
- En pacientes postmenopáusicas hormonorespondedoras (Luminal A) y Ki 67 bajo, inhibidores de aromatasa por 6 meses.

Pacientes con tumores Her-2 positivos

- Adriamicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos, seguido de paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas + trastuzumab 2 mg/kg (en primera aplicación de carga 4 mg/kg). Opción: paclitaxel 175 mg/m² + trastuzumab 6 mg/kg (8 mg/kg de carga) cada 21 días por 4 ciclos.
- Luego de la cirugía continuar con trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab.
- Docetaxel 75 mg/m² + Trastuzumab 6 mg/kg (8 mg/m² dosis de carga) + Pertuzumab 420 mg (840 mg dosis de carga) por 4 ciclos, seguidos, luego de la cirugía, de 3 ciclos de FEC adyuvante y Trastuzumab 6 mg/kg hasta completar 1 año de tratamiento (tasa de respuesta completa patológica mayor al 50%).

En pacientes Her2 puras (receptores hormonales negativos), con tasas de respuesta patológica de hasta 81%, se sugiere utilizar el siguiente esquema:

Docetaxel 75 mg/m² + Carboplatino AUC 6 + Trastuzumab 6 mg/kg

(8 mg/m² dosis de carga) + ***Pertuzumab 420 mg*** (840 mg dosis de carga) por 6 ciclos, seguidos de ***Trastuzumab 6 mg/kg*** hasta completar 1 año de tratamiento.

Opción

Esquema FEC (Fluoruracilo 600 mg/m² día 1 + Epidoxorrubicina 70 mg/m² día 1 + Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 cada 21 días) por 4 ciclos seguido de ***paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas (o paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días)***.

Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días desde el primer ciclo de tratamiento con taxanos.

Luego de la cirugía continuar con trastuzumab ***6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab***.

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

La decisión del tratamiento sistémico a realizar en las pacientes que se presentan con cáncer de mama estadio IV o recaídas depende de varios factores, entre los que se incluyen la edad de la paciente, su estado general, la expresión de receptores hormonales y Her-2, los sitios de afectación metastásica, su volumen, la presencia o no de síntomas (crisis visceral), intervalo libre de enfermedad y los tratamientos previos realizados.

HORMONOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Considerar la indicación de hormonoterapia en pacientes en buen estado general, incluso con compromiso visceral (sin crisis), asintomático, con intervalo libre de enfermedad prolongado y con expresión de receptores hormonales y Her-2 negativo.

Pacientes premenopáusicas

Primera línea

Tamoxifeno (en caso de estar realizando adyuvante con tamoxifeno, considerar el uso de análogos LH/RH u ooforectomía quirúrgica).

Segunda línea

Análogos LH/RH u Ooforectomía quirúrgica.

Pacientes postmenopáusicas

Primera línea

Anastrozol 1 mg/día o Letrozole 2,5 mg/día (en caso de pacientes con contraindicación para inhibidores de aromatasa o que estaban realizando adyuvancia, considerar uso de tamoxifeno).

Letrozol 2,5 mg/día continuo + Palbociclib 125 mg/día días 1 a 21 cada 28 días.

Fulvestrant 500 mg IM d0, 14 y 28, luego mensual sobre todo en pacientes con compromiso no visceral, no candidatos a recibir la asociación de IA con Palbociclib (Según estudio Falcon, pendiente de aprobación por ANMAT).

Segunda línea

Tamoxifeno o algún **inhibidor de aromatasa** (si inició 1º línea con Tamoxifeno) o **Fulvestrant 500 mg intramuscular** - día 0, 14 y 28 y luego mensualmente.

Fulvestrant 500 mg IM d0, 14 y 28, luego mensual + Palbociclib 125 mg/día 3w on 1 w off (si no recibió Palbociclib en 1º línea).

Exemestano 25 mg/día +/- Everolimus 10 mg/día en pacientes progresados a 1 o más líneas hormonales habiendo realizado anastrozol o letrozol, o bien utilizarlo como 3º línea.

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con expresión de receptores hormonales y Her-2 positivo y poco volumen de enfermedad, se puede considerar el uso de hormonoterapia con trastuzumab (anastrozol 1 mg/día o Letrozol 2,5 mg/día + trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días).

QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

En pacientes con cáncer de mama metastásico los esquemas de quimioterapia a realizar van a depender de los tratamientos previos realizados, la sobreexpresión de Her-2 y los sitios metastásicos, su volumen, la presencia de síntomas y teniendo en cuenta las comorbilidades de la paciente y toxicidades del tratamiento a indicar (y las toxicidades previas provocadas por otras líneas previas).

El tratamiento se debe realizar con evaluaciones periódicas y se debe cambiar ante progresión o toxicidad severa.

Esquemas sugeridos

Primera línea

Opciones

- Paclitaxel 80 mg/m² día 1,8 y 15 cada 28 días.
- Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días.
- Nab-paclitaxel 260 mg/m² cada 21 días.
- Docetaxel 75-100 mg/m² cada 21 días.
- Esquemas con antraciclinas.

En pacientes que realizaron adyuvancia con antraciclinas y taxanos (en particular con tumores triple negativos) y presentaron recaída antes de los 2 años, la sugerencia es realizar tratamiento con ***Ixabepilona 40 mg/m² día 1 + Capecitabine 1500-2000 mg/m²/día día 1 a 14 cada 21 días.***

En pacientes en las que se busca una rápida respuesta inicial, que no realizaron tratamientos previos, la sugerencia es realizar tratamiento combinado con antraciclinas y taxanos

Opciones

- Adriamicina 60 mg/m² + Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días.
- Adriamicina 50 mg/m² + Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días.

Progresados a antraciclinas y taxanos

Opciones

- Ixabepilona 40 mg/m² día 1 + Capecitabine 1500-2000 mg/m²/día día 1 a 14 cada 21 días.
- Capecitabine 2000-2500 mg/m²/día día 1 a 14 cada 21 días (elegir en pacientes con neuropatía severa luego del uso de taxanos) – se puede asociar a bevacizumab 10 mg/kg cada 15 días (indicación aún vigente en Argentina).

Opciones luego de progresión a 2 líneas

- Carboplatino AUC 5-6 día 1 + Gemcitabine 1250 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días.
- Vinorelbine 25-30 mg/m² semanal por vía endovenosa (por vía oral la dosis inicial es de 60 mg/m² y si presenta buena tolerancia se puede aumentar a 80 mg/m² semanal).
- Gemcitabine (monodroga) 1000 mg/m² día 1,8,15 cada 28 días.
- Eribulina 1,4 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días (todavía no disponible en Argentina).
- Nab-paclitaxel 260 mg/m² cada 21 días.
- Esquema CMF.
- Esquemas metronómicos (Ciclofosfamida, Capecitabina, Vinorelbine).

Pacientes con cáncer de mama metastásico Her-2 positivo

Primera línea

En pacientes que realizaron tratamiento previo:

Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días asociado a:

- Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días (o 90 mg/m² semanal).
- Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días.
- Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días.
- Capecitabine 2500 mg/m²/día día 1 a 14 cada 21 días.
- Vinorelbine 25-30 mg/m² semanal por vía endovenosa.

En pacientes sin tratamiento previo, evaluar el uso de bloqueo dual del Her-2

Docetaxel 75 mg/m² + Trastuzumab 6 mg/kg + Pertuzumab 420 mg (carga 840mg) cada 21 días.

Progresión a trastuzumab

- T-DM1 3,6 mg/kg cada 21 días (de elección en pacientes que progresan antes de los 6 meses de adyuvancia con Trastuzumab).
- Continuar con Trastuzumab y asociar Pertuzumab + Docetaxel (opción Vinorelbine 25 mg/m² d1 y 8 - pudiendo aumentar hasta 30-35 mg/m² si es que ya realizó Taxanos en adyuvancia) sobre todo si es virgen de tratamiento con la modalidad de bloqueo dual HER2 (de elección en pacientes que progresan después de los 6 meses de Trastuzumab como adyuvante).
- Capecitabine 2000 mg/m² día 1 a 14 cada 21 días + Lapatinib 1250 mg/día continuo.
- Continuar trastuzumab con otro agente sugerido de primera línea.
- Lapatinib 1000 mg/día.

Tratamiento Antiresortivo

El tratamiento antiresortivo óseo ha modificado la historia natural de aquellos pacientes con metástasis óseas de diversos tumores, debiendo tenérselo presente como un tratamiento asociado al antitumoral específico, más sabiendo la avidez de este tumor por el tejido óseo.

El Ácido Zoledrónico 4 mg de manera endovenosa cada 28 días (Pamidronato en su defecto) ha demostrado inducir una prolongación a la aparición de eventos óseos relacionados, tales como disminución de la incidencia de fracturas y compresión medular (siendo no inferior administrarlo cada 3 meses); en la actualidad contamos con el Denosumab, anticuerpo anti RANKL, que tiene la ventaja de poder utilizarse en pacientes con deterioro de la función renal, que suele ser limitante en el caso del ácido zoledrónico, y ser administrable por la vía subcutánea.

En ambos casos, deben monitorearse el calcio, la función renal, los niveles de vitamina D y estar atentos al riesgo de osteonecrosis mandibular, la que se ha comunicado con ambos fármacos.

Bibliografía

- Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2278-84
- Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25-32.
- Adjuvant Breast Cancer Group Trials Collaboration Group. Polychemotherapy for early breast cancer: results from the International adjuvant breast cancer chemotherapy randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:506-15.
- Henderson IC. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating dose in adjuvant an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:976-83.
- Mamounas EP. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer: results from NSABP 13-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-96.
- Sparano JA. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *NEJM* 2008; 258:1663-71.
- Jones S. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer: US Oncology Adjuvant trial 9735. *J Clin Oncol* 2006;24:5381-7.
- Romond EH. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *NEJM* 2005;353:1673-84.
- Joensuu H. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *NEJM* 2006;354:809-20.
- Piccart-Gebhart MJ. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *NEJM* 2005;353:1659-72. (actualización en SABCS 2012)
- Slamon D. BCIRG 006: Adjuvant trastuzumabin Her-2 positive breast cancers. *N Eng J Med* 2011;365:1273-83.
- Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-7.
- Hackshaw A. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:341-9.
- Jakesz R. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus CMF evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 5. *J Clin Oncol* 2002;20:4621-27.
- Cuzick J. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135-41.
- BIG 1-98 Collaborative Group: Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Eng J Med* 2009;361:766-76.
- Nabholz JM. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003;39:1684-9.
- Thuerlimann B. Efficacy of tamoxifen following anastrozole compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39:2310-7.
- Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10021):866-73.
- Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387(10021):849-56.
- Mouridsen H. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-9.
- Kauffman M. Exemestane Stuy Group. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1399-411.
- Baselga J. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer (BOLERO-2). *N Eng J Med* 2012;366:520-9.
- Di Leo A. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594-600.
- The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.
- FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2016; vi552-vi587.
- Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.
- Cardoso F. ESO-MBC Task Force International Guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1174-81.
- Biganzoli L. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *EORTC 10961 multicenter phase III trial. J Clin Oncol* 2002;20:3114-21.
- Blajman C. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:1091-7.
- Seidman AD. Randomized phase III trial of weekly versus every-3-week paclitaxel for metastatic breast cancer. *CALGB9840. J Clin Oncol* 2008;26:1642-9.
- Sparano JA. Randomize phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010;28:3256-63.
- Vogel C. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999;10:397-402.
- Bajetta E. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-61.
- Brufsky AM. RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of Her-2 negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4286-93.
- Cortes J. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-23.
- Valero V. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER-2 gene amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol* 2011;29:149-56.
- Chan A. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER-2 positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer* 2006;95:788-93.
- Edith A. Perez, et al. A combination of pertuzumab, trastuzumab, and vinorelbine for first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: An open-label, two-cohort, phase II study (VELVET). *J Clin Oncol* 30, 2012
- Baselga J. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer (CLEOPATRA). *N Eng J Med* 2012;366:109-19.
- Verma S. Trastuzumab emtansine for Her-2 positive advanced breast cancer (EMILIA). *N Eng J Med* 2012;367:1783-91.
- Cameron D. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533-43.

12 ▶ MELANOMA

ESTADIO 0

In Situ: Escisión amplia con márgenes de 0,5 cm.

ESTADIOS I

- El A: Breslow <1 mm, sin ulceración y <1 mitosis/mm². Excéresis amplia con márgenes de 1 cm.
- El B: Breslow < 1mm, con ulceración y/o con > 1 mitosis/mm². Excéresis amplia con 1 cm de margen libre.

Cuando el Breslow es $\geq 0,76-1$ mm - considerar realización de biopsia de ganglio centinela.

ESTADIO II

- Ella: Breslow 1-2 mm, con ulceración. Excéresis amplia con márgenes de 1-2 cm libres de lesión + biopsia de ganglio centinela.
- Ellb: Breslow 2-4 mm con ulceración o >4 mm sin ulceración. Excéresis amplia con márgenes de al menos 2 cm libres de lesión + biopsia de ganglio centinela.
- Ellc: Breslow >4 mm con ulceración. Escisión amplia con márgenes de al menos 2 cm libres de lesión + biopsia del ganglio centinela en forma sistemática (35% de chances de compromiso ganglionar).

ESTADIO III

- Cuando existe alguna de las siguientes situaciones:
- Compromiso ganglionar clínico.
- Ganglio centinela positivo.
- Metástasis en tránsito (a más de 2 cm del tumor primario) o satelitosis (a menos de 2 cm. del tumor primario).

Opciones de tratamiento

Local: Si ganglio centinela positivo o compromiso ganglionar clínico: Linfadenectomía.

Número mínimo de ganglios linfáticos que deben ser resecaados: Región inguinal, 10 ganglios; región axilar, 12 ganglio; cuello, 18 ganglios.

Considerar radioterapia adyuvante en caso de tener compromiso de 4 o más ganglios, tamaño mayor a 3 cm y/o compromiso capsular.

Regional:

- **Infusión o perfusión hipertérmica de miembro aislada con melfalán.** Indicado en casos seleccionados con evidencia de metástasis en tránsito irresecables, sin compromiso ganglionar agregado.
- **BNCT** (Terapia por captura neutrónica de boro). Metástasis en tránsito de extensión estrecha localizadas en extremidades (casos seleccionados).

Sistémico: Tratamiento adyuvante

- Interferón alfa 2b 20 millones de unidades/m²/día por vía endovenosa por 5 días por 4 semanas (fase de inducción), seguido de 10 millones de unidades/m²/día SC tres veces por semana por 11 meses.
- Interferón alfa 2b 10 millones de unidades por vía subcutánea por 5 días por 4 semanas (fase de inducción), seguido de 5 millones de unidades SC tres veces por semana por 24 meses.
- IFN alfa 2b pegilado 6 mcg/kg por vía subcutánea de manera semanal por 8 semanas (fase de inducción), seguido de 3 mcg/kg SC semanal por un total de 5 años.

El uso de interferón adyuvante en cualquiera de estas modalidades evidencia sólo mejoría en el intervalo libre de enfermedad siendo su impacto en la sobrevida global poco claro (nivel de evidencia 2B según NCCN).

Ipilimumab 10 mg/kg (para pacientes con estadio III) cada 21 días, por 4 ciclos, cada 6 meses hasta completar 3 años, beneficio de 40.8% vs 30.3% en el grupo placebo, en cuanto a sobrevida libre de progresión y 65,4% vs 54,4% en cuanto a sobrevida global a 5 años (Pendiente de aprobación aún por ANMAT).

ESTADIO IV

En pacientes con compromiso metastásico único – considerar PET/TC y resección quirúrgica.
 En pacientes con compromiso metastásico múltiple o no quirúrgico:

ESCENARIO 1: Paciente con enfermedad metastásica SIN compromiso de SNC

| | MUTACIÓN BRAF PRESENTE | MUTACIÓN DE BRAF AUSENTE |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Alta carga tumoral • Paciente sintomático • Rápida evolución de la enfermedad con necesidad de rápida respuesta • LDH aumentada | <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de braf +/- • Inhibidores de MEK | <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Inmunomoduladores combinados (ANTICTLA4 + ANTIPD1) "pacientes seleccionados" |
| <ul style="list-style-type: none"> • Baja carga tumoral • Paciente asintomático • Enfermedad de lenta evolución • LDH normal o levemente aumentada | Inmunomoduladores | Inmunomoduladores |

ESCENARIO 2: Paciente con enfermedad metastásica CON compromiso de SNC

| MUTACIÓN BRAF PRESENTE | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de lenta evolución • Lesión única u oligometástasis en SNC pasibles de radiocirugía (o cirugía en casos seleccionados) | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento local (radio cirugía) y luego tratamiento sistémico (BRAFI +/- MEKI) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de rápida evolución • Lesiones múltiples en SNC no pasibles de radiocirugía | BRAF i +/- MEK i |

| MUTACIÓN BRAF AUSENTE | |
|---------------------------------|-------------------|
| Enfermedad SNC controlada | Inmunomoduladores |
| Enfermedad en SNC no controlada | Quimioterapia |

INMUNOMODULADORES

- **Nivolumab** 3 mg/kg /día (ev) día 1 cada 14 días
(Aprobado en primera o segunda línea progresados a ipilimumab o a BRAFi).
- **Pembrolizumab** 2mg/kg día (ev) 1 cada 21 días
(Aprobado en primera o segunda línea progresados a ipilimumab, BRAFi y MEKi).
- **Combinación: Ipilimumab 3** mg/kg día 1 cada 21 días por 4 ciclos (ev) + Nivolumab 1 mg/kg día 1 cada 21 días (ev).
(En los casos de inmunomodulación con AntiPD1, no se requiere dosaje de PDL1 previo).
- **Ipilimumab** 3 mg/kg ev día 1 cada 21 días por 4 ciclos.
(Aprobado en primera o segunda línea progresados a quimioterapia).

Tanto Nivolumab como Pembrolizumab en su esquema monodroga, mostraron beneficio en sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta en comparación con ipilimumab.

La combinación Ipilimumab + Nivolumab mostró beneficio en sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta en comparación con Ipilimumab monodroga a expensas de mayor toxicidad. (Indicación en pacientes seleccionados, BRAF negativo, con rápida evolución de enfermedad y necesidad de rápida respuesta).

TERAPIA DIRIGIDA

SÓLO APROBADO EN PACIENTES CON MUTACIÓN DE BRAF V600 PRESENTE

- **Vemurafenib** 960mg/12 hs (VO) en forma continua.
- **Dabrafenib** 150mg/12 hs (VO) en forma continua.
- **Dabrafenib** 150mg/12hs (VO) + **Trametinib** 2mg/día (VO) (Beneficio de la combinación en sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta en comparación con vemurafenib o dabrafenib droga).
- **Vemurafenib** 960mg/12 hs (VO) en forma continua + **Cobimetinib** 60mg/día (VO) día 1 a 21 cada 28 días.

QUIMIOTERAPIA - ESQUEMAS POSIBLES

- **Dacarbazina** 250mg/m² día 1 a 5 cada 21 días o 1000mg/m² día 1 cada 21 o 28 días (EV).
- **Temozolamida** 200 mg/m² día 1 a 5 cada 28 días (VO).
- **Carboplatino-Paclitaxel**. Carboplatino AUC 5-6 – Paclitaxel 175 mg/m² día 1 cada 21 días (EV).
- **NAB- Paclitaxel** 150mg/m² día 1-8-15 cada 28 días (EV)
- **CVD (cisplatino-dacarbazina-vinblastina)**
Cisplatino 20 mg/m² día 1 a 4 + Vinblastina 1,2 mg/m² día 1 a 4 + Dacarbazina 800 mg/m² día 1 – ciclos cada 21 días (EV).

Bibliografía

- Burmeister BH. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:589-97.
- Eggermont AM. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1189-96.
- Eggermont AM. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa 2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:117-26.
- Eggermont AM. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012;48:218-25.
- Balch CM. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-206.
- Kirkwood JM. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1670-7.
- Alexander M.M. Eggermont. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375:1845-1855
- Atkins MB. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2 and interferon alfa 2b with cisplatin, vinblastine and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695). *J Clin Oncol* 2008;26:5748-54.
- Middleton MR. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
- Robert CD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
- Hersh EM. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2015 Nov;26(11):2267-74. doi: 10.1093/annonc/mdv324. Epub 2015 Sep 26.
- Paul B. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *NEJM* 2011; 364: 2507.
- Melanoma NCCN guidelines version 2.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
- Dr Jeffrey S Weber. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* Volume 16, No. 4, p375-384, April 2015.
- Caroline Robert, M.D. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-330. January 22, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1412082.
- James Larkin, M.D. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23-34. July 2, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1504030.
- Caroline Robert, M.D. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006). *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532. June 25, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):908-18.
- Prof Grant A McArthur. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology* Volume 15, No. 3, p323-332, March 2014.
- Hauschild A. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X. Epub 2012 Jun 25.
- Georgina V. Long, M.D. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1877-1888. November 13, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1406037
- Paolo A Ascierto. cobBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med*. 2015; 13(Suppl 1): O4. Published online 2015 Jan 15. doi: 10.1186/1479-5876-13-S1-O4

13 ▶ MESOTELIOMA PLEURAL

TRATAMIENTO DEFINITIVO

En estadios I-III que son aptos para la cirugía:

- ***Pleurectomía total/decorticación con preservación pulmonar:***

remoción completa de la pleura involucrada y del tumor completo. Es la primera opción para pacientes con estadio I (enfermedad confinada a la pleura) sin N2. También puede ser una opción, en casos seleccionados, en pacientes no candidatos a cirugía más agresiva para control de síntomas.

- ***Neumonectomía extrapleural:***

resección en bloc de la pleura involucrada, pulmón, diafragma ipsilateral y a menudo el pericardio. Sin embargo, es difícil llegar a R0 incluso con este procedimiento. Este procedimiento es recomendado en pacientes seleccionados (PS 0-1, no comorbilidades, estadios I-III, histología favorable epitelioides, no N2. No se recomienda este procedimiento en pacientes de alto riesgo, histología desfavorable: sarcomatoide, tumores mixtos).

Se recomienda la disección nodal mediastinal en todos los pacientes quirúrgicos. No se recomienda cirugía para pacientes con variante histológica sarcomatoide (se recomienda QT).

Cirugía Paliativa

En aquellos pacientes que presentan derrame de reproducción frecuente, la toracotomía con tubo permite algunas veces la reexpansión pulmonar. Como alternativa se puede realizar por videotoracoscopia. La pleurodesis terapéutica/paliativa puede realizarse para disminuir la disnea antes del inicio del tratamiento definitivo.

Si no hubiera expansión pulmonar, en pacientes de alto riesgo o con enfermedad ganglionar mediastinal confirmada, por el contrario, la decorticación con el objeto de facilitar la distensión pulmonar y ocluir la cavidad pleural puede practicarse aunque con éxitos ocasionales.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia sola es recomendada para estadios I a IV médicamente inoperables y para aquellos con histología sarcomatoide.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

- ***Cisplatino - Pemetrexed***

Pemetrexed 500 mg/m² día 1 cada 21 días.

