

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 4, SUPLEMENTO 3, 2005

ISSN: 1665-9201

Editorial

Las guías de manejo del NCCN y la oncología latinoamericana y del caribe
F.J. Ochoa Carrillo y A. Fuentes Alburo

Contenido

Cáncer gástrico

J. Ajani, T. Bekaii-Saab, B. Boston, T.A. D'Amico, C. Fuchs, M. Goldberg, J.A. Hayman, T. Hensing, D.H. Ilson, M. Javle, R.C. Karl, R.C. Kurtz, G.Y. Locker, N.J. Meropol, B. Minsky, M.B. Orringer, J.A. Posey, J. Reed, J. Roth, A.R. Sasson, S.G. Swisher, D.E. Wood y Y. Yen

Tumores hepatobiliares

A.B. Benson, E. Ben-Josef, T. Bekaii-Saab, L. Blumgart, B.M. Clary, S.A. Curley, R. Davila, C. Earle, W.D. Ensminger, J.F. Gibbs, R.C. Karl, A.N. Langnas, S.J. Mulvihill, A.A. Nemcek, J.A. Posey, E.R. Sigurdson, M. Sinanan, J.N. Vauthey, A.P. Venook y L.D. Wagman

Cáncer de colon

P.F. Engstrom, A.B. Benson, Y.J. Chen, M.A. Choti, R.A. Dilawari, C.A. Enke, M. Fakih, C. Fuchs, K. Kiel, J.A. Knol, L.A. Leong, K.A. Ludwig, E.W. Martin, S. Rao, M. Wasif Saif, L. Saltz, J.M. Skibber, A.P. Venook y T.J. Yeatman

Cáncer del recto

P.F. Engstrom, A.B. Benson, Y.J. Chen, M.A. Choti, R.A. Dilawari, C.A. Enke, M. Fakih, C. Fuchs, K. Kiel, J.A. Knol, L.A. Leong, K.A. Ludwig,

E.W. Martin, S. Rao, M.W. Saif, L. Saltz, J.M. Skibber, A.P. Venook y T.J. Yeatman

Cáncer del canal anal

P.F. Engstrom, A.B. Benson, Y.J. Chen, M.A. Choti, R.A. Dilawari, C.A. Enke, M. Fakih, C. Fuchs, K. Kiel, J.A. Knol, L.A. Leong, K.A. Ludwig, E.W. Martin, S. Rao, M.W. Saif, L. Saltz, J.M. Skibber, A.P. Venook y T.J. Yeatman

Cáncer de ovario

R. Morgan, R.D. Alvarez, D.K. Armstrong, L.M. Chen, L. Copeland, J. Fiorica, D.A. Fishman, J. Fowler, D.K. Gaffney, D. Gershenson, B.E. Greer, C. Johnston, S. Lele, U. Matulonis, K. Molpus, R.F. Ozols, P. Sabbatini, J.T. Santoso, J. Soper y N. Teng

Cáncer cervicouterino

N. Teng, N. Abu-Rustum, A. Bahador, M.A. Bookman, S. Campos, K.R. Cho, L. Copeland, P. Eifel, J. Fiorica, B.E. Greer, W. Jaggernauth, D.S. Kapp, J. Kavanagh, W.J. Koh, M. Kuettel, F. Ling, J.R. Lurain, K.L. Molpus, S. Nag, E.E. Partridge, C.B. Powell, R.K. Reynolds, W. Small, J. Soper y T.D. Tillmans

Cáncer de próstata

P.T. Scardino, M. Anscher, R.J. Babaian, R.R. Bahnsen, B. Boston, A. D'Amico, J.A. Eastham, R.J. Hauke, R.P. Huben, P. Kantoff, M. Kattan, M. Kawachi, J.M. Kozlowski, M. Kuettel, P.H. Lange, C. Logothetis, A. Pollack, J.M. Pow-Sang, M. Roach, H. Sandler, D. Shrieve, S. Srinivas, P. Twardowski, D.A. Urban y P.C. Walsh