Cisplatino 75 mg/m² día 1 cada 21 días.

- ***Carboplatino - Pemetrexed***

Pemetrexed 500 mg/m² día 1 cada 21 días.

Carboplatino AUC 5-6 día 1 cada 21 días.

A todos los pacientes que reciben pemetrexed se les debe indicar:

- ***Vitamina B12*** - 1000 Qg intramuscular 7 días antes de la primera aplicación, y luego cada 3 ciclos.

- ***Ácido fólico*** 1 mg/día vía oral de manera continua, desde una semana antes de la primera aplicación del pemetrexed hasta 21 días después de la última aplicación.

- ***Dexametasona*** 4 mg por vía oral, el día -1, 0 y 1 de cada ciclo.

Resultados: El agregado de pemetrexed mejora la sobrevida global (13,3 vs 10 meses) y tasas de respuesta (46 vs 20%) con respecto al cisplatino monodroga. En estudios de acceso expandido se observó que el carboplatino no es inferior al cisplatino en sobrevida global.

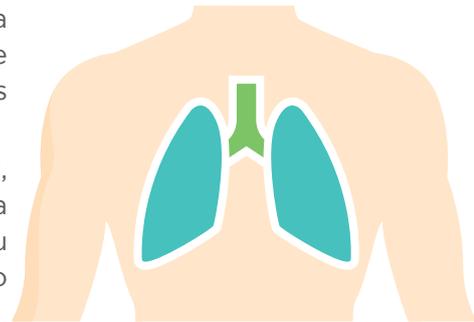
Segunda línea: se considera administrar pemetrexed si no se utilizó en primera línea, vinorelbine o gemcitabine. La reexposición a pemetrexed puede considerarse en pacientes con buena respuesta en primera línea.

RADIOTERAPIA

No se recomienda el uso de RT sola, excepto con carácter paliativo para alivio del dolor torácico (dosis de 20-40 Gy).

Luego de NEP, la RT adyuvante mostró reducir la tasa de recurrencia local. Si los márgenes son negativos se considera una dosis total de 50-54 Gy. Si los márgenes son positivos (micro o macroscópicamente) 54-60 Gy.

Sólo se considera el uso de RT en pacientes con: PS=1, buena función pulmonar, buena función renal y ausencia de enfermedad en el abdomen, el pulmón contralateral u otro sitio. Se excluyen pacientes que reciben suplemento de oxígeno.



Se recomienda la tecnología conformacional. En pacientes con resecciones limitadas o no resección de la enfermedad (pulmón intacto) las altas dosis de RT no mostraron mejoría en la sobrevida y sí un aumento significativo de la toxicidad.

Bibliografía

- Vogelzang NJ. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
- Santoro A. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the international expanded program. *J Thor Oncol* 2008;3:756-63.

14 ▶ NEOPLASIAS EN PACIENTES HIV

SARCOMA DE KAPOSI ASOCIADO A HIV

- 2° neoplasia más frecuente en pacientes HIV+.
- Disminución incidencia con TARGA.
- Factores pronósticos: Extensión tumoral, presencia de síntomas B e infecciones oportunistas (el recuento de CD4+ perdió valor en era TARGA).
- En TIS desfavorable: Tasa respuesta 60-70% SVG 2 años 80% - SVLP 18m.

Para la decisión de iniciar tratamiento de quimioterapia se basa en múltiples parámetros que son la presencia de compromiso visceral, enfermedad rápidamente progresiva, extensión global, así como los niveles de CD4, carga viral o la presencia de otras enfermedades sistémicas.

El sistema de clasificación usado es el de la ACTG (AIDS Clinical Trial Group).

TIS Staging Classification for AIDS-Related Kaposi Sarcoma

| | Buen riesgo (todas las siguientes) | Pobre riesgo (alguna de las siguientes) |
|--------------------------|--|--|
| Tumor (T) | SK limitado a piel y ganglios linfáticos, con enfermedad oral mínima (SK no nodular limitado a paladar duro) | SK pulmonar o gastrointestinal, SK oral extenso o tumor asociado con edema o ulceración. |
| Sistema inmune (I) | CD4 > 200/uL | CD4 < 200/uL |
| Enfermedad sistémica (S) | Sin infecciones oportunistas. Sin síntomas B de infección por HIV (fiebre, sudoración nocturna, más de 10% de pérdida de peso involuntaria o diarrea persistente de más de 2 semanas de duración) | Infecciones oportunistas Síntomas B de infección por HIV Linfoma Enfermedad neurológica asociada al HIV |

En los pacientes con SK con TIS favorable la implementación del tratamiento antirretroviral lleva a la supresión de la replicación viral, la reconstitución del sistema inmune y producir la desaparición de las lesiones existentes.

ESQUEMAS DE PRIMERA LÍNEA

- Doxorubicina liposomal 20 mg/m² día 1 cada 21 días (*)
- Paclitaxel 135mg/m² cada 21 días. (*)
100mg/m² cada 15 días. (*)

(*) N° ciclos a evaluar según respuesta, dosis máxima y toxicidad.

Resultados: En un estudio fase III que comparaba paclitaxel con doxorubicina liposomal en primera línea se observaron tasas de respuesta similares, sobrevida libre de progresión con

una tendencia no estadísticamente significativa mejor para el uso de paclitaxel, y un perfil de toxicidad mejor en los pacientes que realizan doxorubicina liposomal (paclitaxel 84% toxicidad grado 3-5, a expensas de neuropatía y neutropenia). Por dicho motivo, en nuestra práctica se prefiere el uso de doxorubicina liposomal como primera línea de tratamiento y paclitaxel ante la progresión a dicho primer tratamiento.

PROGRESIÓN A DOXORRUBICINA Y PACLITAXEL

Opciones sugeridas:

- Etopósido 100mg/m² Día 1-3 cada 21 días.
- Bleomicina + Vincristina
- Bleomicina 15 IU/m² + Vincristina 2mg cada 21 días por 6 ciclos.
- Docetaxel 25mg/m² semanal.
- Reinducción con doxorubicina liposomal (en aquellos pacientes que progresan a doxorubicina liposomal luego de un intervalo libre prolongado)

CANCER DE ANO

- Aumento incidencia en era post TARGA (2-5 veces más frecuentes), estabilidad en los últimos años.
- Aparición en edades tempranas.
- Factores riesgo: MSM, n° parejas sexuales, otras ETS.
- En análisis multivariado, el recuerdo de CD4+ menor a 200 cél/ml se asocia a un mayor riesgo.
- VER TRATAMIENTO, EN SECCIÓN CORRESPONDIENTE

CANCER DE CÉRVIX

- Incidencia lesiones cervicales de alto grado 0,4-8,8%.
- Rápida progresión de lesiones de bajo a alto grado a neoplasias invasoras.
- Efecto de introducción del TARGA disminuyó su incidencia pero en menor magnitud que en otras neoplasias asociadas.
- VER TRATAMIENTO, EN SECCIÓN CORRESPONDIENTE

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE ANTIRRETROVIRALES Y ANTINEOPLÁSICOS

Las interacciones farmacológicas entre agentes citostáticos y la terapia antirretroviral, se describe en especial con el grupo de drogas pertenecientes a la familia de los inhibidores de la proteasa (IP) y de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITRNN), al tratarse estos grupos de antirretrovirales que se metabolizan a través de sustratos de diversas isoformas del citocromo P450 y de la gp-P.

La mayoría de los fármacos antirretrovirales (ARV) pertenecientes a las familias de IP y de ITRNN son sustratos inductores o inhibidores de la CYP450, por lo que existe alta probabilidad de

interacciones. En cambio, los ITRNN y los inhibidores de la fusión no son inductores enzimáticos, por lo que el riesgo de interacciones es muy bajo.

De los ITRNN, efavirenz (EFV) y nevirapina (NVP) son potentes inductores de CYP3A4; etravirina (ETR) es inductor moderado y rilpivirina (RPV) no tiene efecto significativo sobre el sistema enzimático CYP450. NVP y EFV se asocian con un incremento del metabolismo (aumentan el aclaramiento) de los fármacos antineoplásicos metabolizados por CYP3A4.

Todos los IP son potentes inhibidores de CYP3A; por lo tanto disminuyen el metabolismo (aclaramiento) de los antineoplásicos que utilizan como sustrato esta vía metabólica.

De los inhibidores de la integrasa, raltegravir (RGV) se metaboliza por glucoronidación; no tiene efecto sobre las enzimas del sistema citocromo (no es sustrato inductor ni inhibidor). En cambio, elvitegravir (EVG) se metaboliza vía CYP3A4; puede tener interacciones potenciales cuando se administra con RTV o cobicistat.

De los inhibidores de la entrada, el maraviroc (MVC, antagonista CCR5) se metaboliza vía CYP3A4 y tiene efecto moderado sobre la gp-P. No actúa como inductor ni inhibidor de CYP3A4, por lo tanto no altera el metabolismo de los fármacos antineoplásicos que se metabolizan por esa vía.

Muchos antineoplásicos se metabolizan por la vía del sistema citocromo P-450 y pueden generar interacciones con los ARV. Antraciclinas y derivados del platino no utilizan esta vía metabólica, por lo tanto tienen escaso potencial de interacciones farmacológicas. De los agentes alquilantes como la ciclofosfamida, los taxanos (docetaxel y paclitaxel), los alcaloides de la vinca como la vincristina y las podofilotoxinas como el etopósido tienen posibilidad de interacciones bidireccionales, inhibiendo un metabolismo más rápido de los ARV.

En caso de ser necesarios ambos tratamientos, se debe elegir un esquema de ARV que no se metabolicen por el sistema citocromo (ITRN y RGV); aquellos que siendo metabolizados por el sistema citocromo P-450 no lo inducen ni inhiben como el MVC. Si se requiere del uso de un ITRNN, utilizar (ETR o RPV), que si bien son sustratos del citocromo P-450 tienen mínimo efecto inductor/inhibidor.

Bibliografía

- Clin. Pharmacokinet. 2005;44(2):111-45.
- Stewart S. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *International pegylated liposomal doxorubicin study group. J Clin Oncol* 1998; 16:683.
- Gill PS. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1876.
- Cianfrocca M. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2010;116:3969-77.
- Evans SR. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: An AIDS Clinical Trials Group Clinical Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3236.
- Laubenstein LJ. Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with etoposide or a combination of doxorubicin, bleomycin, and vinblastine. *J Clin Oncol* 1984.
- Lim ST. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2005; 103:417
- Krown SE. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group Staging Classification. *J Clin Oncol* 1997;15:3085-92.

15 ▶ NEOPLASIAS TROFOBLÁSTICAS

NEOPLASIAS TROFOBLÁSTICAS GESTACIONALES

FACTORES PRONÓSTICOS FIGO-WHO

| Factor | 0 | 1 | 2 | 4 |
|---|--------|------------|-------------------|----------------|
| Edad | < 40 | >40 | | |
| Antecedente embarazo | Mola | Aborto | En término | |
| Intervalo desde embarazo índice (meses) | <4 | 4-7 | 7-13 | >13 |
| Valores HCG previo al tto | <1000 | <10,000 | <100,000 | >100,000 |
| Sitios de metástasis | Pulmón | Bazo/riñón | Gastro-intestinal | Hígado/SNC |
| Número de metástasis | | 1-4 | 5-8 | >8 |
| Fallo a tratamiento previo | | | 1 droga | 2 o más drogas |

Bajo riesgo – score menor a 7

ESTADIO I, II O III DE BAJO RIESGO

PRIMERA LÍNEA – ESQUEMA CHARING CROSS

- **Metotrexato** 1 mg/kg por vía intramuscular o endovenosa día 1,3,5 y 7.
- **Leucovorina** 0,1 mg/kg vía oral días 2, 4, 6 y 8.

Repetir cada 14 días hasta normalización de valores de subunidad β -hCG, luego 1-2 ciclos adicionales.

Resultados: Tasas de remisión completa 90%, supervivencia global a 5 años cercana al 100%.

- Recaída de bajo riesgo (o contraindicación o toxicidad para recibir metotrexate).
- Actinomicina D 0,3 mg/kg día 1 a 5 cada 14 días.

Resultados: Tasas de remisión completa cercanas al 90%. No hay estudios prospectivos.

ESTADIO II-III ALTO RIESGO, IV O RECAÍDOS

Esquema EMA-CO

- Etopósido 100 mg/m² días 1 y 2.
- Actinomicina D 0,5 mg en infusión endovenosa rápida días 1 y 2.

- Metotrexato 100 mg/m² en infusión rápida, seguido de 200 mg/m² en infusión de 12 horas día 1.
- Leucovorina 15 mg intramuscular o vía oral cada 12 horas durante 48 horas luego de la administración del metotrexate.
- Vincristina 1 mg/m² (dosis máxima de 2 mg) en infusión rápida día 8.
- Ciclofosfamida 600 mg/m² día 8.

Esquema se repite cada 14 días

Resultados: Basado en múltiples estudios retrospectivos con tasas de remisión completa entre 80 y 90% con sobrevida global a 5 años del 86%.

En pacientes con recaída a esquema EMA-CO

Esquema EMA-EP

- Días 1 y 2 similar a esquema EMA-CO, se diferencia en el día 8.
- Etopósido 100 mg/m² día 8.
- Cisplatino 80 mg/m² día 8.

Resultados: tasas de remisión completa del 80% (en algunos pacientes se requirió de cirugía).

Otras alternativas: esquemas utilizados en tumores germinales (BEP, TIP, VeIP) - ver capítulo correspondiente.

Bibliografía

- Lurain JR. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;172:574-9.
- Abrao RA. Treatment of low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. *Gynecol Oncol* 2008;108:149-53.
- McNeish S. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: Outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;20:1838-44.
- Sechl MJ. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376:717-29.
- Newlands ES. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. *Journal of Reproductive Medicine* 1998;43(2):111-8.

16 ▶ OSTEOSARCOMA

ENFERMEDAD LOCALIZADA

En los pacientes con osteosarcomas de alto grado localizados, la sugerencia es realizar con quimioterapia neoadyuvante, las opciones posibles son:

a) Esquema cisplatino-adriamicina

Cisplatino 100 mg/m² en infusión continua de 24 horas - día 1.

Adriamicina 25 mg/m² en bolo - día 1 a 3.

Esquema se repite cada 21 días.

b) Esquema COSS-86 (sólo en centros especializados)

A - Adriamicina 25 mg/m² día 1 y 2.

M - Metotrexato 12,000 mg/m² (dosis máxima 20,000 mg) día 1 - con rescates de leucovorina

I+P - Ifosfamida 3000 mg/m² día 1 y 2 - (con mesna para prevención de cistitis hemorrágica).

Cisplatino 120 mg/m² día 3.

Luego de 8-12 semanas - reevaluación. Si el paciente no es candidato a cirugía, realizar radioterapia sobre el volumen tumoral y continuar con quimioterapia hasta completar 6 meses de tratamiento.

En aquellos donde la resección es factible, realizarla. Si se obtuvo buena respuesta histológica (mayor a 90-95% necrosis), continuar con mismo esquema realizado en la etapa prequirúrgica. Si la respuesta histológica no fue la adecuada, considerar el cambio de esquema de quimioterapia.

| SEMANA | ESQUEMA | S | E | S | E |
|--------|---------|----|-----|----|-----|
| 1 | A | 15 | I+P | 28 | M |
| 3 | M | 18 | M | 29 | A |
| 4 | M | 19 | M | 31 | M |
| 5 | I+P | 20 | A | 32 | M |
| 8 | I+P | 22 | M | 33 | I+P |
| 11 | A | 23 | M | 36 | M |
| 13 | M | 24 | I+P | 37 | M |
| 14 | M | 27 | M | 38 | A |

ENFERMEDAD METASTÁSICA

OPCIONES

a) Cisplatino-Adriamicina

Cisplatino 30 mg/m² día 1 a 3.

Adriamicina 25 mg/m² día 1 a 3.

Esquema se repite cada 21 días.

b) Ifosfamida-Etopósido

Etopósido 100 mg/m² día 1 a 5.

Ifosfamida 3500 mg/m² día 1 a 5.

(con mesna a dosis de 60-80%).

Esquema se repite cada 21 días.

TRATAMIENTOS DE SALVATAJE

a) Ciclofosfamida-Etopósido

Ciclofosfamida 4000 mg/m² en infusión de 3 horas - día 1 (con mesna dosis de 60-100%).

Etopósido 100 mg/m² día 2 a 4.

Esquema se repite cada 21 días.

b) Gemcitabina-Docetaxel

Gemcitabina 675 mg/m² (en infusión de 90 minutos) día 1 y 8.

Docetaxel 75-100 mg/m² día 8.

Esquema se repite cada 21 días.

TUMORES ÓSEOS MENOS FRECUENTES

Son tumores muy poco frecuentes -denominadas enfermedades huérfanas-, y las evidencias están basadas en estudios fase II, donde los resultados beneficiosos se basan en una mayor tasa de estabilidad de enfermedad.

Cordoma

Imatinib 400 mg/día.

Tumores de células gigantes

Denosumab 60 mg mensual por vía subcutánea.

Condrosarcoma

Condrosarcoma convencional - no hay protocolos de quimioterapia estándar.

Condrosarcoma mesenquimático - esquemas utilizados en sarcoma de Ewing.

Condrosarcoma desdiferenciado - esquemas utilizados en osteosarcomas.

Bibliografía

- Fuchs N. Long-term results of the COSS-86 protocol of intensive multidrug chemotherapy and surgery of osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998;9:893-9.
- Lewis IJ. MRC B006 and EORTC 80931 collaborators. Improvement in histologic response but not for survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:112-28.
- Goorin AM. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly-diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002;20:426-33.
- Berger M. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer* 2009;115:2980-7.
- Navid F. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008;113:419-25.
- Casali PG. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer* 2004;101:2086-97.
- Thomas D. Denosumab in patients with giant cells tumor of bone: an open-label phase II study. *Lancet Oncol* 2010;11:275-80.

17 ▶ OVARIO

ESTADIOS TEMPRANOS (I Y II)

La sugerencia es realizar cirugía completa de estadificación en todas las pacientes.

Sólo podrá acceder a cirugía de preservación de fertilidad aquellas pacientes jóvenes con estadios tempranos IA IC con compromiso unilateral e histología favorable (mucinoso, endometroide o mixto grado I o II).

| | |
|--|---|
| Bajo riesgo (EIA/IB G1) | Observación |
| Riesgo intermedio (IA/IB G2) | Observación/ Adyuvancia basada en platinos |
| Alto riesgo (IA/IB/ G3; IC todos los grados ; Células claras; EII) | Adyuvancia basada en platinos y taxanos por 6 ciclos. |

ESTADIOS AVANZADOS

PRIMERA LÍNEA

Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por 6-8 ciclos +/- Bevacizumab 7,5-15 mg/kg durante los 6 ciclos de quimioterapia y luego de mantenimiento hasta completar 15 meses de tratamiento (pacientes con factores de mal pronóstico como estadio IV o cirugía sub-óptima).

Carboplatino-paclitaxel es igual de efectivo a otros dobletes basados en platinos.

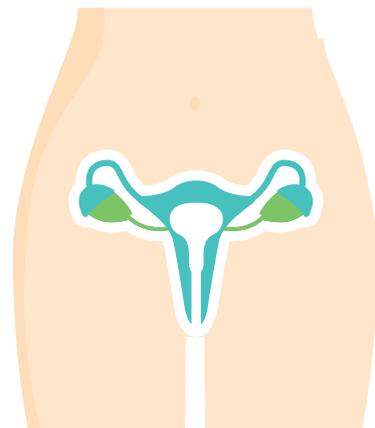
El agregado de Bevacizumab mejora en alrededor de 4 meses la sobrevida libre de progresión cuando se lo usa concurrentemente con la quimioterapia y mantenimiento posterior.

RECAÍDA/RECURRENCIA

Tratamiento a la recaída en enfermedad platino sensible (recaída luego de 6 meses de finalizado el tratamiento de primera línea)

Opciones

- Carboplatino AUC 4 o 5 día 1+ Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días.
- (Se le puede adicionar Bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días hasta progresión).
- Trabectedina 1,5 mg/m² en infusión de 3 horas + Doxorubicina liposomal 30 mg/m² cada 21 días.
- Carboplatino AUC 5 + Doxorubicina liposomal 30 mg/m² cada 21 días.
- Carboplatino - Paclitaxel (mismo esquema anteriormente mencionado).



*En pacientes que progresaron a 3 líneas o más, que presenten la mutación BRCA (germinal y/o somática) -con estirpe seroso papilar de alto grado-, sensible a platino, en recaída, que están en respuesta (parcial o completa) a un esquema que contenga platino, se puede indicar Olaparib 400 mg cada 12 hs como tratamiento de mantenimiento.

Resultado: Mejora significativa en supervivencia libre de progresión comparada con placebo, de 8.4 vs 4.8 meses (siendo mayor en el subgrupo BRCA mutado 11.2 vs 4.3).

Tratamiento a la recaída en enfermedad platino resistente (recaída antes de los 6 meses de finalizado el tratamiento de primera línea)

Opciones

- Doxorrubicina liposomal 40 mg/m² cada 28 días.
- Topotecan
Esquema 1 3,75- 4 mg/m² día 1,8 y 15 cada 28 días.
Esquema 2 1-1,5 mg/m² día 1 a 5 cada 21 días.
- Paclitaxel 80 mg/m² semanal
(Evaluar agregado de bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días con esquemas a, b y c).
- Gemcitabina 800-1000 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días.
- Etopósido 100 mg/m² vía oral día 1 a 14 cada 21 días.

Bibliografía

- ICON1. A randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:125-32.
- Trimbos JB. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: EORTC -ACTION trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113-25.
- Bell J. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian cancer: GOG157 study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-9.
- ICON group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON-3 randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:505-15.
- Ozols RF. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: GOG158. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-200.
- Vasey PA. SCOTROC: Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first -line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-91.
- Burger RA. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer: GOG-218. *N Eng J Med* 2011;365:2573-83.
- Perren TJ. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer: ICON-7. *N Eng J Med* 2011;365:2484-96.
- Pfisterer J. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-707.
- Aghajanian C. OCEANS: a randomized double blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-45.
- Monk BJ. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3107-14.
- Pujade-Lauraine E. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse: CALYPSO trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-9.
- Parmar MK. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: ICON4/AGO-OVAR2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-106.
- Ferrandina G. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-6.
- Gordon AN. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
- Sehoulli J. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the north-eastern german society of gynecological oncology ovarian cancer study group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-8.
- ten Bokkel Huinink W. Long term-survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:100-3.
- Pujade-Lauraine E. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:s327-LBA 5002.
- Hoskins PJ. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:60-83.
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382-1392.
- Liu JF, Konstantinopoulos PA, Matulonis UA. PARP inhibitors in ovarian cancer: current status and future promise. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):362-369.

18 ▶ PÁNCREAS

ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO

ADYUVANCIA

Pacientes a los que se les realizó cirugía con intención curativa (independiente del tamaño o compromiso ganglionar).

Opciones

a) Quimioterapia

Elección: Gemcitabina 1,000 mg/m² días 1, 8, 15 + capecitabina 1500 mg/m² /día días 1 a 21 cada 28 días.

Alternativas:

- Gemcitabina 1,000 mg/m² días 1, 8, 15 cada 28 días – por 6 ciclos.
- Fluoruracilo 425 mg/m² bolo + Leucovorina 20 mg/m² días 1 a 5 cada 28 por 6 meses.

Resultados: Mejoría en sobrevida libre de enfermedad (13,4 vs 6,9 meses) y mayor tasa de sobrevida global a 5 años (21 vs 9%) de gemcitabina comparado a observación. Fluoruracilo/leucovorina similares resultados comparado a gemcitabina.

b) Quimioradioterapia

El agregado de radioterapia a QT adyuvante en el contexto de adyuvancia es controvertido. La evidencia experimental muestra un estudio con resultados favorables (GIST G1973) y otros estudios con resultados en contra (EORTC 40981, ESPAC-1, EORTC 40013, LAP1), mientras la evidencia observacional, proveniente de una base de datos poblacional grande, muestra el impacto positivo del agregado de RT en la supervivencia global. Podría usarse gemcitabina o fluoruracilo en la fase de quimioterapia adyuvante (RTOG 9704).

- Parte1: Gemcitabina 1000 mg/m² semanal por 3-12 semanas.
- Parte2: Quimioradioterapia(50.4 Gy) concurrente con 5FU 250 mg/m² por día en infusión continua.
- Parte3: Gemcitabina 1000mg/m² semanal por 3-12 semanas.

LOCALMENTE AVANZADO POTENCIALMENTE RESECABLE

a) FOLFIRINOX

- Oxaliplatino 85mg/m² día 1.
- Irinotecan 180mg/m² día 1.
- Leucovorina 400mg/m² día 1.
- 5-FU bolo 400 mg/m² día 1, seguido de 2400 mg/m² en infusión continua de 46 horas
- Esquema se repite cada 14 días.

b) Gemcitabina 1,000 mg/m² + Nab-paclitaxel 125 mg/m² días 1, 8, 15 cada 28 días.

c) Gemcitabina 1,000 mg/m² por 7 semanas, luego días 1, 8, 15 cada 28 días.

En casos seleccionados continuar: Quimioradioterapia – radioterapia 50-60 Gy sobre volumen tumoral concurrente con gemcitabina 300-600 mg/m² semanal o 5-fluoruracilo 250 mg/m²/día en infusión continua.

METASTÁSICO

Primera línea

- **Gemcitabina** 1,000 mg/m² + **Nab-paclitaxel** 125 mg/m² días 1, 8, 15 cada 28 días.

- **FOLFIRINOX**

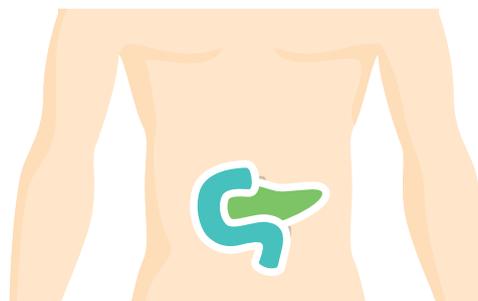
Oxaliplatino 85mg/m² día 1.

Irinotecan 180mg/m² día 1.

Leucovorina 400mg/m² día 1.

5-FU bolo 400 mg/m² día 1, seguido de 2400 mg/m² en infusión continua de 46 horas

Esquema se repite cada 14 días.



- **Gemcitabina** 1,000 mg/m² días por 7 semanas, luego días 1, 8, 15 cada 28 días.

- **Gemcitabina** (mismo esquema anterior) + Erlotinib 100-150 mg/día vía oral continuo.

- **Gemcitabina** 1,000 mg/m² días 1, 8, 15 + capecitabina 1500 mg/m² /día días 1 a 21 cada 28 días.

- **Gemcitabina** 1,000 mg/m² días 1, 8, 15 + Cisplatino 50 mg/ m² días 1 y 15 cada 28 días.

- **Capecitabine** 2g/ m²/día días 1 a 14 cada 21 días.

Resultados: Folfirinox mejor que gemcitabina monodroga en sobrevida global (11,1 vs 6,8 meses) y sobrevida libre de progresión (6,4 vs 3,3 meses) a expensas de mayor toxicidad gastrointestinal y hematológica (neutropenia febril); se recomienda en pacientes seleccionados (menores a 65 años, PS 0, preferiblemente sin stent en vía biliar).

El agregado de nab-paclitaxel a los esquemas con gemcitabina mejora la sobrevida global comparado a gemcitabina monodroga (8,5 vs 6,7 meses). El agregado de erlotinib a gemcitabina brinda un beneficio escaso, aunque estadísticamente significativo (6,2 vs 5,9 meses).

En pacientes con fuertes antecedentes familiares o con mutaciones conocidas de BRCA1,2 el agregado de cisplatino podría aportar beneficio adicional.

Segunda línea

Progresados a gemcitabina: Esquema OFF (estudio CONKO-003)

Oxaliplatino 85 mg/m² día 8 y 22.

Fluoruracilo 2600 mg/m² (bolo) + leucovorina 500 mg/m² día 1, 8, 15 y 22.

Esquema se repite cada 42 días.

Alternativa: Oxaliplatino 130 mg/m² día 1 + Capecitabine 2000 mg/m²/día -día 1 a 14 cada 21 días.

Progresados a FOLFIRINOX o esquemas con fluoropirimidinas: Gemcitabina monodroga.

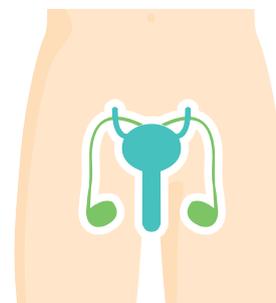
Bibliografía

- Oettle H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. (CONKO-001) *JAMA* 2007;297: 267-77.
- Neoptolemos JP. Chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-81.
- Neoptolemos JP. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr LBA4006)
- Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
- Neoptolemos JP. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Eng J Med* 2004;350:1200-10.
- Klinkenbijl JH. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-84.
- Regine WF. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-26.
- Kooby DA, Gillespie TW, Liu Y, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival after Pancreatic Cancer Resection: An Appraisal of Data from the National Cancer Data Base. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(11):3634-3642. doi:10.1245/s10434-013-3047-x.
- Loehrer P. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2008;26:Abstract 4506.
- Burris HA. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
- Conroy T. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
- Von Hoff DD. Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). Oral presentation at ASCO GI 2013.
- Moore MJ. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.
- Louvet C. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-16.
- Poplin E. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3778-85.
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20. 27(33):5513-8.
- Pelzer U. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic-acid and 5-fluorouracil plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase-III study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;11:1676-81.
- Xiong HQ. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2008;113:2046-52.
- NCCN guidelines version 2.2012 - http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

19 ▶ PENE

ESTADIO 0 - I

- (Compromiso hasta dermis, sin compromiso ganglionar).
- Cirugía (de ser posible penectomía parcial o conservadora) con linfadenectomía inguinal bilateral.
- En algunos pacientes con enfermedad superficial, considerar terapias no quirúrgicas (láser).



ESTADIO II

- (Compromiso de cuerpos cavernosos o uretra, sin compromiso ganglionar).
- Cirugía - penectomía total + linfadenectomía inguinal bilateral.
- (Si hay más de 2 ganglios comprometidos - realizar linfadenectomía pelviana).
- En casos seleccionados - 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante.

ESTADIO III

- (Sin compromiso de estructuras adyacentes, compromiso ganglionar inguinal no fijo).
- Neoadyuvancia - quimioterapia por 4-8 ciclos.
- Seguimiento de cirugía - con linfadenectomía inguinal bilateral.
- Si no hay compromiso ganglionar - observación (o completar 8 ciclos de quimioterapia).
- Si hay compromiso ganglionar patológico - radioterapia en pelvis concurrente o secuencial con quimioterapia.

ESTADIO IV

- (Compromiso de estructuras adyacentes - compromiso ganglionar fijo o a nivel de pelvis).
- Neoadyuvancia con quimioterapia por 4-8 ciclos.
- De acuerdo a respuesta valorar realización de radioterapia o cirugía.
- En pacientes con compromiso a distancia - quimioterapia paliativa.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

• Esquema ITP

Paclitaxel 175 mg/m² en infusión de 3 horas día 1.

Ifosfamida 1,200 mg/m² días 1, 2 y 3.

(con Mesna 400 mg/m² previo a la infusión de ifosfamida, 200 mg/m² a las 4 y 8 horas luego de infusión por vía oral).

Cisplatino 25 mg/m² días 1, 2 y 3.

Esquema cada 21 o 28 días.

• Esquema Cisplatino-Fluoruracilo

Cisplatino 75 mg/m² día 1.

Fluoruracilo 1000 mg/m²/día en infusión continua día 1 a 4.

Esquema cada 21 días.

Bibliografía

- Sonpavde G. Penile cancer: current therapy and future directions. *Ann Oncol* 2013;00:1-11. [epub ahead of print].
- Di Lorenzo G. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2012 September 10 [epub ahead of print].
- Pagliaro LC. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3851-3857.

20 ▶ PRÓSTATA

ENFERMEDAD LOCALIZADA

El tratamiento en la enfermedad localizada se sugiere de acuerdo al estado general del paciente, la expectativa de vida y el riesgo de compromiso extraprostático existente. El mismo se clasifica de acuerdo a la extensión local, el score de Gleason y los valores de PSA al diagnóstico.

Bajo riesgo: T1-T2a, Score de Gleason 2-6, PSA < 10 ng/ml

Riesgo intermedio: T2b-c, Score de Gleason 7, PSA 10-20 ng/ml

Alto riesgo: T3-T4, Score de Gleason 8-10, PSA >20 ng/ml

BAJO RIESGO

Si expectativa de vida menor a 10 años:

- Radioterapia externa.
- Braquiterapia intersticial.
- Seguimiento activo.

Si expectativa de vida mayor a 10 años:

- Radioterapia externa.
- Cistoprostatectomía radical.
- Braquiterapia intersticial.
- Seguimiento activo.

Seguimiento activo: implica realizar tacto rectal y PSA cada 3 meses por los primeros 2 años, con ecografía prostática por vía transrectal cada 6 meses y biopsia transrectal a los 12-18 meses del diagnóstico. Luego de los 2 años, los controles clínicos se realizan cada 6 meses, ecografía por vía transrectal anual y repetir biopsia prostática a los 4-5 años del diagnóstico.

Considerar RNM multiparamétrica en caso de aumento sostenido de PSA, con biopsias negativas. Se indica iniciar tratamiento activo cuando el tiempo de duplicación del PSA es menor a 3 años (al menos 8 determinaciones) o cuando una de las biopsias presenta un adenocarcinoma con score de Gleason mayor o igual a 7.

Braquiterapia: Candidato ideal es paciente con tumores T1-2, score de Gleason menor o igual a 6, PSA inferior a 10 ng/ml, próstata pequeña (inferior a 45-50 ml) y sin antecedentes de cirugías prostáticas previas. En centros especializados, misma efectividad que radioterapia externa.

Radioterapia externa: Dosis total sugerida mayor a 70 Gy (en pacientes de riesgo intermedio o alto, dosis de 78 Gy con técnicas tridimensionales o IMRT).

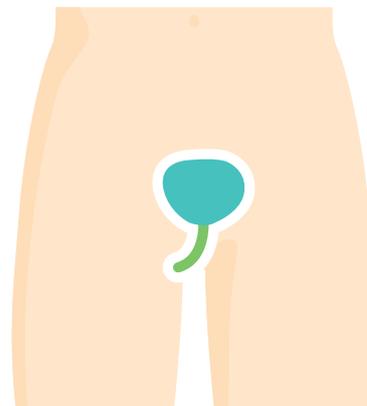
Otra indicación sería en aquellos pacientes sometidos a prostatectomía que presenten compromiso extracapsular, de las vesículas seminales, márgenes comprometidos o ganglios positivos.

Cistoprostatectomía radical: Evaluar como opción en pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años, con escasas o nulas comorbilidades y enfermedad localizada.

RIESGO INTERMEDIO O ALTO

En pacientes de riesgo intermedio con síntomas obstructivos o de alto riesgo, indicar bloqueo hormonal por 3 a 6 meses previo al tratamiento local (radioterapia externa o cirugía). En pacientes de alto riesgo, continuar con hormonoterapia concurrente.

Continuar con hormonoterapia adyuvante con bloqueo androgénico en pacientes de alto riesgo a los que se les realizó radioterapia y con expectativa de vida mayor a 5-10 años o en aquellos sometidos a cistoprostatectomía radical con compromiso ganglionar (la duración del tratamiento adyuvante es de entre 6 meses y 2 años).



ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

Pacientes con tumores T3b o T4. El tratamiento es similar a los pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo, considerando al tratamiento de radioterapia como primera alternativa para el control local. Realizar tratamiento con hormonoterapia previa, concurrente y adyuvante a la radioterapia.

En aquellos pacientes a los que se indica cirugía, considerar el mayor riesgo de márgenes positivos.

RECURRENCIA / ENFERMEDAD METASTÁSICA

En pacientes que realizaron tratamiento con intención curativa que se presentan con elevación del PSA, solicitar estudios de revaloración (ecografía prostática, centellograma óseo, tomografía de abdomen y pelvis). Los escenarios posibles son:

- Recaída bioquímica: elevación del PSA con estudios normales. Iniciar con bloqueo androgénico parcial.
- Recurrencia local: aparición de lesión nodular en próstata previamente irradiada con resto de estudios normales - indicación de prostatectomía de salvataje.
- En pacientes que fueron sometidos a cirugía y ante la aparición de un nódulo en el lecho quirúrgico, realizar radioterapia tridimensional a dicho nivel.
- Recurrencia a distancia: iniciar tratamiento con bloqueo androgénico parcial o completo.

Bloqueo androgénico parcial: agonistas LH-RH o antiandrógenos.

Bloqueo androgénico completo: agonistas LH-RH + antiandrógenos o castración quirúrgica.

AGENTES UTILIZADOS

- Goserelina 3,6 mg por vía subcutánea cada 28 días (o 10,8 mg cada 3 meses).
- Leuprolide 7,5 mg por vía intramuscular cada 28 días (o 22,5 mg cada 3 meses o 45 mg cada 6 meses ambos por vía subcutánea).
- Triptorelina 3,75 mg por vía intramuscular (o 11,25 mg cada 3 meses).
- Degarelix 80 mg por vía subcutánea cada 28 días (Dosis inicial dos ampollas de 120 mg).
- Bicalutamida 50-150 mg/día por vía oral.

- Flutamida 750 mg/día (250 mg cada 8 horas) por vía oral.
- Ciproterona 150 mg/día (50 mg cada 8 hs) por vía oral.
- Primera línea de tratamiento: bloqueo androgénico parcial.
- Segunda línea de tratamiento: bloqueo androgénico completo.
- Se puede realizar tratamiento de manera intermitente sin comprometer la supervivencia global.
- Criterios para la suspensión del bloqueo androgénico completo: caída del PSA por debajo de 4 ng/ml (en algunos casos se puede suspender si el PSA es menor de 20 ng/ml con una reducción del 80% con respecto a valores previos).
- Criterios para reiniciar el bloqueo androgénico completo: niveles de PSA mayores a 20 ng/ml, o rápida velocidad de duplicación del PSA o aparición de sintomatología.

En caso de progresión al bloqueo androgénico completo, la primera maniobra sugerida es la suspensión del antiandrógeno (efecto withdrawal) o modificar el antiandrógeno.

En pacientes con mucha carga tumoral (enfermedad visceral y/o 4 o más lesiones óseas, con por lo menos una de ellas en localización extra-axial), la sugerencia es agregar Docetaxel (6 ciclos) a la Hormonoterapia (BAC).

En caso de progresión, la sugerencia es continuar con las denominadas maniobras hormonales secundarias:

- Dietilbestrol (DES) 1 mg/día vía oral
 -
- Enzalutamida 120 mg/día vía oral
 -
- Acetato de abiraterona 1000 mg/día vía oral.

Otra opción (no disponible en Argentina pero aprobada por FDA) es sipuleucel-T.

ENFERMEDAD CASTRACIÓN RESISTENTE

Se denomina enfermedad resistente a la castración cuando se constata progresión de enfermedad en pacientes con niveles de testosterona plasmática en niveles de castración.

Opciones:

- Enzalutamida 120 mg/día vía oral
 -
- Acetato de abiraterona 1000 mg/día vía oral
 -
- Docetaxel 80 mg/m² cada 21 días.

Progresión a Enzalutamida o Abiraterona

La sugerencia es iniciar con Docetaxel, ya que rotar el antiandrógeno (de similares mecanismos de acción) demostró corto tiempo de respuesta.

Progresión a docetaxel – opciones

- Enzalutamida 160 mg/día por vía oral (si no la recibió previamente)
(*) no siendo necesario utilizar prednisona concurrentemente
 -
 - Acetato de abiraterona 1000 mg/día por vía oral (si no lo recibió previamente)
(*) en todos los casos asociar con prednisona 5 mg cada 12 horas por vía oral
 -
 - Cabazitaxel 25 mg/m² cada 21 días por vía endovenosa
 -
 - Radio-223 cada 28 días por vía endovenosa, hasta 6 aplicaciones en centros especializados y con enfermedad en territorio óseo solamente.
- Otras opciones en pacientes progresados a docetaxel en buen estado general.
- Mitoxantrona 12 mg/m² cada 21 o 28 días por vía endovenosa.
 - Carboplatino/Etopósido (caso de que se re-biopsie y la histología sea de tipo células pequeñas) o Gemcitabina o Estramustina.
 - Re-exposición a Docetaxel.
 - Ketoconazol +/- corticoesteroides.
 - DES (se recomienda iniciar con 1 mg/d).

En pacientes con compromiso óseo secundario, agregar al tratamiento bifosfonatos, pamidronato 90 mg o zoledronato 4 mg cada 28 días por vía endovenosa (no inferior, administrarlos cada 3 meses), o bien denosumab 120 mg cada 28 días por vía subcutánea (ventaja de poder utilizarse en pacientes con deterioro de la función renal).

Bibliografía

- Damber JE. Prostate cancer. *Lancet* 2008;371:1710-21.
- Scandinavian Prostate Cancer Group. Radical prostatectomy versus watchfull waiting in early prostate cancer. *N Eng J Med* 2005;352:1977-84.(actualización *J Natl Canc Inst* 2010;100:1144-55).
- Cook J. Final report of multicenter Canadian phase III study randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation before conventional dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 2009;73:327-33.
- Denham JW. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasmanian Radiation Oncology Group 96.01. *Lancet Oncol* 2005;6:841-50.
- Bolla M. AROME: combined hormone therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:68-91.
- Bolla M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:103-8.
- Klotz L. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU* 2008;102:1531-8.
- Hayes SB. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:8204-11.
- Stephenson AJ. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:8192-7.
- Hussain M. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Eng J Med* 2013;368:1314-25.
- Prostate cancer trialists collaborative group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer an overview of randomised trials. *Lancet* 2000; 355:1491-8.
- Ryan CJ. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Eng J Med* 2013; 368:138-48.
- Kantoff PW. Sipuleucel-T Immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
- Berthold DR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer updated survival in the TAX 327. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
- De Bono JS. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment. *Lancet* 2010;376:1147-54.
- De Bono JS et. al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Eng J Med* 2011; 364:1995-2005.
- Scher HI, et al. Increased survival with Enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Eng J Med* 2012;367:1187-97.
- Tomasz M. Beer, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371:424-433.
- C. Parker, et al. Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-223
- Petrylak DP. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Eng J Med* 2014;351:1513-20.
- Saad F. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patient with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82
- Fizazi K. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
- Christopher J. Sweeney, Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (CHAARTED), *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
- Nicholas D James, Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial, *Lancet* 2016; 387: 1163-77

21 ▶ PULMÓN

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS (SCLC)

ENFERMEDAD LIMITADA

Se define como enfermedad limitada a aquella presente en un hemitórax.

En pacientes con estadio I (T 1 - T 2) sin compromiso mediastinal confirmado, se recomienda cirugía y adyuvancia con quimioterapia.

De constatarse compromiso mediastinal postquirúrgico, adyuvancia con quimiorradioterapia concurrente, al igual que en pacientes con enfermedad limitada no pasible de cirugía.

Esquema de tratamiento

Quimiorradioterapia concurrente

Esquema de quimioterapia: **Cisplatino-Etopósido** por 4 a 6 ciclos.

Cisplatino 80 mg/m² día 1 cada 21 días.

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

Radioterapia concurrente a la quimioterapia de ser posible en los pacientes en condiciones (la recomendación es iniciar con el primer o segundo ciclo de quimioterapia).

Dosis total 60-70 Gy en fracciones de 1,8-2Gy/día.

En aquellos que finalizan el tratamiento sin progresión: radioterapia profiláctica craneal (25 Gy en 10 fracciones o 30 Gy en 10 o 15 fracciones).

ENFERMEDAD EXTENDIDA

Primera línea

Esquema de preferencia: **Cisplatino-etopósido**

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

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

En pacientes con deterioro de la función renal o ancianos se puede utilizar carboplatino AUC 5-6 día 1 en reemplazo del cisplatino.

Opción alternativa: **Irinotecan-cisplatino**

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

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

En pacientes con respuesta a primera línea: evaluar agregado de radioterapia torácica y profiláctica craneal una vez realizado 4-6 ciclos de tratamiento.

Segunda línea

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

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

Recaída luego de 6 meses: reinducción con régimen original.

CÁNCER DE PULMÓN NO PEQUEÑAS CÉLULAS (NSCLC)

ADYUVANCIA

En pacientes con estadio IB - T > 4 cm resecado, márgenes negativos.

Esquema sugerido:

Carboplatino AUC 6 día 1 cada 21 días.

Paclitaxel 175 mg/m² día 1 cada 21 días.

Realizar 4 ciclos adyuvantes.

Resultado: disminución del riesgo de muerte en un 31%, no beneficio en estadio IB con T de menor tamaño. Es detrimental en estadio IA.

En estadios II y III resecados.

Esquema sugerido:

Cisplatino 100 mg/m² día 1 cada 28 días.

Vinorelbine 25 mg/m² día 1, 8, 15, 22 cada 28 días.

Realizar 4 ciclos adyuvantes.