Enfermedad de Hodgkin

R.T. Hoppe, R.H. Advani, P.J. Bierman, C.D. Bloomfield, F. Buadi, B. Djulgegovic, A. Forero, L.I. Gordon, F.J. Hernandez-Ilizaliturri, M.S. Kaminski, G. Love, D.G. Maloney, P.M. Mauch, J.O. Moore, R. Schilder, L. Weiss, J.N. Winter, J. Yahalom y A.D. Zelenetz

Linfoma no Hodgkin

A.D. Zelenetz, R.H. Advani, F. Buadi, F. Cabanillas, M.A. Caligiuri, M.S. Czuczman, L.E. Damon, L. Fayad, I.W. Flinn, A. Forero, M.J. Glenn, J.P. Gockerman, L.I. Gordon, N.L. Harris, R.T. Hoppe, A.S. LaCasce, K.T. McDonagh, A. Nademanee, O. Press, P. Porcu, L. Prosnitz, M.R. Smith, E.M. Sotomayor, J.M. Vose y J. Yahalom

Cáncer pulmonar de células no pequeñas

D.S. Ettinger, A. Argiris, G. Bepler, R. Bueno, A. Chang, T.A. D'Amico, T.L. Demmy, S.J. Feigenberg, F.W. Grannis, T. Jahan, M. Jahanzeb, A. Kessinger, R. Komaki, M.G. Kris, C.J. Langer, Q.T. Le, R. Martins, G.A. Otterson, F. Robert, T.A. Sporn, D.J. Sugarbaker y D.E. Wood

Cáncer pulmonar de células pequeñas

B.E. Johnson, A. Argiris, J. Crawford, R.J. Downey, D.S. Ettinger, F. Fossella, J.C. Greula, T. Jahan, G.P. Kalemkerian, A. Kessinger, M. Koczywas, C.J. Langer, R. Martins, M. Hoffman Marymont, H.B. Niell, N. Ramnath, F. Robert y C.C. Williams

www.smeo.org.mx



Número especial

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES
IN ONCOLOGY (I)

SM_eO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA
2004-2005**

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
Presidente

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Vicepresidente

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO
Secretario

DR. HÉCTOR ACOSTA MONDRAGÓN
Tesorero

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS
Vocales

DR. JORGE MARTÍNEZ CEDILLO
Coordinador de capítulos

DR. EDUARDO ARANA RIVERA
DR. FRANCISCO TENORIO GONZÁLEZ
Consejeros

GUADALUPE PALACIOS VINEROS
Asistente editorial



Editado por:
MASSON DOYMA
MÉXICO

Santander Núm. 93, Col. Insurgentes Mixcoac
03920, México, D.F.
Tels. 5563-0036 5598-6713

Director general:
Dr. Marco Antonio Tovar Sosa

Coordinadora editorial:
Rosa María Oliver Villanueva

Ejecutivo de ventas:
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:
Martha García Lomelí

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología
Vol. 4 Suplemento 3, 2005

EDITOR EN JEFE:
Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez

Jefa de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F.

EDITORES ASOCIADOS

DR. FRANCISCO J. OCHOA CARRILLO
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
Jefe de la División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos,
CMN "20 de Noviembre", ISSSTE

DR. JUAN RAMÓN AYALA HERNÁNDEZ
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN
"Siglo XXI", IMSS

DR. EDUARDO ARANA RIVERA
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DR. ARMANDO MARTÍNEZ ÁVALOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital
Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
Coordinador del Departamento de Hematología y Oncología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA
Profesor titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital
Civil de Guadalajara

DR. RAMIRO JESÚS SANDOVAL
Director de la Facultad de Estudios Superiores de Iztacala de la UNAM

DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte
de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

DR. VÍCTOR M. LIRA PUERTO
Asesor del Consejo Mexicano de Oncología

COMITÉ EDITORIAL

DR. JAVIER KELLY GARCÍA
Tumores de tórax y mediastino

DR. PEDRO LUNA PÉREZ
Tumores de colon, recto y ano

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD
Piel y melanoma

DRA. AÍDA MOTA GARCÍA
Radioterapia

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ
Colposcopia

DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO
Bioética

DRA. ASTRID RASMUSSEN ALMARAZ
Genética clínica y consejo genético

DR. JOSÉ RUANO AGUILAR
Oncología pediátrica

DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO
Tumores mamarios

DR. ERIC SANTAMARÍA LINARES
Cirugía reconstructiva oncológica

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO
Linfomas

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Tumores ginecológicos

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES
Cuidados paliativos y control del dolor