Resultados: beneficio en sobrevida global a 5 años entre 5 y 8% en distintos estudios en pacientes con estadio II y III.

En caso de márgenes positivos, considerar el agregado de radioterapia.

NEOADYUVANCIA/INDUCCIÓN/DEFINITA

En pacientes con estadio IIIa - N2+ potencialmente resecables (según evaluación multidisciplinaria).

Esquemas sugeridos - Quimioradioterapia

- a) Cisplatino 50 mg/m² día 1, 8, 29 y 36
Etopósido 50 mg/m² día 1 a 5, y día 29 a 33
Concurrente con radioterapia torácica.
En algunos pacientes se puede considerar realizar 2 ciclos adicionales de cisplatino-etopósido luego de finalizado el tratamiento combinado.
- b) Carboplatino AUC 5 día 1 o Cisplatino 75 mg/m² día 1
Pemetrexed 500 mg/m² día 1
Cada 21 días por 4 ciclos (3 ciclos en caso de elegir Cisplatino).
Sólo para histología no escamosa.
Si enfermedad residual, se puede continuar con pemetrexed de mantenimiento.
- c) Carboplatino AUC 2 Semanal.
Paclitaxel 45mg/m² Semanal.
Concurrente con RDT.

Alternativa: Cisplatino 40 mg/m² semanal.

En algunos pacientes (PS 0-1) se puede considerar el uso de 2 ciclos previos de Carboplatino AUC 6 - Paclitaxel 175 mg/m² día 1 cada 21 días por 2 ciclos seguido de quimioradioterapia.

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

Resultado: datos controversiales en diferentes estudios, el agregado de RDT no mostro mejoría en sobrevida, si en respuesta patológica. Quimioterapia prequirúrgica no mostró ventajas comparada con postquirúrgica.

Esquemas con platino más pemetrexed, no inferior a esquema con platino y etopósido.

METASTÁSICO

Se sugiere realizar la evaluación independientemente de la histología, con énfasis en la búsqueda de mutaciones (EGFR, ALK, ROS 1) (Especialmente en adenocarcinomas, no fumadores, mujeres, asiáticos) y/o biomarcadores, pasibles de tratamientos dirigidos.

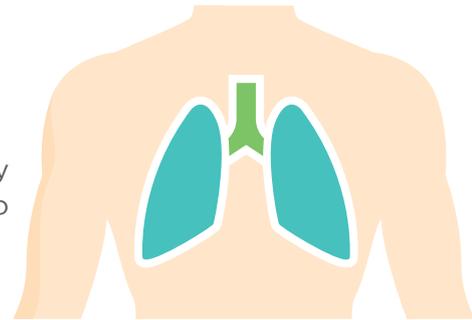
ADENOCARCINOMA

Primera línea

Mutación ALK

Crizotinib 250 mg cada 12 horas.

Resultado: Mejoría en tasa de respuesta (65 vs 20%) y sobrevida libre de progresión (7 vs 3 meses) comparado con quimioterapia en pacientes con mutaciones del ALK.



Segunda línea

Ceritinib 750 mg/día continuo (sobrevida libre de progresión de 6,97 meses).

Mutación EGFR

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

Opciones:

- Afatinib 40 mg /día
-
- Erlotinib 150 mg /día
-
- Gefitinib 250 mg /día.

Resultados: Mejoría en sobrevida libre de progresión y sobrevida global comparado con quimioterapia de primera línea (combinación de platino y taxanos).

Se recomienda continuar con ITK luego de progresión en pacientes con metástasis asintomáticas, y teniendo en cuenta que el principal mecanismo de resistencia a los ITK es la mutación T790m, la indicación es filiarla, ya sea en la toma de muestra de una nueva biopsia (mayor rédito que en la biopsia líquida, dependiendo de la carga tumoral que exista) o bien, si ésta no es posible, utilizar la biopsia líquida, siempre y cuando esté disponible y sea pasible de realizarla (teniendo en cuenta que un resultado negativo no es sinónimo a no tener la mutación presente).

Por lo tanto, mutación T790m positiva.

Osimertinib 80 mg/día (Pendiente de aprobación en nuestro país).

Resultados: Mejoría en sobrevida libre de progresión de 10,1 vs 4,4 meses comparado con QMT.

Sobreexpresión de PD-1 (≥ 50%)

Pembrolizumab 200 mg cada 21 días, con mejoría en sobrevida libre de progresión y sobrevida global, comparado con esquema quimioterápico basado en platino, 10.3 vs 6 meses y 80.2% vs 72.4% respectivamente. (Recientemente presentado, pendiente de aprobación en nuestro país).

Mutaciones no presentes o desconocidas

Quimioterapia

Esquemas sugeridos

- Carboplatino AUC 5 – Pemetrexed 500 mg/m² día 1 cada 21 días.
- Carboplatino AUC 6 día 1 – Nab-Paclitaxel 100 mg/m² día 1, 8 y 15 cada 21 días.
- Carboplatino AUC 6 – Paclitaxel 175-200 mg/m² día 1 cada 21 días.
- Carboplatino AUC 6 día 1 – Gemcitabine 1,000 mg/m² día 1,8,15 cada 28 días (preferible en escamosos).
- Cisplatino 75 mg/m² día 1 – Gemcitabine 1,250 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días (preferible en escamosos).
- Cisplatino 75 mg/m² – Docetaxel 75 mg/m² día 1 cada 21 días.
- Cisplatino 100 mg/m² día 1 – Vinorelbine 25 mg/m² día 1, 8, 15, 22 cada 28 días.

En pacientes sin contraindicaciones para bevacizumab (tumores escamosos, antecedente de hemoptisis, anticoagulados o con metástasis en SNC no controladas) evaluar su agregado:

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

En pacientes ancianos o en PS-2 se puede considerar usar esquemas sin platinos.

- Gemcitabine 900-1000 mg/m² día 1,8,15- Vinorelbine 25 mg/m² día 1,8,15 cada 28 días.
- Paclitaxel 200 mg/m² día 1 – Gemcitabine 1,000 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días.

Resultados: No hay diferencia entre los distintos esquemas con platinos asociados a gemcitabine, vinorelbine o taxanos.

El agregado de bevacizumab mejora sobrevida libre de progresión y sobrevida global en 3-4 meses.

Carboplatino-pemetrexed mostró igual eficacia con mejor perfil de toxicidad que carboplatino-paclitaxel.

MANTENIMIENTO

Opciones:

- Pemetrexed 500 mg/m² cada 21 días (en pacientes que realizaron 1 línea con platino-pemetrexed, menos recomendado en platino con taxanos o gemcitabine).
- Erlotinib 150 mg/día.
- Bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días (en pacientes que realizaron 1 línea con platino y taxano más bevacizumab).
- Menos recomendado: Gemcitabina monodroga.

Resultados: No se observa mejoría en sobrevida global, aunque sí mejoría en sobrevida libre de progresión de entre 2, 5-3 meses. Considerar que 50% de pacientes no pueden iniciar segunda línea por rápida progresión. Evaluar su indicación en pacientes que persisten sintomáticos o con compromiso múltiple.

SEGUNDA LÍNEA

- Docetaxel 75 mg/m² día 1 cada 21 días + Nintedanib 200 mg vía oral, dos veces al día, día 2 a 21 (de elección en adenocarcinomas que hayan progresado dentro de los 9 meses de haber iniciado una 1ª línea con platino, alcanzando 3 meses de sobrevida global).

Resultado: mejoría de 2.3 meses en sobrevida global, comparado con la rama que agrega placebo.

- Nivolumab 3 mg/kg cada 15 días.
- Pembrolizumab 2 mg/kg cada 21 días.

Resultado: mejoría de 3.2 y 4.2 meses respectivamente en sobrevida global comparado con docetaxel, menor número de eventos tóxicos, pero más eventos inmunogénicos asociados. Para utilizar Pembrolizumab se necesita dosaje de los niveles de expresión de PD-1, no así para Nivolumab.

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

- Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días.
- Erlotinib 150 mg/día (No se necesita determinación de EGFR).
- Gemcitabine 1,000 mg/m² día 1,8 y 15 cada 28 días.
- Vinorelbine 30 mg/m² semanal por vía endovenosa (se puede realizar por vía oral iniciando a dosis de 60 mg/m² semanal, y si hay buena tolerancia aumentar la dosis a 80 mg/m²).
- Docetaxel + Ramucirumab (este último aún no disponible en el país, con diferencia en sobrevida global de 10.5 vs 9.1 meses).

Resultado: Pemetrexed igual eficacia pero mejor perfil de toxicidad que docetaxel.

TERCERA LÍNEA

Erlotinib 150 mg/día.

(Teniendo en consideración que en estudio de Sheperd anteriormente mencionado, el 50% lo realizaba en tercera línea).

Otras opciones: Nivolumab, Pembrolizumab, Docetaxel, pemetrexed, Gemcitabina.

CARCINOMA EPIDERMOIDE

Primera línea

- Carboplatino AUC 6 día 1 – Gemcitabine 1,000 mg/m² día 1,8,15 cada 28 días.
- Cisplatino 75 mg/m² día 1 – Gemcitabine 1,250 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días.
- Cisplatino 75 mg/m² – Docetaxel 75 mg/m² día 1 cada 21 días.
- Carboplatino AUC 6 día 1 – Paclitaxel 175-200 mg/m² día 1 cada 21 días.
- Carboplatino AUC 6 día 1 – Nab-Paclitaxel 100 mg/m² día 1, 8 y 15 cada 21 días .

En pacientes con mutaciones EGFR, Afatinib 40 mg/día o Erlotinib 150 mg/día o Gefitinib 250 mg/día.

Segunda línea

Opciones

- Nivolumab o Pembrolizumab.
- Afatinib 40 mg/día o Erlotinib 150 mg/día o Gefitinib 250 mg/día (independiente del status mutacional del EGFR).
- Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días.
- Gemcitabine 1,000 mg/m² día 1, 8 y 15 cada 28 días.
- Vinorelbine 30 mg/m² semanal endovenoso (se puede realizar por vía oral iniciando a dosis de 60 mg/m² semanal, y si hay buena tolerancia aumentar la dosis a 80 mg/m²).

Bibliografía

- Sundstrom S. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5-years of follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-72.
- Takada M. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage-small-cell lung cancer: results of Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-60.
- Fried DB. Systematic review evaluating the time of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837-45.
- Aupein A. Prophylactic cranial irradiation for patients with limited-stage small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476-84.
- Le Pechoux. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage-small cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RT0G0212 and IFCT 99-01): a randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467-74.
- Bryan J. Schneider, Ashish Saxena, and Robert J. Downey. Surgery for Early-Stage Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:1132-1139.
- Sundstrom S. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5-years of follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-72.
- Hanna N. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage-disease-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:663-7.
- Eckardt JR. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small cell cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-92.
- Yee D. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage-disease-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012; 102:748-54.
- Slotman B. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
- Strauss GM, Herndon III JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043- 5051.
- Pignon JP. Lung adjuvant cisplatin evaluation : A pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
- Le Chevalier T. Long term results of the International adjuvant lung cancer trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small-cell-lung-cancer(NSCLC). *J Clin Oncol* 2008;26:s7507.
- Douillard JY. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected (stage I-III) non-small- cell lung cancer (NSCLC) patients—Final results after 70-month median follow-up, On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialists Association. *J Clin Oncol* 2005;23:s624.
- Winton T. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
- Sher DJ, Fidler MJ, Liptay MJ, Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;88:267-274
- Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-1812.
- Albain KS. Concurrent cisplatin, etoposide and radiotherapy in pathologic stage IIIb non-small-cell-lung-cancer: SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454-60.
- Curran WJ. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small-cell-lung-cancer: a randomized phase III trial RT0G 9410. *J Natl Can Inst* 2011;103:1452-60.
- Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung cancer* 2015;87:232-240.
- Shaw AT. Phase 3 randomized study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in advanced, ALK-positive NSCLC (PROFILE 1007). Vienna, Austria: European Society for Medical Oncology; September 30, 2012. Abstract LBA1.
- Kwak EL. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small- cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1693- 703.
- Raedler, L. A. (2015). Zykadia (Ceritinib) Approved for Patients with Crizotinib-Resistant ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *American Health & Drug Benefits*, 8(Spec Feature), 163-166
- Rosell R. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell-lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
- Zhou C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell-lung-cancer (OPTIMAL): a multicentre, open-label, randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.
- Mok T. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- Maemondo M. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell-lung-cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327- 3334
- Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status. *Lung Cancer* 2010;68:198-203
- Becker K, Xu Y. Management of tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer with EGFR mutation. *World J Clin Oncol* 2014;5:560-567
- Martin Reck, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833
- T. S. Mok, Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer (AURA-3), 10.1056/NEJMoa1612674
- Scagliotti G. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell-lung-cancer. *JCO* 2002;20:4285-91.
- Schiller JH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-98.
- Gronberg H. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell-lung-cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3217-24.
- Greco FA. Paclitaxel/carboplatin/gemcitabine versus gemcitabine/vinorelbine in advanced non-small-cell-lung-cancer: a phase II/III study of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Clin Lung Cancer* 2007;8:483-7.
- Kosmidis PA. Paclitaxel and gemcitabine versus paclitaxel and vinorelbine in patients with advanced non-small-cell-lung-cancer: A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2011;22:827-34.
- Johnson DH. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
- Sandler A. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell-lung-cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
- Cappuzzo F. Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study. *J Thorac Oncol*. 2009;4(9 suppl 1):S289 abstract A282.281.
- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:247-255
- Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after rst-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAPERL. *J Clin Oncol* 2013;31:3004-3011.
- Martin Reck, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double blind, randomized controlled trial. *Lancet oncol*. 2014 Feb;15(2):143-55. Epub 2014 Jan 9.
- Borghai H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 057). *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 017). *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
- Roy S Herbst, Paul Bass, Dong-Wan Kim et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
- Hanna N. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell-lung-cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al.
- Shepherd FA. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-132.
- Sheperd FA. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell-lung-cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
- Coskun U. Single agent gemcitabine in the second-line treatment of advanced non-small-cell-lung-cancer after the treatment taxane+platinum regimens. *Med Oncol* 2008;25:133-6.

22 ▶ RADIOTERAPIA

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA (DISTINTAS MODALIDADES):

BRAQUITERAPIA:

- Intracavitaria (Alta/Baja tasa): Tumores Ginecológicos (Cervix, Endometrio), con/sin Rt externa.
- Intersticial: Ca de próstata (Estadios Iniciales).
Reirradiación de cabeza y cuello (volúmenes pequeños, casos seleccionados).

TELECOBALTOTERAPIA:

- Urgencias (hemostáticos/Sme Mediastinal).
- Paliativos (Mtts óseas -Mtts cerebrales- Mediastinal).
- No recomendable en pacientes obesos (>95Kg).

Ventaja: Rápido inicio del tratamiento.

Desventaja: Tratamiento de menor complejidad.

ALE:

- Permite realizar tratamientos de mayor complejidad (3D- IMRT-electrones).
3D: Rt conformada.
IMRT: Mejor distribución de dosis. Mayor protección de órganos de riesgo.
Electrones: Para lesiones superficiales- Ca piel- Boost de mama.

RADIOCIRUGÍA:

- Intracraneal: Mtts cerebrales (hasta 3, menores a 3 cm), con Tumor 1º controlado.
Buen PS.
Con/sin Rt holocraneana.
Reirradiación (Tu 1º de SNC/Mtts).
- Extracraneal: Lesiones pulmonares y hepáticas (casos muy seleccionados).

METÁSTASIS ÓSEAS

RADIOTERAPIA

De elección para metástasis óseas dolorosas líticas sin riesgo de fractura a corto plazo. Se combina con el tratamiento quirúrgico cuando la fractura es inminente o ya se ha producido.

El tratamiento con radioterapia externa consigue un alivio del dolor en el 80-90 % de los pacientes, y en el 55-60 % de ellos el efecto se mantiene durante al menos un año.

Esquemas de tratamiento (15 fracciones de 275 cGy, 10 fracciones de 300 cGy, 5 fracciones de 400 cGy, 5 fracciones de 500 cGy) e incluso en función de la localización una única sesión de 8 Gy (con alivio hasta en el 70_% del grupo estudiado). No se encontraron diferencias significativas en el control del dolor, aunque parece que a largo plazo los esquemas de tratamientos prolongados son más eficaces.

METÁSTASIS CEREBRALES

Comenzar con tratamiento esteroideo y una adecuada protección gástrica, ya que muchos de los síntomas que producen responden a esta medicación en las primeras 48 horas.

El tratamiento de elección de las metástasis cerebrales es la radioterapia. La radiación se administra con intención de mejorar la función neurológica y en determinados pacientes, al igual que sucede con la cirugía, logra aumentar la supervivencia. La radioterapia externa se realiza a través de dos campos laterales que incluyen todo el volumen craneal. Habitualmente se administran 10 sesiones de 300 cGy o 5 de 400 cGy.

La cirugía de las lesiones metastásicas se puede considerar en pacientes con buen estado general, tumor primario controlado y menos de cuatro metástasis cerebrales.

Si se añade irradiación postoperatoria, se consigue disminuir las recidivas tumorales.

Las metástasis únicas cerebrales merecen especial consideración. Su incidencia es baja y con cualquier técnica utilizada la supervivencia media que alcanzan es de 11 meses, por tanto el tratamiento se decide en función de las técnicas disponibles en las instituciones y la voluntad del paciente, tras ser informado detalladamente de los efectos secundarios de cada una. La decisión de elegir entre cirugía, radiocirugía y braquiterapia intersticial se toma en función del tamaño de la lesión y de la localización de la misma.

La radiocirugía es un tratamiento muy utilizado en la actualidad. Es la técnica de elección en las lesiones localizadas en la zona central cerebral. Se está utilizando en pacientes que presentan buen estado general, con menos de 3-4 metástasis observadas utilizando RM con contraste, y éstas son menores de 35 mm y están separadas suficientemente del quiasma óptico.

La dosis administrada en las distintas instituciones varía alrededor de 16 Gy (se puede llegar a 29 Gy con radiocirugía exclusivamente).

SANGRADO

Se ha descrito la radioterapia como una de las posibles terapias paliativas para el sangrado en una amplia gama de tumores, principalmente rectales (control hasta en el 85% de los casos de sangrado), ginecológicos, urológicos (hasta un 65% de control) y pulmonares (hasta un 80% de control en función de la localización). Por lo general, la radioterapia sólo se utiliza cuando se han agotado el resto de opciones terapéuticas. Las dosis suelen ser más altas que en el fraccionamiento convencional. Los esquemas más frecuentes varían entre una dosis única de 8 a 10 Gy o de 5 Gy por 3 fracciones o 4 Gy por 5 fracciones; es decir, esquemas muy hipofraccionados con los que se obtienen los mismos resultados que con un fraccionamiento estándar, aunque la dosis óptima y el fraccionamiento continúan siendo un tema de controversia.

Resto, ver en la sección correspondiente a [URGENCIAS ONCOLÓGICAS](#).

23 ▶ RIÑÓN

ESTADIO I-III

El tratamiento es quirúrgico: nefrectomía radical. En casos de tumores <4-7 cm en polo superior o con tumores bilaterales se considera nefrectomía parcial como opción.

ADYUVANCIA

En ESMO 2016, se presentó un trabajo (fase III) en el que los pacientes de alto riesgo de recaída (estadios III de células claras), se beneficiaron del uso de **Sunitinib 50 mg/día via oral días 1 a 28 cada 42 días**, obteniendo una sobrevida libre de progresión de 6.8 vs 5.6 años comparado con placebo (No aprobado aún por ANMAT).

ESTADIO IV

En pacientes candidatos a cirugía, plantear posibilidad de resección del tumor primario y metastasectomía, en caso de ser sitio único y favorable.

PRIMERA LÍNEA

Opciones:

- Sunitinib 50 mg/día via oral días 1 a 28 cada 42 días.

Resultado: Superior a interferón-alfa en términos de sobrevida global (26,4 vs 21,8 meses) y sobrevida libre de progresión (11 vs 5 meses). Sólo 6% incluidos con pronóstico pobre según criterios de MSKCC.

- Pazopanib 400 mg cada 12 horas vía oral de forma continua.

Resultado: Superior a placebo en primera línea (sobrevida libre de progresión de 11 vs 2,8 meses).

- Bevacizumab 10 mg/kg cada 14 días endovenoso + Interferón-alfa 9 UM por vía subcutánea tres veces por semana.

Resultado: Superior a la monoterapia con interferón en términos de supervivencia libre de progresión (10 vs 5 meses). No hay beneficio en el subgrupo de pacientes con pronóstico intermedio o pobre, según criterios de MSKCC.

En pacientes con pronóstico pobre según criterios de MSKCC o histología distinta a células claras.

Temsirolimus 25 mg por vía endovenosa de manera semanal

Resultado: Mejor sobrevida libre de progresión (3,7 vs 1,9 meses) y sobrevida global (10,9 vs 7,3 meses) comparado con interferón, en pacientes con pronóstico pobre, según criterios MSKCC e histologías distintas a células claras.



SEGUNDA LÍNEA

Progresados a citoquinas

Opciones

- Nivolumab 3 mg/kg cada 14 días EV

Resultado: Mejor sobrevida global (25 vs 19,6 meses) y ORR 5 veces mayor (25% vs 5%) comparado con Everolimus en un estudio fase III.

- Axitinib 5 mg cada 12 horas vía oral.

Resultado: Mejor sobrevida libre de progresión comparado con sorafenib en un estudio fase III.

- Sorafenib 400 mg cada 12 horas vía oral.

Resultado: Mejor sobrevida libre de progresión comparado con placebo en progresados a citoquinas.

- Pazopanib 400 mg cada 12 horas via oral.

Resultado: Superior a placebo en segunda línea o con toxicidad a primera línea (sobrevida libre de progresión de 7,4 vs 4,2 meses).

PROGRESADOS A INHIBIDORES DE TIROSIN-QUINASA/ANTIANGIOGÉNICOS

- **Everolimus 10 mg por día vía oral**

Resultado: Mejor sobrevida libre de progresión (4 vs 1,9 meses) y sobrevida global de 14 meses en pacientes progresados a inhibidores de tirosin-quinasa y tratamiento antiangiogénico.

| Tratamiento Previo | Score de Motzer | Tratamiento (Nivel de evidencia 1) | Otras Opciones (≥ Nivel 2) |
|---------------------|-------------------------------|--|--|
| No Tratado | Riesgo favorable o intermedio | Sunitinib Bevacizumab + IFN Pazopanib | Altas-dosis IL-2 Sorafenib Estudio clínico Observación en casos seleccionados |
| | Riesgo alto | Temsirolimus | Sunitinib Estudio clínico |
| Previamente tratado | Fallado a citoquinas | Nivolumab Axitinib Sorafenib Pazopanib | Sunitinib Bevacizumab + INF |
| | Fallado a (-) VEGFR | Nivolumab Everolimus Pazopanib Axitinib | Estudio clínico |
| | Fallado a (-) mTOR | Axitinib Estudio clínico | |

Bibliografía

- Motzer RJ. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90.
- Motzer RJ. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
- Sternberg CN. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
- Rini BI. Bevacizumab plus Interferon alfa compared with Interferon-alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422-8.
- Escudier B. Bevacizumab plus Interferon alfa for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial (AVOREN). *Lancet* 2007;370:2103-11.
- Hudes G. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271-81.
- Motzer RJ. Nivolumab vs Everolimus in advanced Renal Cell-Carcinoma. A randomized Phase III trial, CheckMate 025. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-1813.
- Rini BI. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.
- Escudier B. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312-8.
- Sternberg CN. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
- Motzer RJ. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma (RECORD-01 trial). *Lancet* 2008;372:449-56.
- Motzer RJ. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:4256-65.

24 ▶ SARCOMA DE EWING

ENFERMEDAD LOCALIZADA

El tratamiento inicial consiste en quimioterapia de inducción con esquema alterno con ciclos de VAC - IE.

ESQUEMA VAC

Vincristina 1,4 mg/m² (dosis máxima 2 mg)-día 1.

Doxorubicina 75 mg/m² días 1.

Ciclofosfamida 750 mg/m² día 1.

(Cuando la dosis acumulada de doxorubicina es de 375 mg/m² -5 ciclos-, sustituirla con actinomicina D 1,25 mg/m² día 1).

Alternando con **Ifosfamida-Etopósido**

Ifosfamida 1800 mg/m² día - día 1 a 5.

Etopósido 100 mg/m² día 1 a 5.

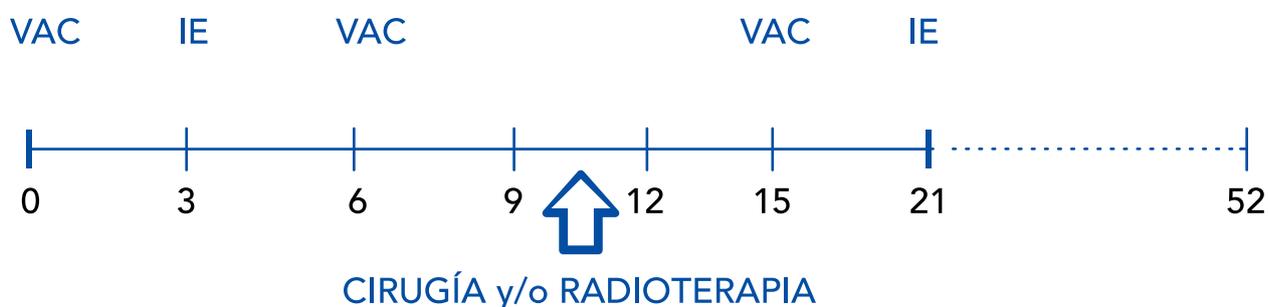
Mesna - 60% de dosis total de ifosfamida dividido en 3 aplicaciones (o tomas por vía oral) a las 0, 4 y 8 horas de la aplicación de la ifosfamida.

Alternar los ciclos con diferencia de 21 días entre cada uno. En pacientes menores de 18 años, evaluar posibilidad de realizarlo cada 14 días con soporte de factores estimulantes de colonias.

Luego de 3 ciclos (12^o semana de tratamiento) realizar reevaluación para definir conducta local, cirugía y/o radioterapia, teniendo en cuenta la localización del tumor, su extensión local, la respuesta a la quimioterapia y la edad del paciente.

Continuar posteriormente con la fase de consolidación con el mismo esquema terapéutico hasta cumplir 17 ciclos de tratamiento (total de 52 semanas de tratamiento).

ESQUEMA DE TRATAMIENTO SARCOMA EWING LOCALIZADO



ENFERMEDAD METASTÁSICA

Opciones terapéuticas

- **Esquema VAIA**

Vincristina 1,5 mg/m² (máximo 2 mg) día 1.

Ifosfamida 2000 mg/m² día 1 a 3 (con mesna 60% dosis dividido en 3 aplicaciones).

Actinomicina D 0,5 mg/m² día 1 a 3 (en ciclos impares) o Doxorubicina 30 mg/m² día 1 y 2 (en ciclos pares).

Repetir el esquema cada 21 días.

- **Esquema VIDE**

Vincristina 1,5 mg/m² (máximo 2 mg) día 1.

Ifosfamida 3000 mg/m² día 1 a 3 (con mesna 60% dosis dividido en 3 aplicaciones).

Doxorubicina 20 mg/m² –en infusión de 4 horas – día 1 a 3.

Etopósido 150 mg/m² día 1 a 3.

Repetir el esquema cada 21 días.

- **Esquema VAC** (similar al utilizado en enfermedad localizada)

En pacientes con metástasis pulmonares con buena respuesta inicial plantear evaluación para realización de metastasectomía pulmonar o trasplante de médula ósea.

ENFERMEDAD RECURRENTE

Topotecan-ciclofosfamida

Topotecan 0,75 mg/m² día 1 a 5.

Ciclofosfamida 250 mg/m² día 1 a 5.

Repetir el esquema cada 21 días.

Bibliografía

- Grier HE. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing´s sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Eng J Med* 2003;348:694-701.
- Paulussen M. Results of the EICES-92 study: two randomized trials of Ewing´s sarcoma treatment – cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit etoposide added to standard treatment in high risk-patients. *J Clin Oncol* 2008;26:4385-93.
- Ladenstein R. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3284-91.
- Hunold A. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:795-800.

25 ▶ SARCOMA DE PARTES BLANDAS

SARCOMAS RETROPERITONEALES

Realizar evaluación multidisciplinaria inicial con los servicios de cirugía y diagnóstico por imágenes para definir la posibilidad de resección completa.

ENFERMEDAD LOCALIZADA O LOCALMENTE AVANZADA

En pacientes con enfermedad RESECABLE la indicación es cirugía. En aquellos pacientes en los que se logra resección completa, la sugerencia es observación (la quimioterapia adyuvante en sarcomas retroperitoneales no tiene aún evidencia clínica que soporte su uso estándar).

En pacientes con enfermedad residual macroscópica se sugiere realizar tratamiento con las mismas pautas que para pacientes con enfermedad irresecable o metastásica.

En pacientes con enfermedad IRRESECABLE, las opciones son iniciar tratamiento con quimioterapia en carácter neoadyuvante (esquema sugerido es con adriamicina-ifosfamida – ver luego) o, en algunos casos seleccionados, radioterapia. En caso de respuesta, considerar resección.

ENFERMEDAD DISEMINADA

En pacientes con compromiso metastásico, considerar iniciar con quimioterapia (esquema adriamicina y/o ifosfamida de acuerdo a estado general). En casos seleccionados, cirugía con intento paliativo de síntomas abdominales. Sólo considerar resección de lesiones secundarias si el tumor primario puede ser resecado.

SARCOMAS DE EXTREMIDADES

La sugerencia es realizar una evaluación inicial multidisciplinaria con equipos habituados en el manejo de esta patología desde el momento previo a la biopsia.

TUMORES LOCALIZADOS Y LOCALMENTE AVANZADOS

En lesiones MENORES a 5 cm de BAJO GRADO histológico, considerar la cirugía como tratamiento inicial. Si margen oncológico no adecuado (menor a 1 cm) y / o fascia no intacta considerar re-resección o radioterapia postquirúrgica.

En pacientes con lesiones MAYORES a 5 cm y/o ALTO GRADO histológico, que se consideran RESECABLES con buenos resultados funcionales, el tratamiento quirúrgico es la opción preferida, seguida de radioterapia postquirúrgica. (En algunos pacientes, en particular en aquellos con tumores de alto grado histológico, se puede plantear realizar radioterapia preoperatoria).

En pacientes con lesiones MAYORES a 5 cm, POTENCIALMENTE RESECABLES pero con posibilidad de resultados funcionales no deseados, la sugerencia es realizar tratamiento preoperatorio con radioterapia o quimioradioterapia.

En pacientes con lesiones IRRESECABLES de inicio, realizar quimioterapia preoperatoria seguida de radioterapia, o radioterapia como modalidad única.

TUMORES METASTÁSICOS

En pacientes con compromiso metastásico, la sugerencia es iniciar con quimioterapia.

Esquemas de combinación: INDICACIONES

- Tratamiento preoperatorio.
(En aquellos pacientes que responden al tratamiento con lesiones primarias y metastásicas pasibles de cirugía completa, la sugerencia es la conducta quirúrgica de ambas).
- Compromiso metastásico voluminoso, sintomático, con necesidad de rápida respuesta.

Opciones

• *Adriamicina-Ifosfamida*

Adriamicina 50-75 mg/m² día 1.

Ifosfamida 5000 mg/m² en infusión de 24 horas día 1.

Mesna 600 mg/m² previo a la infusión de ifosfamida.

2500 mg/m² en infusión de 24 horas concurrente con infusión de ifosfamida.

1250 mg/m² luego de finalizada infusión de ifosfamida.

Repetir el esquema cada 21 días.

• *Epidoxorubicina-Ifosfamida*

Epidoxorubicina 60 mg/m² día 1.

Ifosfamida 3000 mg/m² día 1 a 3.

Mesna 1800-2400 mg/m² día 1 a 3 - dividir dosis diaria en 3 aplicaciones , previa a la infusión (por vía endovenosa) y a las 4 y 8 horas de finalizada infusión de ifosfamida (por vía oral).

Repetir el esquema cada 21 días.

Esquemas de tratamiento con agente único en enfermedad metastásica: INDICACIONES

- Compromiso secundario no pasible de resección completa.
- Enfermedad metastásica poco voluminosa, sin necesidad de rápida respuesta.

Primera línea: Adriamicina 75 mg/m² cada 21 días.

Segunda línea: Ifosfamida (varios esquemas)

- Ifosfamida 3000 mg/m² día 1 a 3 cada 21 días.

Mesna 1800-2400 mg/m² día 1 a 3 - dividir dosis diaria en 3 aplicaciones, previa a la infusión (por vía endovenosa) y a las 4 y 8 horas de finalizada infusión de ifosfamida (por vía oral).

- Ifosfamida 5000 mg/m² en infusión continua de 24 horas.

Mesna 600 mg/m² previo a la infusión de ifosfamida; 2500 mg/m² en infusión de 24 horas concurrente con infusión de ifosfamida y 1250 mg/m² luego de finalizada infusión de ifosfamida.

(En sarcomas sinoviales, histología altamente sensible a ifosfamida, considerar como esquema de primera línea).

Segunda o tercera línea: Pazopanib 800mg/día VO

(Aprobado en sarcoma de partes blandas, excepto liposarcomas, progresados a una o dos líneas de tratamiento quimioterápico previo, y por lo menos uno de ellos a base de antraciclinas. Aprobación a expensas de beneficio en sobrevida libre de progresión, no en sobrevida global).

Tercera línea (en pacientes con liposarcomas o leiomiomas): **Trabectedina** 1,5 mg/m² en infusión de 24 horas cada 21 días.

(Debe realizarse la infusión por catéter central).

SITUACIONES ESPECIALES**Leiomiomas uterinos**

La sugerencia es realizar tratamiento adyuvante con esquema **Gemcitabina-Docetaxel**. Considerar como esquema de primera o segunda línea en pacientes con compromiso metastásico.

- Gemcitabina 900 mg/m² día 1 y 8.
- Docetaxel 100 mg/m² día 1.

Repetir el ciclo cada 21 días. En pacientes que recibieron radioterapia previamente disminuir las dosis de gemcitabina a 675 mg/m² y de docetaxel a 75 mg/m².

Bibliografía

- Schuette J. Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft tissue sarcoma. The EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 1990;26:558-61.
- Maurel J. Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open-label randomized phase II study of the Spanish group for research of sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27:1893-8.
- van Oosterom AT. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first and second line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer* 2002;38:2397-406.
- Demetri GD. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;27:4188-96.
- Hensley ML. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high-grade uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2009;112:563-7.
- Rosen G. Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer*. 1994 May 15;73(10):2506-11.
- Winette TA van der Graaf. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* Volume 379, No. 9829, p1879-1886, 19 May 2012

26 ▶ SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

MARCADORES PRONÓSTICOS

Mutaciones en Isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1)

Es de importancia clínica destacar que los tumores con mutaciones de la IDH1 e IDH2 se asocian con mejor pronóstico y en general prolongan la supervivencia independientemente del tratamiento. Los pacientes con Glioblastomas GIV con mutaciones en la IDH1 presentan mejor supervivencia que aquellos Astrocitomas GIII sin dicha mutación. **De todos modos, las mutaciones de IDH no predicen el tratamiento específico ni la respuesta en pacientes con gliomas.**

Estatus de metilación O6-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT).

Cataliza la reparación del ADN, actuando en contra del efecto citotóxico de los alquilantes. Como consecuencia, las células de Glioblastoma que presentan hipermetilación del MGMT responden mejor a la temozolamida, porque carecen de la habilidad de reparar eficientemente el daño introducido por alquilación. **La hipermetilación del promotor de MGMT es el principal factor pronóstico y de respuesta del tratamiento de Glioblastomas con temozolamida.**

ADYUVANCIA

Esquema de Stupp -Temozolamida + Radioterapia

Radioterapia (60 Gy en 30 fracciones durante 6 semanas), concurrente temozolamida 75 mg/m²/día. (Máximo 49 días).

La sugerencia es realizar profilaxis antiemética y profilaxis para infección por *Pneumocystis Jirovecii* -con TMS forte tres veces por semana - durante la fase concurrente.

4 semanas después de completada la radioterapia, continuar temozolamida 150-200 mg/m²/día del día 1 a 5 cada 28 días por 6-12 ciclos (suele iniciarse con dosis de 150 mg/m²/día, y si buena tolerancia, aumentar a 200 mg/m²/día).

Para aquellos con pobre PS o aquellos muy ancianos, se puede ofrecer cursos cortos de radioterapia (40 Gy en 15 fracciones o 30 en 6 fracciones en días alternos)

Resultados: Mejoría en supervivencia global media (14.6 vs 12.1 meses) y supervivencia libre de progresión (6.9 vs 5 meses) comparado con radioterapia como modalidad única.

RECAIDO y/o PROGRESION

Temozolamida - dosis metronómica

Temozolamida 75 mg/m²/día - día 1 a 21 cada 28 días.

Irinotecan + Bevacizumab

Irinotecan 125 mg/m² + Bevacizumab 10 mg/kg cada 14 días.

Nota: Se debe aumentar la dosis en caso de uso de inductores del citocromo p450 (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) Irinotecan 340 mg/m².

Resultados: Tasas de respuesta global 59%, supervivencia libre de progresión y global a 6 meses de 46% y 77% (en estudios fase II).

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO, OLIGOASTROCITOMA Y OLIGODENDROGLIOMA (WHO GRADO III)

ADYUVANCIA:

Procarbazina 60 mg/m²/día días 8 y 21 vía oral.

Lomustina 110 mg/m² día 1 vía oral.

Vincristina 1.4 mg/m² (máximo 2 mg) días 8 y 29 vía endovenosa.

Cada 6-8 semanas hasta completar 6 ciclos. Empezando luego de iniciada la radioterapia.

Resultados: La terapia estándar consiste en radioterapia (60 Gy) posterior a la cirugía. La quimioterapia con temozolamida concurrente y/o mantenimiento no ha sido valorada en estudios prospectivos. Estudios clínicos demostraron mejoría en sobrevida global media (42 vs 30 meses) y sobrevida libre de progresión con el tratamiento adyuvante con esquema PCV posterior a RT. Los pacientes con oligodendroglioma con LOH 1p/19q presentan historia natural más favorable y mejores resultados.

RECAÍDO:

Temozolomida 150-200 mg/m² día 1-5 cada 28 días.

Resultados: Sobrevida libre de enfermedad y global media de 6.7 y 10 meses.

Bibliografía

- *Hai Yan, MD; Williams Parsons, MD. IDH1 IDH2 Mutations in Gliomas. New Journal of England 2009;360:765-73.*
- *Anita Hutter, MD. Overview of Primary Brain Tumor. Pathologic classification, epidemiology, molecular biology and prognostic markers. Hematol Oncol Clin N Am 26 (2012) 715-732. 2012 Elsevier*
- *Santosh Kesari. Understanding Glioblastoma Tumor Biology: The Potential to Improve Current Diagnosis and Treatments. Semin Oncol 38:S2-S10 © 2011 Elsevier Inc. Stupp R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352:987-92.*
- *Stupp R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial.*
- *Wick A. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. J Clin Oncol 2007; 25:3357-63.*
- *Vredenburgh JJ. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2007; 25:4722-28.*
- *Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951*
- *Randomized trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. J Clin Oncol 2001; 19:509.*
- *Levin, VA. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;18:321.*

27 ▶ TUMOR PRIMARIO DESCONOCIDO

TUMOR PRIMARIO DE ORIGEN DESCONOCIDO

El esquema de tratamiento sugerido va a depender de los sitios de compromiso y el tipo histológico. Se sugiere un detallado estudio de inmunohistoquímica para diferenciar algunos subtipos de pronóstico favorable (por ejemplo, mujeres con carcinomatosis peritoneal de adenocarcinoma) que permitan sospechar un posible origen del tumor primario y así elegir el tratamiento de mayor efectividad ante dicha situación.

Según hallazgos de patología:

ADENOCARCINOMA

- **Probable origen mamario:**

Mujeres con adenopatías axilares aisladas o derrame pleural con inmunohistoquímica positiva para receptores hormonales. Se sugiere completar con RMN mamaria para realizar el diagnóstico de tumor primario oculto de mama.

Tratamiento: Iniciar tratamiento como estadio III de cáncer de mama. Iniciar con esquemas basados en antraciclinas y taxanos. (Ver capítulo de cáncer de mama).

Mujeres con metástasis óseas múltiples. Iniciar tratamiento sistémico de acuerdo al número de lesiones y síntomas (hormonoterapia o quimioterapia). Considerar uso de radioterapia para sitios con riesgo de fractura o sintomáticos.

- **Probable origen ovárico o primario peritoneal:**

Mujeres con carcinomatosis peritoneal, con CA.125 elevado. Inmunohistoquímica positiva para CK7, CK20.

Tratamiento: Consulta con cirugía ginecológica. De ser posible citorreducción primaria seguida de 6 ciclos de quimioterapia con Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días. (Ver capítulo de cáncer de ovario).

- **Probable origen colónico:**

Paciente con metástasis hepáticas múltiples con o sin compromiso peritoneal. Inmunohistoquímica: CK7 negativa, CK20 positiva, CDX2 positivo, CEA positivo.

Solicitar fibrocolonoscopia diagnóstica, dosaje de CEA plasmático y mutación del KRAS -codones 12 y 13- en la muestra de anatomía patológica.

Tratamiento: Quimioterapia de asociación basada en fluoropirimidinas. (Ver capítulo de cáncer colorrectal).

- **Probable origen en próstata:**

Hombres con metástasis óseas blásticas. Inmunohistoquímica: PSA positivo.

Solicitar dosaje de PSA sérico.

Tratamiento: Iniciar con hormonoterapia de deprivación androgénica. Considerar radioterapia para sitios con riesgo de fractura o sintomáticos (Ver capítulo de cáncer de próstata).

- **Probable origen pulmonar:**

Inmunohistoquímica: TTF-1 positivo, CK7positiva, CK20 negativa).

Valorar mutaciones del EGFR y ALK en biopsia realizada.

Tratamiento: Dobletes con esquemas basados en platinos (o terapias target de acuerdo al resultado de los estudios mutacionales).

- **Probable origen bilio-pancreático o gástrico**

Paciente con metástasis hepáticas o carcinomatosis peritoneal. Inmunohistoquímica: CK7 positiva, CK20 positiva.

Solicitar endoscopia digestiva alta diagnóstico, TAC o PET/TC y CA19-9 y CEA séricos.

Tratamiento: esquemas que contengan gemcitabina, fluoropirimidinas y/o platinos.

Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8 + Oxaliplatino 130 mg/m² día 1 cada 21 días.

Oxaliplatino 130 mg/m² día 1 + Capecitabine 2000 mg/m²/día -día 1 a 14 cada 21 días.

EPIDERMOIDE

- **Probable origen en cabeza y cuello:**

Paciente con adenopatías cervicales y/o supraclaviculares.

Indicación de PET/TC para diagnóstico del sitio primario

Tratamiento: esquemas basados en cisplatino con radioterapia. (Ver capítulo correspondiente).

- **Probable origen genital:**

Paciente con adenopatías inguinales.

Sugiere completar diagnóstico con anoscopía, TAC o RMN de pelvis de estadificación.

Tratamiento: Esquemas basados en cisplatino y fluoropirimidinas. Considerar radioterapia en pelvis y en casos seleccionados, linfadenectomía.

CARCINOMA NEUROENDÓCRINO

Inmunohistoquímica positiva para marcadores neuroendócrinos cromogranina y sinaptofisina). Solicitar valoración del ki-67 para determinar si es un tumor bien o poco diferenciado.

Pacientes con tumores bien diferenciados: si se sospecha origen digestivo, solicitar octreoscan. Tratamiento inicial con análogos de somatostatina.

Paciente con tumores poco diferenciados: No es de utilidad el octreoscan. El tratamiento inicial es con quimioterapia basada en cisplatino + etopósido (ver capítulo de cáncer de pulmón a células pequeñas).

CARCINOMA POCO DIFERENCIADO

- **Probable tumor germinal o linfoma**

Paciente joven con tumor mediastinal o retroperitoneal y/o marcadores elevados.

En hombres solicitar dosaje sérico de subunidad beta HCG, alfafetoproteína y LDH.

En caso de confirmarse tumor germinal, iniciar tratamiento con esquema BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino).

En caso de tratarse de un carcinoma poco diferenciado sin un probable origen conocido, las variantes de tratamiento sugeridas son:

- Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175-200 mg/m² cada 21 días.
- Carboplatino AUC 6 + Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días.
- Carboplatino AUC 5 día 1 + Gemcitabina 1250 mg/m² d 1 y 8 cada 21 días.
- Cisplatino 100 mg/m² día 1 + Gemcitabina 1000 mg/m² d 1, 8 y 15 cada 28 días.
- Cisplatino 80 mg/m² + Docetaxel 60 mg/m² cada 21 días.

Bibliografía

- Pavlidis N. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012;379:1428-35.
- NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary Cancer of Unknown Primary. Version 1. 2013.
- Briasoulis E. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Supplement 4): iv154-iv155.
- Greco FA. Cancer of unknown primary: progress in the search for improved and rapid diagnosis leading toward superior patient outcomes. *Ann Oncol* 2012;23:298-304.
- Greco FA, Spigel DR, Yardley DA, Erlander MG, Ma XJ, Hainsworth JD. Molecular profiling in unknown primary cancer: accuracy of tissue of origin prediction. *Oncologist* 2010; 15: 500-06.
- Spigel DZ, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 2009; 36: 52-59.