DR. SERGIO TORRES VARGAS
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. SILVIA VIDAL MILLÁN
Genética clínica y consejo genético

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

TUXPAN 59 PH, COL. ROMA MÉXICO, D.F., C.P. 06760 TEL. 55 74 14 54 / FAX 55 84 12 73
smeo@infosel.net.mx www.smeo.org.mx

Número especial de *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, publicado por
SMEO bajo convenio con el *National Comprehensive Cancer Network*. © 2005 NCCN

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUMEN 4, suplemento 3, 2005

EDITORIAL

LAS GUÍAS DE MANEJO DEL NCCN Y LA ONCOLOGÍA LATINOAMERICANA Y DEL CARIBE.....	13
<i>F.J. Ochoa Carrillo y A. Fuentes Albura</i>	
CÁNCER GÁSTRICO.....	17
<i>J. Ajani, T. Bekaii-Saab, B. Boston, T.A. D'Amico, C. Fuchs, M. Goldberg, J.A. Hayman, T. Hensing, D.H. Ilson, M. Javle, R.C. Karl, R.C. Kurtz, G.Y. Locker, N.J. Meropol, B. Minsky, M.B. Orringer, J.A. Posey, J. Reed, J. Roth, A.R. Sasson, S.G. Swisher, D.E. Wood and Y. Yen</i>	
TUMORES HEPATOBILIARES.....	39
<i>A.B. Benson, E. Ben-Josef, T. Bekaii-Saab, L. Blumgart, B.M. Clary, S.A. Curley, R. Davila, C. Earle, W.D. Ensminger, J.F. Gibbs, R.C. Karl, A.N. Langnas, S.J. Mulvihill, A.A. Nemcek, J.A. Posey, E.R. Sigurdson, M. Sinanan, J.N. Vauthey, A.P. Venook and L.D. Wagman</i>	
CÁNCER DE COLON.....	73
<i>P.F. Engstrom, A.B. Benson, Y.J. Chen, M.A. Choti, R.A. Dilawari, C.A. Enke, M. Fakih, C. Fuchs, K. Kiel, J.A. Knol, L.A. Leong, K.A. Ludwig, E.W. Martin, S. Rao, M. Wasif Saif, L. Saltz, J.M. Skibber, A.P. Venook and T.J. Yeatman</i>	
CÁNCER DEL RECTO.....	111
<i>P.F. Engstrom, A.B. Benson, Y.J. Chen, M.A. Choti, R.A. Dilawari, C.A. Enke, M. Fakih, C. Fuchs, K. Kiel, J.A. Knol, L.A. Leong, K.A. Ludwig, E.W. Martin, S. Rao, M.W. Saif, L. Saltz, J.M. Skibber, A.P. Venook and T.J. Yeatman</i>	
CÁNCER DEL CANAL ANAL.....	139
<i>P.F. Engstrom, A.B. Benson, Y.J. Chen, M.A. Choti, R.A. Dilawari, C.A. Enke, M. Fakih, C. Fuchs, K. Kiel, J.A. Knol, L.A. Leong, K.A. Ludwig, E.W. Martin, S. Rao, M.W. Saif, L. Saltz, J.M. Skibber, A.P. Venook and T.J. Yeatman</i>	
CÁNCER DE OVARIO.....	149
<i>R. Morgan, R.D. Alvarez, D.K. Armstrong, L.M. Chen, L. Copeland, J. Fiorica, D.A. Fishman, J. Fowler, D.K. Gaffney, D. Gershenson, B.E. Greer, C. Johnston, S. Lele, U. Matulonis, K. Molpus, R.F. Ozols, P. Sabbatini, J.T. Santoso, J. Soper and N. Teng</i>	
CÁNCER CERVICOUTERINO.....	185
<i>N. Teng, N. Abu-Rustum, A. Bahador, M.A. Bookman, S. Campos, K.R. Cho, L. Copeland, P. Eifel, J. Fiorica, B.E. Greer, W. Jaggernauth, D.S. Kapp, J. Kavanagh, W.J. Koh, M. Kuettel, F. Ling, J.R. Lurain, K.L. Molpus, S. Nag, E.E. Partridge, C.B. Powell, R.K. Reynolds, W. Small, J. Soper and T.D. Tillmans</i>	
CÁNCER DE PRÓSTATA.....	215
<i>P.T. Scardino, M. Anscher, R.J. Babaian, R.R. Bahnson, B. Boston, A. D'Amico, J.A. Eastham, R.J. Hauke, R.P. Huben, P. Kantoff, M. Kattan, M. Kawachi, J.M. Kozlowski, M. Kuettel, P.H. Lange, C. Logothetis, A. Pollack, J.M. Pow-Sang, M. Roach, H. Sandler, D. Shrieve, S. Srinivas, P. Twardowski, D.A. Urban and P.C. Walsh</i>	
ENFERMEDAD DE HODGKIN.....	261
<i>R.T. Hoppe, R.H. Advani, P.J. Bierman, C.D. Bloomfield, F. Buadi, B. Djulgegovic, A. Forero, L.I. Gordon, F.J. Hernandez-Ilizaliturri, M.S. Kaminski, G. Love, D.G. Maloney, P.M. Mauch, J.O. Moore, R. Schilder, L. Weiss, J.N. Winter, J. Yahalom and A.D. Zelenetz</i>	
LINFOMA NO HODGKIN.....	303
<i>A.D. Zelenetz, R.H. Advani, F. Buadi, F. Cabanillas, M.A. Caligiuri, M.S. Czuczman, L.E. Damon, L. Fayad, I.W. Flinn, A. Forero, M.J. Glenn, J.P. Gockerman, L.I. Gordon, N.L. Harris, R.T. Hoppe, A.S. LaCasce, K.T. McDonagh, A. Nademanee, O. Press, P. Porcu, L. Prosnitz, M.R. Smith, E.M. Sotomayor, J.M. Vose and J. Yahalom</i>	
CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.....	351
<i>D.S. Ettinger, A. Argiris, G. Bepler, R. Bueno, A. Chang, T.A. D'Amico, T.L. Demmy, S.J. Feigenberg, F.W. Grannis, T. Jahan, M. Jahanzeb, A. Kessinger, R. Komaki, M.G. Kris, C.J. Langer, Q.T. Le, R. Martins, G.A. Otterson, F. Robert, T.A. Sporn, D.J. Sugarbaker and D.E. Wood</i>	
CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS PEQUEÑAS.....	395
<i>B.E. Johnson, A. Argiris, J. Crawford, R.J. Downey, D.S. Ettinger, F. Fossella, J.C. Grecula, T. Jahan, G.P. Kalemkerian, A. Kessinger, M. Koczywas, C.J. Langer, R. Martins, M. Hoffman Marymont, H.B. Niell, N. Ramnath, F. Robert and C.C. Williams</i>	