28 ▶ TUMOR NEUROENDÓCRINO

GASTROENTEROPANCREÁTICO

ENFERMEDAD AVANZADA

TUMORES BIEN DIFERENCIADOS

PRIMERA LÍNEA

Análogos de somatostatina

Octreotide

En pacientes sintomáticos: se inicia con el de acción rápida por un período de 3-7 días evaluando tolerabilidad antes de aplicar la formulación de depósito. La dosis inicial varía entre 100-500 mcg subcutáneas dos a cuatro veces por día (se recomienda comenzar con 150 mcg 3 veces por día). La dosis se puede duplicar cada 3-4 días hasta encontrar la adecuada para control sintomático.

Formulación de depósito: dosis de formulación de depósito (LAR) depende de la dosis con la cual se controlan los síntomas. Si la dosis es entre 200-600 mcg/día la dosis recomendada para el LAR es 20 mg mensual, si la dosis es entre 750-1500 mcg/día la dosis recomendada es de 30 mg mensual del LAR.

Luego de la aplicación del LAR, se debe continuar alrededor de 14 días con el de acción corta.

El de acción rápida se utiliza posteriormente como “rescate” ante la aparición de síntomas.

Si se requieren 3-4 “rescates” por semana, la sugerencia es aumentar la dosis con 10 mg extras (de 20 a 30 por ejemplo) o disminuir la frecuencia de aplicación cada 3 semanas (sobre todo en aquellos pacientes que requieren muchos “rescates” en la última semana). La dosis máxima recomendada es de 60 mg mensuales (en ese caso, considerar usar otro agente).

Crisis carcinoide: Octeotride 300 mcg endovenoso en bolo, seguido de infusión de 50-150 mcg/hora hasta resolución de síntomas. (En pacientes sometidos a cirugía de resección de tumores neuroendócrinos iniciar infusión de 50 mcg/hora comenzando la misma previo a la anestesia).

Lanreotide

Inicio 60 mg por vía subcutánea cada 28 días.

Aumentar dosis – hasta un máximo de 120 mg – según respuesta clínica.

Resultados: El tratamiento con análogos de somatostatina prolongó el tiempo a la progresión (14 vs 6 meses comparado con placebo) en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos metastásicos bien diferenciados, independiente de su funcionalidad. El mayor beneficio se observó en aquellos con tumores primarios resecaados y pacientes con baja carga tumoral a nivel hepático (<10% del volumen total hepático afectado).

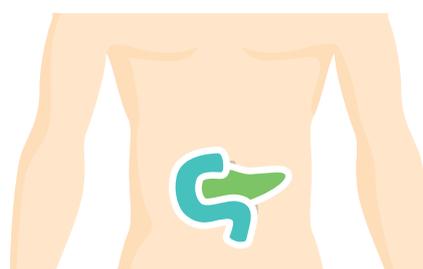
Tasas de respuesta bioquímica y control sintomático similares entre octreotide y lanreotide.

SEGUNDA LÍNEA

Opciones

- Everolimus 10 mg/día.
- Sunitinib 37,5 mg/día.

Resultado: Comparado con placebo, mejoría en sobrevida libre de progresión (everolimus 11 vs 4,6 meses; sunitinib 11,4 vs 5,5 meses).



TERCERA LÍNEA

Opciones – quimioterapia (no hay consenso sobre un mejor esquema en este contexto).

- **Doxorrubicina – Streptozocina** (droga no disponible en nuestro medio)
Doxorrubicina 50 mg/m² día 1 y 22 - Streptozocina 500 mg/m² día 1 a 5.
Esquema se repite cada 6 semanas.
- **Temozolomida + Talidomida**
Temozolomida 150 mg/m² día 1 a 7 y 15 a 21 cada 28 días.
Talidomida 50-400 mg/m² por día.

Resultados: Sobrevida libre de progresión de 20 meses (aunque se incluyeron carcinoma de las células de los islotes) con la combinación de doxorrubicina-streptozocina.

Temozolomida-talidomida presenta tasas de respuesta bioquímica de 40% con sobrevida a 1 año del 79% en un estudio fase II.

CARCINOMAS POCO DIFERENCIADOS

Iniciar con quimioterapia. Esquema sugerido:

Cisplatino 45 mg/m² día 2 y 3 - Etopósido 130 mg/m² día 1 a 3 – repetir cada 28 días.

En pacientes con carcinoma de islotes pancreáticos: considerar uso doxorrubicina-streptozocina.

APÉNDICE

- Tumores <2 cm, con invasión hasta subserosa o del mesoapéndice <3mm – Apendicectomía.
- Tumores 1-2 cm, con márgenes comprometidos o GH alto o IVL – Hemicolecotomía derecha.
- Tumores >2 cm o invasión mesoapendicular o márgenes positivos – Hemicolecotomía derecha.
- En pacientes con enfermedad metastásica – tratamiento similar a tumores gastrointestinales.

Bibliografía

- Rinke A. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-63.
- Öberg K. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15: 966-73.
- ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90:203-8.
- Ricci S et al. Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 412-5.
- O'Toole D. Treatment of carcinoid syndrome. A prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patients acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000;88:770-6.
- Yao JC. RAD001 in advanced neuroendocrine tumors. Third trial (RADIANT-3) study group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2011;364:514-23.
- Raymond E. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2011;364:501-13.
- Moertel CG. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Eng J Med* 1992;326:519-23.
- Kulke MH. Phase II trial study of temozolamide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:401-6.
- Moertel CG. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-32.
- ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:20-30.
- Consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the Appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology* 2016 – artículo a la espera de publicación – DOI:10.1159/000443165.

29 ▶ VEJIGA

CÁNCER DE VEJIGA SUPERFICIAL

BAJO RIESGO

Tumor papilar, grado histológico 1-2, sin invasión de lámina propia, menos de 3 lesiones o lesiones menores a 3 cm.

Tratamiento: resección vesical transuretral completa (se puede asociar con 1 ciclo de tratamiento intravesical).

ALTO RIESGO

Tumor in situ o grado histológico 3 o invasión de lámina propia, tumores sésiles, mayores a 3 cm o múltiples o de localización dificultosa.

Tratamiento: resección vesical transuretral máxima seguido de 6 ciclos de BCG 81 ml semanal (en caso de cistitis o antecedentes de cateterización traumática durante RTU - mitomicina C 40 mg por aplicación o gemcitabina intravesical).

Recurrencia de cáncer de vejiga superficial

Resección vesical transuretral máxima y segunda línea de tratamiento intravesical (con gemcitabina o mitomicina C intravesical).

En caso de carcinoma in situ multifocal, de alto grado histológico o con recurrencia rápida - plantear cistectomía.

CÁNCER DE VEJIGA INVASOR

El tratamiento estándar del cáncer de vejiga invasor del músculo es la cistectomía radical (en hombres incluye la prostatectomía).

Tratamiento conservador (pacientes con tumores T2-T3)

Condiciones para plantear tratamiento conservador: comprobación histológica de compromiso de la muscular propia, ausencia de hidronefrosis, función renal adecuada, ausencia de carcinoma in situ extenso, ausencia de enfermedad a distancia o a nivel ganglionar por TAC o RMN.

Realizar radioterapia a nivel vesical (dosis de 6000 cGy) con cisplatino 40 mg/m² semanal (se puede asociar a mitomicina-fluoruracilo).

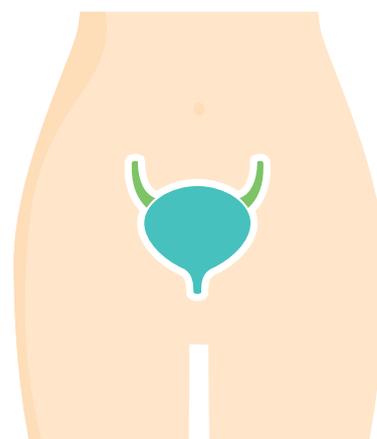
NEOADYUVANCIA

Esquema CMV

Metotrexato 30 mg/m² día 1 y 8.
 Vinblastina 4 mg/m² día 1 y 8.
 Cisplatino 100 mg/m² día 2.
 Esquema se repite cada 21 días por 3 ciclos.

Esquema M-VAC

Metotrexato 30 mg/m² día 1, 8 y 15.
 Vinblastina 3 mg/m² día 1, 8 y 15.
 Adriamicina 30 mg/m² día 2.
 Cisplatino 70 mg/m² día 2.
 Esquema se repite cada 4 o 5 semanas por 3 ciclos.



Esquema cisplatino-gemcitabine

Cisplatino 70 mg/m² día 1.

Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8.

Repetir el esquema cada 21 días.

Resultados: No es conducta estándar. Beneficio absoluto en sobrevida global a 5 años del 5%, independiente de la modalidad de tratamiento local seleccionado.

ADYUVANCIA

No es conducta estándar. Plantearlo en pacientes con tumores T4 o con compromiso ganglionar. En meta-análisis de estudios de fase II que incluyeron 6 trabajos demostró una reducción de muerte relativa del 25%. No está claro el mejor esquema de tratamiento.

CÁNCER DE VEJIGA METASTÁSICO

PRIMERA LÍNEA

Esquema cisplatino-gemcitabine

Cisplatino 70 mg/m² día 1.

Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8.

Repetir el esquema cada 21 días.

Resultados: Resultados similares a esquema M-VAC, con mejor perfil de toxicidad. En pacientes no candidatos a recibir cisplatino, se puede reemplazar por carboplatino (AUC 4 o 5) día 1 - Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8.

SEGUNDA LÍNEA

Opciones

- Vinflunina 320 mg/m² cada 21 días, (iniciar con 280 mg/m² en irradiados previamente, y dar laxantes y medidas dietéticas del d1 al d5-7).
- Paclitaxel 80 mg/m² semanal.

Bibliografía

- Brauzi M. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011;186:2158-67.
- Shelley M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 bladder cancer (review). *Cochrane Collaboration Group* 2007.
- Kakiasvili DM. Long-term follow-up of T1 high-grade bladder cancer after intravesical bacille Calmette-Guerin treatment. *BJU* 2011;107:540-6.
- Bolenz C. Intravesical mitomycin C for superficial transitional cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:1273-82.
- Kaufman DS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374:239-49.
- Sancho G. Current management of muscle-invasive bladder cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13:855-61.
- Khosravi-Shani P. Selective-organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: Review of the literature. *Surg Oncol* 2012;21:17-22.
- James N. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer (BC201 trial). *N Eng J Med* 2012;366:1477-88.
- International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2171-7.
- von der Maase H. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.
- De Santis M. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based-chemotherapy – results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009;27:5634-9.
- Bellmunt J. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-61.

30 ▶ VÍA BILIAR

CÁNCER DE VÍA BILIAR/VESÍCULA BILIAR

ESTADIOS LOCALIZADOS

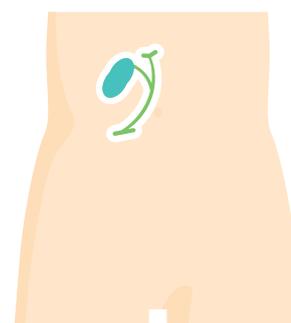
Evaluación por equipo multidisciplinario para cirugía con intención de resección completa.

En resección completa, si existe compromiso T3-4 o ganglionar: considerar adyuvancia con Gemcitabina o Fluoropirimidinas por 6 meses (similar a cáncer de páncreas).

En caso de resección incompleta: considerar quimiorradioterapia con fluoropirimidinas.

ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS/METASTÁSICOS

- Drenaje de vía biliar (por vía endoscópica o percutáneo) en caso de hiperbilirrubinemia.
- Quimioterapia en pacientes en buen estado general (PS 0-1).



Esquemas de tratamiento

De elección: Gemcitabina 1000 mg/m² día 1, 8 + Cisplatino 25 mg/m² día 1, 8 cada 21 días

Resultado: Mejor supervivencia libre de progresión (8 vs 5 meses) y supervivencia global (11,7 vs 8,1 meses) comparado con gemcitabina monodroga.

Alternativas (evaluadas en estudios fase II)

- CapeOx - Oxaliplatino 130 mg/m² día 1 + Capecitabina 2 gr/m² días 1 a 14 cada 21 días.
- Gemox - Gemcitabina 1000 mg/m² en 100 minutos día 1 + Oxaliplatino 100 mg/m² día 2 cada 14 días.
- GemCap - Gemcitabina 1000 mg/m² días 1, 8, cada 21 días + Capecitabina 1300 mg/m² día 1 a 14 cada 21 días.
- Gemcitabina - Gemcitabina 1000 mg/m² día 1, 8, 15 cada 28 días.

Bibliografía

- Valle J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. ABC-02 trial. *N Eng J Med* 2010 ;362 :1273-81.
- Nehls O. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: A prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer*. 2008;98:309-15.
- André T. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: A GERCOR study. *Ann Oncol*. 2004;15:1339-43.
- Riechelmann RP. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer* 2007;110:1307-12.

31 ▶ VULVA

ESTADIO I:

TUMOR CONFINADO A LA VULVA.

- **IA:** Lesiones ≤ 2 cm en tamaño, confinadas a la vulva o periné y con invasión estromal ≤ 1.0 mm, sin metástasis ganglionares.

Tratamiento: Exéresis local amplia.

- **IB:** Lesiones >2 cm en tamaño o con invasión estromal >1.0 mm, confinadas a la vulva o periné, con ganglios negativos.

Tratamiento:

- Tumores unilaterales: exéresis radical local + linfadenectomía inguino-femoral unilateral o técnica del ganglio centinela unilateral.
- Tumores centrales o multifocales: exéresis radical local + linfadenectomía inguino-femoral unilateral o técnica del ganglio centinela bilateral.

En pacientes que tengan márgenes comprometidos o compromiso ganglionar: radioterapia adyuvante.

ESTADIO II-III

Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ano) sin ganglios comprometidos o con ganglios comprometidos unilateralmente.

Tratamiento: Vulvectomía radical con exéresis de meato o tercio inferior de uretra o vagina + linfadenectomía inguino-femoral bilateral.

Radioterapia adyuvante a nivel inguino-pelviano.

ESTADIO IV

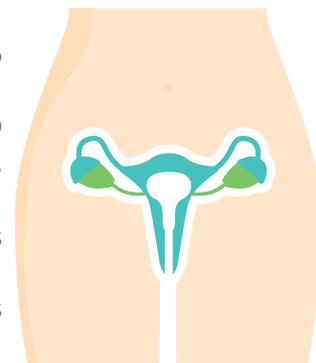
- **IVA:** Tumor invade otras regiones (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), ganglios inguino-femorales ulcerados o fijados.

Considerar cirugía y radioterapia adyuvante. En pacientes no candidatas a cirugía, quimioradioterapia.

Radioterapia en pelvis e inguinal concurrente con Cisplatino 50 mg/m² día 1 + 5-Fluoracilo 1000 mg/m² D1 a 5 cada 21 o 28 días.

- **IVB:** Cualquier metástasis a distancia incluyendo los ganglios linfáticos pélvicos.

Quimioterapia con esquema Cisplatino + 5- Fluoracilo (iguales dosis mencionadas) con o sin radioterapia.



Bibliografía

- Oonk MH, Van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol.* 2010 Jul;11(7):646-52.
- Woelber L, Trillsch F, Kock L, Grimm D, Petersen C, Choschzick M, Jaenicke F, Mahner S. Management of patients with a vulvar cancer perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol.* 2013 May;5(3):183-92.
- Linn Woelber, Fabian Trillsch, Lilli Kock, Donata Grimm, Cordula Petersen, Matthias Choschzick, Fritz Jaenicke and Sven Mahner. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Therapeutic Advances in Medical Oncology. Ther Adv Med Oncol* (2013) 5(3) 183-192.
- Coleman RL, Ali S, Levenback CF, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL. Is bilateral lymphadenectomy For midline Squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol.* 2013 Feb;128(2):1559.

32 ▶ URGENCIAS ONCOLÓGICAS

URGENCIAS ONCOLÓGICAS

- DERRAME PERICÁRDICO
- HIPERCALCEMIA
- HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA
- NEUTROPENIA FEBRIL
- PROFILAXIS ANTIEMÉTICA
- SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR
- SÍNDROME DE LISIS TUMORAL
- SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

33 ▶ DERRAME PERICÁRDICO

DERRAME PERICÁRDICO

El derrame pericárdico es un hallazgo incidental y silente de un número variado de enfermedades sistémicas. Con mayor frecuencia pueden ser ocasionados por el cáncer de pulmón en los hombres y en las mujeres, el de la mama. En algunas instancias tiene una importante implicancia en el pronóstico de la enfermedad, en el diagnóstico de algún proceso o en ambos.

- La disnea es el síntoma más frecuente: ocurre en 93% seguido de tos, dolor en el pecho, ortopnea, hipo a causa de presión en el diafragma, dolor pleurítico a causa del estiramiento del pericardio (especialmente al acostarse recto).

Los **signos clínicos** en ausencia de taponamiento cardíaco son poco específicos.

- Ruidos cardíacos hipofonéticos, desvanecimiento del choque de la punta (o su aparición hacia la derecha del área de matidez cardíaca).
- Signo de Merlo: aumento de la zona de matidez cardíaca.
- Signo de Ewart: matidez del área infraescapular izquierda secundaria a una compresión bronquial debido a un derrame pericárdico masivo. Se ve limitado ante la presencia de enfermedad del lóbulo inferior izquierdo, de la pleura izquierda o del operador.

ALTERACIONES EN ECG

QRS de bajo voltaje – 43% de los casos.

- QRS en todas las bipolares menor a 0,5 mV.
- Puede estar o no acompañado de hipovoltaje en las precordiales – amplitud <1 mV.
- Alternancia eléctrica.

Rx tórax: corazón en botellón. Por lo general en ausencia de patología respiratoria.

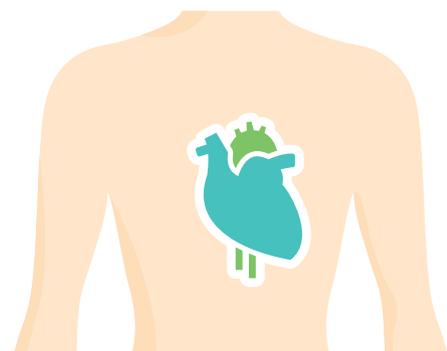
Ecocardiograma

Es el mejor método para documentar la presencia de líquido pericárdico. En un principio se localiza en el espacio posterior, luego se ocupa el espacio anterior, para finalmente el corazón oscilar libremente dentro de la cavidad pericárdica.

IMPORTANTE: ESTABLECER EL COMPROMISO HEMODINÁMICO

TAPONAMIENTO CARDÍACO

El cuadro clínico varía en relación con el tipo y la rapidez de la instalación del derrame pericárdico; cuando es agudo, cantidades de líquido de alrededor de 200 ml lo producen, y en procesos crónicos cantidades mayores a 1 litro se requieren para producir iguales manifestaciones. Los signos que aparecen son:



- **Taquicardia**, se encuentra en casi todos los pacientes con taponamiento cardíaco.
- **Elevación de la presión venosa yugular**.
- **Descenso de la presión arterial sistólica** (> a 10 mmHg) al final de la inspiración con **Pulso paradójico**, se define como un aumento mayor (> a 10 mmHg) al habitual de la tensión arterial durante la inspiración. Es un hallazgo común en taponamiento de grados moderado o severo, cuando comienza a haber un compromiso importante de las cavidades derechas.
- **Crepitantes pulmonares, hepatomegalia o ascitis**.
- **Signo de Kussmaul**, cuando la inspiración no modifica o eleva el nivel del pulso venoso.
- **Hipotensión arterial**, cuando el compromiso hemodinámico ya está establecido.
- Signos ecocardiográficos de compromiso hemodinámico.
- Colapso diastólico de las cavidades derechas, cuando persiste por más de un tercio del ciclo es altamente sensible y específico de taponamiento.
- Colapso ventricular derecho en la diástole temprana, cuando el contenido del ventrículo izquierdo es todavía bajo.
- Abombamiento y colapso de la aurícula izquierda (por último, colapso del ventrículo izquierdo).
- Cateterismo cardíaco: es la prueba de referencia para el diagnóstico y el seguimiento.
- Análisis del líquido del derrame neoplásico suelen ser exudados y a menudo son hemorrágicos, la citología negativa no descarta el diagnóstico de derrame neoplásico.

TRATAMIENTO

Pericardiocentesis en caso de requerir más de 3 punciones/mes: evaluar Pericardiotomía.

Pericardiotomía; percutánea con globo/pericardiotomía subxifoidea.

Quimioterapia intrapericárdica.

Escleroterapia se puede usar bleomicina, cisplatino, vinblastina, mitomicina C, doxicilina, mitoxantrona, docetaxel y fosfato crómico radionucleido.

Radioterapia pericárdica en tumores radiosensibles con una dosis de 3500 cGy por 3 a 4 semanas. Neoplasias linfoproliferativas, las dosis terapéuticas son entre 30 y 40 Gy, fraccionadas en 2 a 3 semanas.

34 ▶ HIPERCALCEMIA

HIPERCALCEMIA

Es la complicación metabólica más frecuente en oncología. Se define por una cifra de calcio sérico total mayor de 10,5 mg/100ml, después de ser corregido según las proteínas circulantes.

El aumento del calcio plasmático se explica por 4 mecanismos principales:

- Osteólisis, produciendo liberación de calcio por destrucción ósea secundaria a las metástasis. Los tumores sólidos que cursan con lesiones osteolíticas secundarias e hipercalcemia con mayor frecuencia son cáncer de mama, pulmón y riñón.
- Hipercalcemia tumoral mediada por la PTHrp (proteína relacionada con la hormona paratiroidea) se observa en pacientes con tumores de pulmón, cabeza y cuello y hepatocarcinoma (como síndromes paraneoplásicos).
- Producción de 1,25(OH)₂ D₃ (1%). Secreción de vitamina D activada. Ej. linfomas.
- Hiperparatiroidismo ectópico (< 1%). Por secreción de PTH ectópica. Infrecuente.

CUADRO CLÍNICO

Síntomas que dependen del grado de hipercalcemia.

- **Generales:** Deshidratación, pérdida de peso, prurito, astenia.
- **Gastrointestinales:** Anorexia, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- **Músculo esquelético:** Debilidad, dolor óseo, ataxia y cansancio.
- **Genitourinarios:** Polidipsia, poliuria, nefrolitiasis, insuficiencia renal.
- **Sistema nervioso:** Hiporreflexia, convulsiones, cefalea, confusión, somnolencia, coma.
- **Cardíacos:** Bradicardia, bloqueos, asistolia, alargamiento PR, acortamiento QT, ensanchamiento QRS, alteraciones ST-T.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Los valores normales del calcio total sérico varían entre 8,7 y 10,4 mg/dl.

Debido a que la fracción ionizada (activa) de calcio se relaciona directamente con la concentración sérica de albúmina, la concentración medida de calcio debe ajustarse a esta última.

Calcio corregido = calcio sérico medido - (proteínas totales x 0.67) + 4.87

Solicitar laboratorio de rutina con el diagnóstico de hipercalcemia con:

- Calcio iónico y urinario.
- Fósforo, potasio.
- Urea/creatinina (la hipercalcemia puede llevar al desarrollo de insuficiencia renal).
- Fosfatasa alcalina (elevada en pacientes con compromiso óseo secundario).
- Gases en sangre arterial.
- Estudios especiales de laboratorio - PTH, T3, T4, cortisol, ECA.

| GRADO DE HIPERCALCEMIA | TRATAMIENTO |
|---|---|
| Leve: niveles de calcio < 12mg/dl Sin síntomas asociados | <ul style="list-style-type: none"> • Hidratación abundante parenteral o enteral. • Corrección de otras alteraciones hidroelectrolíticas. |
| Moderada: niveles de calcio 12-13,5 mg/dl | <ul style="list-style-type: none"> • Hidratación parenteral abundante: Solución fisiológica 0.9% entre 3-5 litros /24horas (objetivo de balance hídrico positivo). • Furosemida 20-40 mg vía endovenosa cada 6-12 horas. • Monitorear niveles de potasio y magnesio. Corregir otras alteraciones hidroelectrolíticas. |
| Grave: niveles de calcio > 13,5 mg/dl Síntomas asociados | <ul style="list-style-type: none"> • Bifosfonatos: • Pamidronato 90 mg por vía endovenosa (si la función renal es normal). • Zoledronato: 4 mg en 100 ml de S.F. a pasar en 15 minutos. • Calcitonina 3-8 UI/kg cada 6-8 horas por vía subcutánea, nasal o endovenosa. • Glucocorticoides: 200-300 mg hidrocortisona endovenosa. Meprednisona 40-100 mg/dl. • Dexametasona 8-16 mg/día. La respuesta es lenta de 6 a 10 días y escasa 1-2 mg/dl. • Hidratación parenteral abundante: Solución fisiológica 0.9% entre 3-5 litros / 24 horas (objetivo de balance hídrico positivo). • Furosemida 20-40 mg vía endovenosa cada 6-12 horas. • Monitorear niveles de potasio y magnesio. Corregir otras alteraciones hidroelectrolíticas. • En caso de insuficiencia renal: diálisis. |

35 ▶ HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA

HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA

El aumento de la presión intracraneal puede estar causado por diversos mecanismos:

- Efecto expansivo del propio tumor.
- Edema cerebral alrededor de la lesión.
- Sangrado tumoral (ocurre con mayor frecuencia en pacientes con glioblastoma multiforme o metástasis cerebrales de coriocarcinoma, cáncer de riñón, melanoma y tiroides).
- Bloqueo de la circulación del líquido cefalorraquídeo.
- Infiltración tumoral o trombosis de los senos venosos intracraneales.

CUADRO CLÍNICO

Cefalea: es el síntoma más frecuente. Es de tipo opresivo y holocraneana, se agrava con el decúbito y durante la noche y con las maniobras de Valsalva.

- **Vómitos:** “en escopetazo” (no precedidos de náuseas).
- **Signos neurológicos focales:** en relación a la localización de la/s lesión/es cerebrales.
- **Crisis convulsiva.**
- **Papiledem.**
- **Disminución del nivel de conciencia:** se debe al síndrome de herniación cerebral (deterioro rostrocaudal).

Diagnóstico: Realizar de manera urgente una TAC o RMN con contraste (según disponibilidad).

TRATAMIENTO

Oxigenoterapia / monitoreo de tensión arterial

Dexametasona 20 mg en bolo endovenoso, seguido de 8 mg cada 6-8 horas.

Si hay síntomas severos agregar diuréticos osmóticos: Manitol, que se emplea en solución del 20% en dosis de 0,25-1 gramo/kg de peso.

Antiepilépticos: solamente en caso de convulsiones, jamás como profilaxis. Ante la presencia de crisis convulsiva iniciar tratamiento con difenilhidantoína (dosis inicial de 15-18 mg/kg por vía endovenosa en 60 minutos) o ácido valproico (dosis inicial de 15 mg/kg, seguida de perfusión continua de 1 mg/kg/hora, hasta un máximo de 25 mg/kg/día).

Evaluación por neurocirugía: posibilidad de resección amplia o parcial. En caso de compromiso metastásico, la cirugía está indicada cuando se trata de lesión única y/o accesible (no localizadas en áreas elocuentes o profundas) en pacientes con buen estado general.

36 ▶ NEUTROPENIA FEBRIL

NEUTROPENIA FEBRIL

Neutropenia: Recuento absoluto de polimorfonucleares (PMN) $< 500 \text{ mm}^3$ o $1000/\text{mm}^3$ si se espera un rápido descenso a $< 500/\text{mm}^3$.

Fiebre: Un registro térmico $\geq 38,5^\circ\text{C}$ axilar ($38,3^\circ$ oral) o dos registros $\geq 38^\circ$ axilar por más de una hora, habiéndose descartado causas no infecciosas de fiebre (transfusiones de hemoderivados y factores estimulantes de colonias).

Tener en cuenta signos de alarmas en pacientes sin fiebre: escalofríos, taquicardia, taquipnea, hipotensión, trastornos del sensorio, oliguria e ictericia sin causa justificada.

EVALUACIÓN CLÍNICA:

Examen físico exhaustivo buscando sitios de infección más frecuentes: mucosa oral, faringe, pulmón, periné, tejidos periungueales, sitios de punción y entrada de catéteres.

REALIZAR:

Laboratorio: hemograma, glucemia, urea, creatinina, ionograma, hepatograma, examen completo de orina.

Rx de tórax y según clínica Rx de senos paranasales.

Cultivos: hemocultivos x 2 para gérmenes comunes, anaerobios x 1, hongos x 1; urocultivo sólo en caso de síntomas urinarios, sedimento patológico o presencia de sonda vesical. Micobacterias x 1 (en pacientes HIV positivos).

Pacientes con catéter endovascular: retirar y enviar punta de catéter a cultivo junto con toma de hemocultivo. Ante catéter permanente o semipermanente, tomar retrocultivo (5-10 ml) de cada lumen.

Punzar colecciones. Tomar muestra para coprocultivo y parasitológico en fresco y seriado ante diarrea y síntomas abdominales más muestra para toxina de *Clostridium difficile*.

Hacer citodiagnóstico de Tzank ante lesiones ulceradas, hisopados para hongos ante lesiones orales con pseudomembrana.

MEDIDAS DE CUIDADO Y AISLAMIENTO:

- Habitación con baño individual, instruir a las visitas sobre lavado de manos y uso de barbijo.
- Prohibido el ingreso de niños, no tener plantas ni flores. Alimentos cocidos, baño diario con jabón neutro, no rasurar, no tomar temperatura rectal, o maniobras que pudieran traumatizar, evitar constipación, higiene bucal con buches antisépticos.

Personal de salud:

- Lavado de manos antes y después de revisar al paciente, estetoscopio y termómetro de uso exclusivo del paciente.
- Ingresar con ropa de calle o camisolín si usa ambo, barbijo si presenta infección de vías aéreas superiores y no puede ser reemplazado por otro personal.
- Usar guantes, camisolín y barbijo ante procedimientos invasivos o manipulación de catéteres.

TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL (TEI):

Recordar: la *neutropenia febril es una emergencia infectológica*. No hay un esquema ideal. Cada hospital debe confeccionarlo acorde a los aislamientos y sensibilidad bacteriana.

TEI DEL HOSPITAL FERNÁNDEZ:

- **Sin foco evidente:** extrahospitalario:
 - Piperacilina Tazobactam (4,5 gr EV cada 6 horas) o Cefepima (2 gr EV cada 8 horas)
 - +/- Amikacina (15 mg/kg EV cada 24 horas).
- **Intrahospitalario:** 1º episodio, sin antibiótico previo: Ídem.

Si se utilizó previamente cefalosporina de 3ª generación, utilizar entonces Imipenem 500mg cada 6 horas o Meropenem + Amikacina.

Considerar Vancomicina en situaciones especiales: shock u obvia infección asociada a catéter (tanto para TEI o progresión de ATB), mucositis severa, colonización previa con SAMR.

Si no se aíslan cocos + se debe suspender a las 72 horas.

Uso de Anfotericina B en el TEI: ante aislamiento de Aspergillus en episodio previo de neutropenia. No demorar más de 24 horas en alcanzar los 50 mg/día, salvo que se use anfotericina liposomal (dosis 3,5 mg/kg/día).

Reevaluar a los 3 días:

- Paciente afebril sin infección microbiológicamente documentada (IMD) continúa igual esquema.
- Paciente con IMD, se ajusta esquema ATB.
- Paciente sin IMD febril, debe reevaluarse clínicamente, con cultivos e imágenes (ecografía o TAC de abdomen, Rx o TAC tórax y senos paranasales).
- Paciente sin IMD estable, continúa igual ATB se reevaluará con resultados al quinto día.

Paciente inestable:

- Consulta a infectología para agregado o cambio de ATB.
- Entre 5º y 7º día febril se adiciona Anfotericina 0,7 mg/kg (50 mg dosis máxima día).
- Premedicación con difenhidramina + clonixinato de licina + hidrocortisona, según tolerancia se infunde en 4-6 horas.

Suspensión de ATB:

- Con paciente afebril y estable al 7º día, no neutropénico y luego de 5-7 días de ATB.
- Con paciente afebril y estable al 7º día, sin IMD luego de 5-7 días afebril, neutropénico se evaluará suspensión por infectología.
- Con paciente neutropénico considerar continuar ATB aun con paciente afebril.

Suspensión de Anfotericina:

- Sin aislamiento micológico: suspender 4-5 días luego de salir de la neutropenia.
- Con aislamiento de Aspergillus: llegar como mínimo a 1,5 gr.
- Con aislamiento no Aspergillus: no neutropénico: llegar a 5-7 mg/kg.
- Neutropénico: continuar hasta salir de la neutropenia.

El alta temprana (48-72 horas) con antibioticoterapia oral o endovenosa en pacientes de bajo riesgo (neutropenia estimada corta <10 días, tumor sólido en tratamiento con QT convencional sin comorbilidades y estable) se utiliza con éxito en instituciones de referencia, en pacientes con alarma, rápido acceso al centro y con control domiciliario diario. Por lo cual no es factible de realizar en nuestro hospital.

Profilaxis:

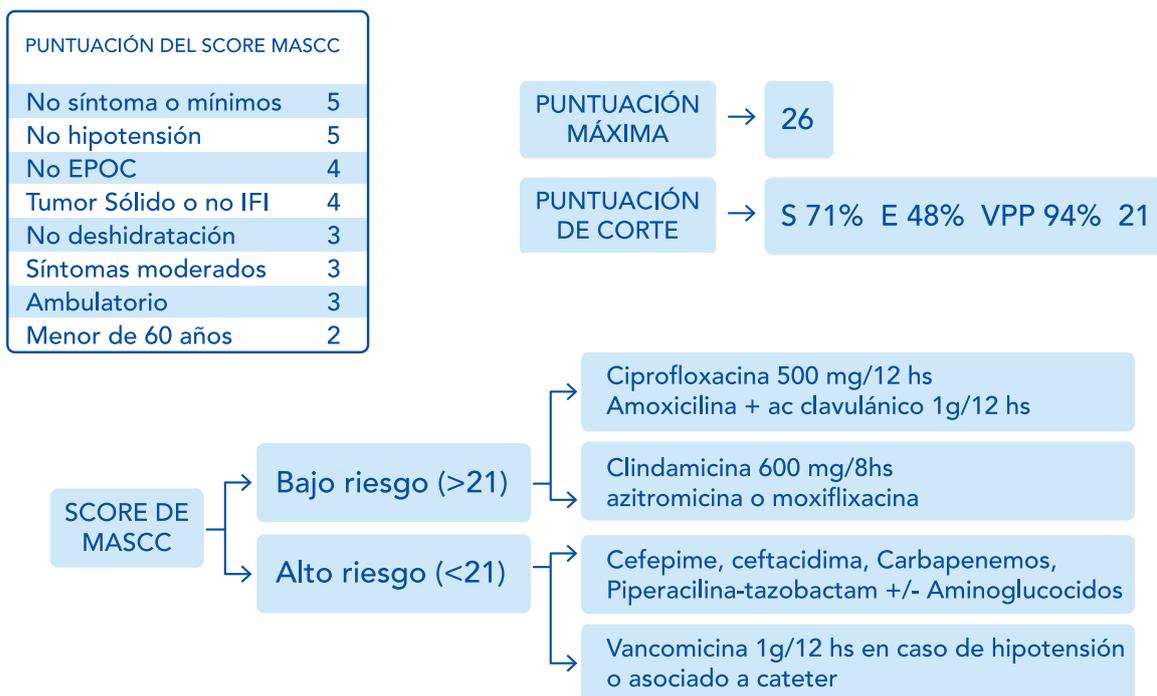
Ninguna profilaxis se recomienda en forma rutinaria por riesgo de selección de gérmenes y por no disminuir la mortalidad, salvo en las siguientes situaciones:

Indicaciones: Aciclovir 800 mg/día ante antecedente de infecciones herpéticas recurrentes (>6 episodios anuales). TMS (Bactrim Forte) 1 comprimido tres veces por semana ante antecedente de PCP.

Factores estimulantes de colonias:

Con fin terapéutico en el paciente neutropénico febril no hay datos que avalen su uso rutinario, pero sí están indicados ante neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica, infección fúngica o neutropenia prolongada (>7 días).

Dosis: 3-5 microgramos/kg/día. Se suspende cuando el recuento de neutrófilos se establece en $\geq 500 \text{ mm}^3$.



37 ▶ PROFILAXIS ANTIEMÉTICA

CLASIFICACIÓN DE LA EMESIS POR QUIMIOTERAPIA

DE ACUERDO AL MOMENTO DE APARICIÓN

- Aguda: de minutos a horas de iniciada la infusión. Resuelve en 24 horas.
- Tardía: duración mayor a 24 horas. Intensidad máxima a las 48-72 horas.
- Anticipatoria: previo a la infusión de quimioterapia. Generalmente luego de experiencia negativa.
- Refractaria: ocurre a pesar de la profilaxis adecuada y en distintos ciclos.

DE ACUERDO AL PODER EMETOGÉNICO

Sin tratamiento preventivo, se clasifican en distintos grupos de riesgo:

- Alto riesgo: >90 %
- Riesgo moderado: 30 a 90 %
- Bajo riesgo: 10 a 30 %
- Riesgo mínimo: <10 %

RADIOTERAPIA

| NIVEL DE RIESGO | ÁREA IRRADIADA | ESQUEMA ANTIEMÉTICO |
|----------------------------------|--|---|
| Alto riesgo (90 %) | Irradiación corporal total. | 5-HT3 antagonistas + dexametasona. |
| Moderado riesgo (60 % - 90 %) | Irradiación del abdomen superior. | 5-HT3 antagonistas + opcional dexametasona. |
| Bajo riesgo (30 % - 60 %) | Irradiación de tórax inferior, pelvis, cráneo y craneoespinal. | Profilaxis o rescates con 5-HT3 antagonistas. |
| Mínimo riesgo (<30 %) | Irradiación de cabeza y cuello, cráneo, mama y extremidades. | Rescates con antagonistas de receptores de dopamina o 5-HT3 antagonistas. |

QUIMIOTERAPIA

| Alto poder emetogénico (90% o más) | Esquema |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Carmustina(250mg/m²) • Cisplatino(> 50mg/m²); • Ciclofosfamida (1500 mg/m²) • Doxorubicina (> 60 mg/m²) • Epirubicina (en particular cuando se asociado a ciclofosfamida) • Dacarbazina • Ifosfamida • Mecloretamina • Streptozocina | <ul style="list-style-type: none"> • Ondansetron 16 mg vía oral/8 mg endovenoso previo al tratamiento; continuar con 8-24mg/día vía oral por 2-3 días. • Dexametasona: con Aprepitant - 12 mg oral/endovenosa el día 1,8 mg días 2 a 4 sin Aprepitant: 20 mg VO/endovenosa el día 1,8 mg dos veces al día (día 2 a 4); u 8mg VO o EV el día 1, y 8 mg cada 12 hs días 2 y 3. • Aprepitant 125 mg vía oral (1 hora antes de la quimioterapia), 80 mg días 2 y 3. • Fosaprepitant 150 mg vía ev día 1. • Lorazepam 1-2 mg. • Protector gástrico. |

| Moderado poder emetogénico (30 a 90%) | Esquema |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatino • Carboplatino • Ifosfamida • Ciclofosfamida <1500 mg/m² • Doxorubicina • Daunorubicina • Epirubicina • Idarrubicina • Irinotecan • Citarabina • Azacitidina • Bendamustina • Alemtuzumab • Clofarabina | <p>Ondansetron 16 mg vía oral / 8 mg endovenoso previo al tratamiento, continuar con 8-16 mg/día vía oral por 2 días.</p> <p>Dexametasona 10- 20 mg endovenoso u 8 mg vía oral día 1; luego 8 mg en los días 2 y 3.</p> |

| Drogas de leve poder emetogénico (10 a 30%) | Esquema |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel • Docetaxel • Mitoxantrona • Doxorubicina liposomal • Ixabepilona • Topotecan • Etoposido • Pemetrexed • Metotrexato • Mitomicina • Gemcitabina • 5-Fluorouracilo • Temsirolimus • Cetuximab • Trastuzumab • Panitumumab • Bortezomib • Catumaxumab | <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 4-8 mg vía oral o 10-20 mg endovenoso el día 1. • Ondansetron 8 mg endovenoso o vía oral cada 12 horas con primera dosis 30 minutos antes iniciada la quimioterapia. • Metoclopramida 20-40 mg vía oral según necesidad. • Difenhidramina 25-50 mg previo a la infusión. |

Mínimo poder emetogénico (<10%): no se recomienda profilaxis antiemética.

Bleomicina, Busulfan, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbine, Bevacizumab, Rituximab, Fludarabina.

FARMACOLOGÍA

- **Ondansetron:** Inhibidor competitivo de alta afinidad de receptores 5 HT-3 - que actúa a nivel central y periférico. Efectivo en náuseas y vómitos agudos, no así en tardíos. Toxicidad: Fiebre, fatiga, dolor de cabeza. Dolor abdominal, diarrea o constipación. Elevación de las transaminasas.
- **Granisetron** Indicado para la prevención de náuseas y vómitos incluyendo esquemas con altas dosis de cisplatino y en irradiación total y abdominal.
- **Aprepitant:** Antagonista selectivo de alta afinidad de receptores de neuroquinina-1 y sustancia P. Efectos adversos comunes: fatiga, hipo (10%), diarrea o constipación.
- **Fosaprepitant:** Igual mecanismo de acción que el anterior, sólo difiere en la forma de administración, que es endovenosa.
- **Metoclopramida:** Actúa centralmente inhibiendo los receptores de dopamina de la zona quimiorreceptora gatillo ubicada en el área postrema del cerebro, y periféricamente, estimulando los receptores muscarínicos. Estimula motilidad gastrointestinal y a altas dosis inhibe los receptores 5HT3.

38 ▶ COMPRESIÓN MEDULAR

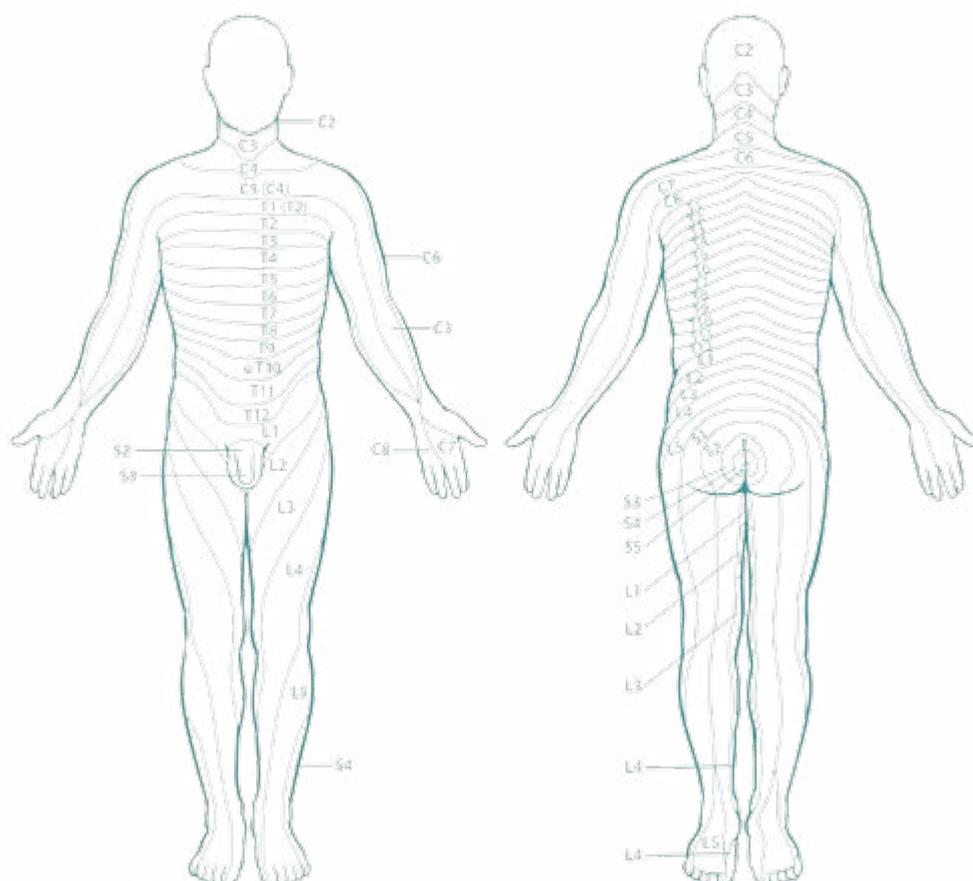
SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR

El síndrome de compresión medular se produce por deformación, desplazamiento, infiltración o compresión del cordón medular, y se manifiesta con signos y síntomas de déficit neurológico secundarios. Ocurre en 5-10 % de pacientes con cáncer. 2/3 de los casos asientan en columna dorsal, 20 % en la lumbar y el resto en la sacra y cervical.

La causa más frecuente no traumática es la presencia de un tumor, ya sea primario o metastásico. En relación a su origen causal, por orden de frecuencia, se desarrollan en pacientes con cáncer de pulmón, mama (entre ambos suponen más del 50 %), tubo digestivo, próstata, linfoma, melanoma y mieloma múltiple, siendo infrecuentes los tumores primitivos a nivel espinal.

El cuadro clínico se caracteriza por un intenso dolor a nivel vertebral -que empeora por la noche o al acostarse-, seguido de la aparición del déficit neurológico -motor y/o sensitivo- que se presenta generalmente en forma de dificultad progresiva de la marcha. Sólo el 25 % presenta signos iniciales de piramidalismo (hipertonía e hiperreflexia). En los cuadros que evolucionan rápidamente se observará, por el contrario, hiporreflexia o arreflexia, así como flacidez e hipotonía muscular. En más de la mitad de los casos, el cuadro comienza con parestesias o hipoestésias distales en los miembros inferiores, que ascienden hasta el nivel de la lesión medular.

En los cuadros de cono medular -cola de caballo, es característica la anestesia- hipoestesia denominada “en silla de montar”. Por último, existe afectación de los esfínteres (dificultad de inicio de la micción o, posteriormente, tenesmo urinario, estreñimiento) hasta en el 50 % de los pacientes.



EVALUACIÓN INICIAL

RMN de columna: es la prueba de elección, ya sea con o sin contraste, su utilidad radica en poder diferenciar la localización (extradural, intramedular), los niveles afectados, el estado de las vértebras y la morfología de la lesión (que determinarán el tratamiento).

Interconsulta con neurocirugía en las primeras 12 horas

TRATAMIENTO

Iniciar de manera urgente con dexametasona 20 mg en bolo por vía endovenosa, seguidas de 8 mg cada 8 horas durante al menos 2 días. Profilaxis para trombosis venosa profunda.

CIRUGÍA

Las cirugías agresivas con resecciones amplias y estabilización de la columna están indicadas en los pacientes con metástasis únicas, en buen estado general y tumor primario controlable.

Indicaciones

- Tumor primario de origen desconocido (como diagnóstico y tratamiento).
- Tumor primario radiorresistente.
- Inestabilidad / Compresión secundaria a colapso vertebral.
- Ausencia de respuesta a radioterapia (tras 48 horas de tratamiento).
- Deterioro post radioterapia.

Contraindicaciones relativas: tumores radiosensibles no irradiados previamente, parálisis total de más de 24 horas de evolución, sobrevida calculada inferior a 4 meses, lesiones múltiples en distintos niveles vertebrales (dificultad técnica).

En todos los pacientes en que se realiza cirugía, se debe realizar radioterapia posterior en los niveles afectados para completar el tratamiento local.

RADIOTERAPIA

Más efectiva que la cirugía para controlar el dolor producido por las metástasis espinales, cuenta con la ventaja de no ser invasiva y se evitan las complicaciones posquirúrgicas. Debe iniciarse de manera urgente. Si la plejía ya está establecida, sólo un 10 % de los casos recupera la deambulación, frente a un 80 % si el tratamiento se instaura cuando únicamente existe paresia o dolor. Por tanto, en aquellos pacientes con tetraplejía o paraplejía total >24 horas de evolución y dolor controlado, el tratamiento radioterápico puede ser diferido.

Dosis: una única fracción de 8 Gy, estándar para pacientes con enfermedad metastásica diseminada, expectativa de vida de menos de 6 meses e histología desfavorable. Ante pacientes con histologías favorables se ha evidenciado una tendencia a conseguir mejor control local con esquemas fraccionados, aunque sin obtener superioridad en términos de supervivencia. Se recomiendan esquemas de 30 Gy en 10 fracciones, al igual que ante la administración de radioterapia postoperatoria.

Indicaciones inmediatas: *paraplejía de menos de 48 horas de evolución y performance status >2.*

TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS:

Pamidronato: inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Toxicidades: HTA, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, nefrotoxicidad, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, síndrome nefrótico, osteonecrosis mandibular, artralgias, mialgias, náuseas, vómitos. Dosis: 90mg EV cada 28 días. Administrar suplemento de 1gr de calcio diariamente.

Acido zoledrónico: inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Toxicidades: diarrea, anorexia, náuseas, vómitos, mareos, cefalea, nefrotoxicidad (disfunción tubular), hipocalcemia, osteonecrosis mandibular, convulsiones, anemia. Dosis: 4mg EV cada 28 días (también puede administrarse cada 3 meses, con similar tasa de eventos, comparado en estudios de no inferioridad vs la administración mensual). A los pacientes también se les deberá administrar diariamente un suplemento de calcio vía oral de 500 mg y de 400 U.I. de vitamina D.

Denosumab: anticuerpo monoclonal con afinidad por RANKL. Toxicidades: dolor en las extremidades, exantema, osteonecrosis mandibular, hipocalcemia, hipofosfatemia, astenia, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, infecciones, dolor abdominal, pancreatitis. Dosis: 120mg SC cada 4 semanas.

39 ▶ LISIS TUMORAL

SINDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral es un término aplicado al grupo de trastornos metabólicos caracterizado por hiperuricemia, hiperfosfatemia e hiperkalemia, con o sin hipocalcemia con riesgo potencial de falla renal y muerte producida por la lisis de células neoplásicas de proliferación rápida (linfomas o leucemias agudas) o, más raramente, de tumores sólidos (mama, sarcomas, ovario, células pequeñas de pulmón) generalmente posterior al tratamiento con quimioterapia, aunque puede aparecer espontáneamente. Estos trastornos por lo general comienzan siete días después de comenzada la quimioterapia.

Se llega al diagnóstico, cuando pacientes con tumores voluminosos desarrollan insuficiencia renal en presencia de una hiperuricemia marcada (>15 mg/dl).

Hay otros factores asociados que aumentan su incidencia entre los que se encuentran: hiperuricemia, insuficiencia renal, hipovolemia, el tamaño de las células neoplásicas -además de su tasa de crecimiento- y la sensibilidad a la quimioterapia.

CUADRO CLÍNICO

Está dado por la destrucción celular y las alteraciones metabólicas que acarrea:

- Hiperuricemia: ácido úrico ≥ 8 mg/día, insuficiencia renal, gota.
- Hiperkalemia: niveles séricos de K >6.0 mEq/L, alteraciones en el ECG, arritmias cardíacas a las 6 a 72 hs posterior a la QMT, arreflexia, parestesias, debilidad.
- Hiperfosfatemia: fosfato sérico ≥ 4.5 mg/dL. Se desarrolla dentro las 24 a 48 hs. Con náuseas, vómitos, diarrea, letargia, convulsiones, insuficiencia renal, calcificaciones metastásicas.
- Hipocalcemia: tetania, parestesias periorales, alteraciones del sensorio, convulsiones, espasmo carpopedal, prolongación del QT.

PREVENCIÓN

Debe comenzar al menos 2 días previos al tratamiento específico. Si hay alguna causa corregible de insuficiencia renal se debe tratar (insuficiencia renal post-renal, de causa prerrenal o secundaria a hipercalcemia).

Las medidas son:

- **Medidas generales:** Hiperhidratación con 2-3 L/día, si la diuresis no es adecuada pueden utilizarse diuréticos, excepto en el caso de que exista uropatía obstructiva o hipovolemia. No colocar en plan de hidratación K, Ca, P, debido al riesgo de hipercalcemia, hiperfosfatemia y precipitación de fosfato de calcio.
- Mantener una **diuresis diaria** previa al tratamiento de más de 2,500 ml (idealmente de 4000 a 5000 ml).
- **Alcalinización de la orina:**
 - Sellos de bicarbonato vía oral. Iniciar con 3-4 sellos por día y titular con pH urinario entre 6,5 y 7.
 - Bicarbonato de sodio EV 100 mEq en 250 ml de SF con diuresis de 200 ml/h.

- **Allopurinol:** iniciar con dosis de entre 600-900 mg/día divididas en 2-3 tomas diarias por 2-3 días (comenzando 1-2 días antes de la quimioterapia), luego continuar con 300 mg/día en única dosis. Ajustar al clearance de creatinina todas las dosis.

| CLEARENCE DE CREATININA | DOSIS DE ALLOPURINOL (equivalente a 300 mg/día) |
|-------------------------|---|
| • 140 ml/min | • 400 mg/día |
| • 120 ml/min | • 350 mg/día |
| • 100 ml/min | • 300 mg/día |
| • 80 ml/min | • 250 mg/día |
| • 60 ml/min | • 200 mg/día |
| • 40 ml/min | • 150 mg/día |
| • 20 ml/min | • 100 mg/día |
| • 10 ml/min | • 100 mg cada 2 días (si es cercano a 0, cada 3 días) |

- Rasburicasa acción más rápida, dosis de 0.05-0.2 mg/kg/día, con duración de uno a tres días.

- **Tratamiento hiperfosfatemia:**

Carbonato de calcio administrarse con las comidas a dosis 50 mg/kg/día de calcio o Hidróxido de aluminio dosis 50-100 mg/kg/día, vía oral, cada 6 h durante 2 días.

- **Tratamiento hiperkalemia:**

Agonistas β_2 en nebulizaciones por 10 minutos.

Kayexalate 1g/kg/ cada 6 h, VO.

SOLUCION POLARIZANTE (dextrosa al 5% + 12 UI de insulina).

Gluconato de calcio 10%: 0,5 ml/kg, EV, a pasar en 15 minutos.

MONITOREO

Balance hemodinámico positivo, con adecuado ritmo diurético.

Laboratorio control: urea, creatinina, ionograma, ácido úrico, fosfatos, calcio iónico, LDH (es un marcador de tamaño y destrucción tumoral).

TRATAMIENTO

De las complicaciones (en algunos casos es necesario diálisis).

40 ▶ VENA CAVA SUPERIOR

SÍNDROME VENA CAVA SUPERIOR

Se denomina síndrome de vena cava superior (SVCS) al conjunto de síntomas y signos producidos por cualquier causa que obstruya el flujo normal de sangre por dicha vena. La causa de compresión externa casi siempre es tumoral: las principales causas son cáncer de pulmón y linfomas y, en menor porcentaje, tumores germinales, sarcomas y cáncer de mama.

CUADRO CLÍNICO

- Disnea, que se exagera con el decúbito, es el síntoma más precoz.
- Edema en esclavina (cara, cuello y extremidades superiores).
- Circulación colateral toracobraquial.
- Cianosis de cara y extremidades superiores.
- Plétora facial.
- Taquipnea.
- Cefalea.
- Tos.
- Síntomas de severidad: estridor laríngeo, somnolencia, cefalea, acúfenos.

EVALUACIÓN INICIAL

- Laboratorio completo (con coagulograma).
- Radiografía de tórax
- TAC de tórax con contraste - definirá el nivel y el bloqueo de la extensión venosa.
- PET-TC- puede ser beneficioso en el diseño del campo de radioterapia en pacientes con Ca de pulmón y linfoma.

En aquellos pacientes que se presentan sin diagnóstico histológico, la estrategia es utilizar técnicas mínimamente invasivas, biopsias periféricas y/o análisis de líquido pleural, si es posible. No se aconseja emplear procedimientos invasivos, como la mediastinoscopia, la broncoscopia o la esofagoscopia, por el riesgo de hemorragia debido a la congestión. El uso de glucocorticoides disminuye el rédito de la biopsia.

TRATAMIENTO

Medidas generales: reposo en cama con cabecera a 45°, oxigenoterapia, protección gástrica con omeprazol, evitar colocar plan de hidratación parenteral en miembros superiores.

Glucocorticoides: Dexametasona 16-20 mg en bolo por vía endovenosa, seguido de 4-8 mg cada 6-8 horas, con eficacia no debidamente comprobada. Actuaría disminuyendo la reacción inflamatoria asociada al tumor.

Analgesia: según necesidad.

Tratamiento específico: depende del diagnóstico histológico.

Radioterapia: produce alivio sintomático, trata la causa subyacente, mejorando síntomas a largo plazo y previniendo la recurrencia.

Angioplastia percutánea con colocación de stent endovascular: efectivo como tratamiento inicial de la obstrucción en el caso de que el status clínico del paciente vaya deteriorando. Complicaciones: sangrado, trombosis, migración del stent y TEP. Uso concomitante de anticoagulación por gran porcentaje de obstrucción.

Cirugía: indicada en caso de falla de otras maniobras terapéuticas (angioplastia con colocación de stent, radioterapia, quimioterapia). Elevada mortalidad.

El cáncer de pulmón de células pequeñas o los linfomas responden rápidamente al tratamiento con radioterapia y quimioterapia, por lo cual se sugiere iniciar el tratamiento combinado.

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfomas y tumores germinales, el tratamiento de elección es la quimioterapia, con o sin radioterapia según la gravedad sintomática.

41 ▶ DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS

DOLOR

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a lesiones hísticas reales o probables, o descritas en término de dicho daño. (IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor).

El dolor es siempre subjetivo ya que implica, además del daño físico, el daño psicológico, sociocultural, espiritual y familiar, que es propio de cada persona.

Dado que el 90% de los pacientes oncológicos presentarán dolor en algún momento de su evolución (por el cáncer 70%, por los tratamientos 20%), es imprescindible su evaluación y correcto tratamiento.

Por el mecanismo fisiopatológico que lo origina, se lo clasifica en:

DOLOR NOCICEPTIVO:

- **Visceral:** Por estimulación de nervios aferentes autonómicos debido al daño de vísceras toracoabdominales. Es mal localizado y referido.
- **Somático:** Por estimulación de nervios aferentes somáticos, por daño óseo o musculoesquelético. Es bien localizado y definido.

DOLOR NEUROPÁTICO: Por daño del SNC o periférico, sigue el trayecto de un nervio o una raíz nerviosa. Expresado como sensación anormal ante el estímulo en forma de parestesias (sensación desagradable no dolorosa), disestesias (sensación desagradable, dolorosa) o alodinia (dolor producido por estímulos habitualmente no dolorosos).

En los pacientes con patología oncológica avanzada predomina el **Dolor Mixto:** dolor con componentes neuropático y nociceptivo.

SE DEBE EVALUAR:

- Aparición.
- Localización.
- Características: rítmico o continuo, superficial o profundo, localizado o difuso.
- Desencadenantes: tos, deglución, movimiento (incidental).
- Tratamientos previos: dosis, intervalo, grado de alivio y efectos adversos.
- Intensidad:
 - Escala numérica: 0 (sin dolor) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (máximo dolor posible).
 - Escala verbal: leve (1-4), moderado (5-6), severo (7-10).
- Tratar de determinar etiología para su tratamiento específico de ser posible.

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo principal lograr el control del dolor, con mínimos efectos adversos. A tal fin, la OMS diseñó la escalera analgésica, cuyos peldaños serán escogidos según la severidad del dolor.

ESCALÓN 1:

AINES: mecanismo de acción por inhibición de la enzima ciclooxygenasa. Logran analgesia ante dolores leves. No desarrollan tolerancia. Ante dolor crónico (más de 3 semanas) su uso se ve limitado por potenciales lesiones orgánicas (gastritis o úlcera, insuficiencia renal, disfunción plaquetaria).

| | <i>Dosis VO</i> | <i>Dosis máxima en 24 hs</i> |
|-------------|---------------------|------------------------------|
| Diclofenac | 50-75 mg c8-12 hs | 150 mg |
| Ibuprofeno | 200-600 mg c/6-8 hs | 1200-2400 mg |
| Ketorolac | 10 mg c/6-8 hs | 40-150 mg |
| Naproxeno | 250-500 mg c/12 hs | 500-1250 mg |
| Paracetamol | 500 mg c/4-6 hs | 2000-4000 mg |

ESCALÓN 2 Y 3:

OPIOIDES: mecanismo de acción sobre receptores opioides en forma agonista:

Opioides débiles

| | <i>Dosis VO</i> | <i>Dosis máxima en 24 hs</i> |
|-------------|-------------------|------------------------------|
| Codeína | 30-60 mg c/4-6 hs | 90 mg c/6 hs |
| Propoxifeno | 100 mg c/6-8 hs | 100 mg c/6 hs |
| Tramadol | 50-100 mg c/6 hs | 100 mg c/6 hs |

Opioides fuertes

| | <i>Dosis inicial VO</i> |
|-----------|----------------------------|
| Morfina | 5-10 mg C/4 hs |
| Oxicodona | 5-10 mg C/4 hs |
| Metadona | 2,5-5 mg C/8-12 hs |
| Fentanilo | Parche 25 mcg/hora c/72 hs |

No tienen dosis máxima día el límite está dado por los efectos adversos: somnolencia, náuseas y vómitos ceden en aproximadamente 4 días (rápida tolerancia). Se deben indicar junto con el opiáceo un antiemético ej.: metoclopramida 10mg. c/4-6 horas (dosis máxima: 120 mg). También desde el inicio del tratamiento, pero en forma continua, se deben indicar laxantes por ejemplo: bisacodilo 5-10 mg 2 o 3 veces por día, o picosulfato 10-50 gotas/día.

Otros efectos adversos son: confusión, mioclonías, alucinaciones (visuales y característicamente táctiles), delirium, retención urinaria, boca seca, rubor, sudoración y prurito, todas ellas reversibles. La depresión respiratoria, cuando ocurre, es por error en la administración o ante alivio abrupto del dolor (Ej. maniobra anestésica).

Siempre se debe estimular la hidratación, ya que excepto la metadona todos los metabolitos son eliminados por vía renal.

La vía de administración de elección es la oral (VO), seguido de la transdérmica, la subcutánea (hipodermoclisis) y la rectal. La vía endovenosa se utiliza sólo cuando no es posible rutas menos invasivas y la vía intramuscular debe evitarse (es dolorosa y tiene riesgo de producir abscesos).

La meperidina y los agonistas parciales como la buprenorfina y agonistas/antagonistas como la nalbufina no son fármacos recomendados para uso crónico, dada la baja eficacia y el bajo techo tóxico, con riesgo de acumulación de metabolitos excitatorios de la meperidina, y efecto techo de la buprenorfina y nalbufina.

TITULACIÓN DE OPIOIDES:

Se realiza mediante la utilización de dosis de rescate (10 % de la dosis/día de un opiáceo de acción rápida, cada 1-2 horas intercalados entre las dosis fijas según la necesidad del paciente). Se instruye que debe comunicarse si se superan los tres rescates/día, para sumar los rescates recibidos a la dosis/día y dividirlo en el intervalo correspondiente.

Si el dolor no fue controlado, se suma también un 30-50% más.

Ante efectos adversos no controlables y/o dolor no controlado se indica la rotación de opiáceos según dosis equianalgésica (si la rotación fue por toxicidad, la dosis se reduce 30-50 %)

Coefficientes para calcular dosis equianalgésica:

| | <i>Morfina VO</i> | <i>Morfina SC-IV</i> |
|---------------|-------------------|----------------------|
| Codeína VO | ÷ 8 | ND |
| Morfina VO | x 1 | ÷ 2 o 3 |
| Morfina SC-IV | x 2 o 3 | x 1 |
| Oxicodona VO | x 1.5 | ND |
| Tramadol VO | ÷ 6 | ND |

ND: No Disponible

Metadona: dosis equianalgésica recomendada: morfina VO 10 mg = metadona VO 1 mg

Se sugiere que a menor dosis de morfina la equianalgesia es cercana a 5:1, y a mayores dosis se acerca a 15:1.

| | |
|----------------------------|------|
| Metadona VO Demo <100 mg. | x 5 |
| Metadona VO Demo >100 mg. | x 10 |
| Metadona VO Demo >2000 mg. | x 15 |

Demo: dosis equivalente de morfina oral.

ESCALÓN 4:

- Conjunto de técnicas invasivas reservadas para el dolor de difícil control con la analgesia habitual, o cuando existe intolerancia a dosis altas de morfina.
- Analgesia espinal (intratecal o epidural): infusión de fármacos en el SNC. El más empleado, morfina. Evita toxicidad sistémica.
- Bloqueo nervioso: interrumpir la vía dolorosa que conduce la aferencia nociceptiva (raquídeo, SNP, SNA). Dolor somático y visceral. Puede ser temporal (anestésico) o prolongado (neurolysis).
- Quimioterapia y hormonoterapia paliativas.
- Radioterapia paliativa.
- Radioisótopos (Estroncio 89 y Samario 153).
- Vertebroplastia percutánea.
- Cirugía paliativa.

ADYUVANTES:

Es cualquier droga cuya indicación primaria no es para el tratamiento del dolor, pero que posee propiedades analgésicas en algunos síndromes dolorosos. Generalmente se agregan al tratamiento con opioides cuando el supuesto mecanismo fisiopatológico del dolor así lo sugiere, o para disminuir la dosis de opioides y sus efectos adversos, incrementando su efecto. Los más usados en nuestro medio son:

Analgésicos multipropósitos:

- Antidepresivos tricíclicos.
- IRSS - Inhibidores recaptación serotonina/noradrenalina.
- Corticoides.
- Agonistas alfa adrenérgicos.
- Neurolépticos.

Analgésicos para dolor neuropático:

- Anticonvulsivantes.
- Anestésicos locales.
- Antagonistas receptor NMDA.
- Drogas locales.

Analgésicos para dolor óseo:

- Corticoesteroides.
- Calcitonina.
- Bifosfonatos.
- Radionucleidos.

Para dolor musculoesquelético:

- Relajantes musculares.
- Tizanidina.
- Baclofen.
- Benzodiazepinas.

Para dolor por obstrucción intestinal:

- Octreotide.
- Anticolinérgicos.
- Corticoesteroides.

Ejemplos:

- Corticoides: potencian la analgesia de los opiáceos por su actividad antiinflamatoria, también actividad antiemética y estimulan el apetito (por 3-4 semanas). Prednisona 20-100 mg VO. Dexametasona 2-32.
- Anticonvulsionantes: para dolor neuropático.

Pregabalina 75-600 mg/día VO.

Gabapentina 300-1800 mg/día VO.

Carbamacepina 200-800 mg/día VO (tener cuidado ante quimio o radioterapia por mielosupresión transitoria dosis - dependiente).

- Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina 25-150 mg VO.
- Bifosfonatos: actúan por inhibición de los osteoclastos: pamidronato 90 mg o ácido zoledrónico 4 mg por vía endovenosa en forma mensual.

Escalera analgésica de la OMS modificada y adaptada a los fármacos y procedimientos disponibles en Htal. Juan A. Fernández.



Bibliografía

- Bertolino M, Wenk R, Bunge S y equipo del Programa Argentino de Medicina Paliativa –Fundación FEMEBA. Manual de Cuidados Paliativos 2005.
- International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology
- Manejo del dolor por cáncer. U.S. Department of Health and Human Services 1994.
- Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 2005;118:289-305.
- Pain 2005-Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005;3:CD005454.
- Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007;132:327-51.
- Gagnon B. Methadone in the treatment of neuropathic Pain. Pain Res Manage 2003; 8:149-54.
- Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. Curr Treat Rev 2006; 32:304-15.
- Indelicato RA. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. J Clin Oncol. 2003; 21 (9 Suppl):87s-91s.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS EN ONCOLOGÍA CLÍNICA