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUME 4, supplement 3, 2005

EDITORIAL

THE NCCN DRIVE GUIDES AND THE LATINOAMERICAN AND CARIBBEAN ONCOLOGY.....	13
<i>F.J. Ochoa Carrillo and A. Fuentes Albura</i>	
GASTRIC CANCER	17
<i>J. Ajani, T. Bekaii-Saab, B. Boston, T.A. D'Amico, C. Fuchs, M. Goldberg, J.A. Hayman, T. Hensing, D.H. Ilson, M. Javle, R.C. Karl, R.C. Kurtz, G.Y. Locker, N.J. Meropol, B. Minsky, M.B. Orringer, J.A. Posey, J. Reed, J. Roth, A.R. Sasson, S.G. Swisher, D.E. Wood and Y. Yen</i>	
HEPATOBIILIARY CANCERS.....	39
<i>A.B. Benson, E. Ben-Josef, T. Bekaii-Saab, L. Blumgart, B.M. Clary, S.A. Curley, R. Davila, C. Earle, W.D. Ensminger, J.F. Gibbs, R.C. Karl, A.N. Langnas, S.J. Mulvihill, A.A. Nemcek, J.A. Posey, E.R. Sigurdson, M. Sinanan, J.N. Vauthey, A.P. Venook and L.D. Wagman</i>	
COLON CANCER.....	73
<i>P.F. Engstrom, A.B. Benson, Y.J. Chen, M.A. Choti, R.A. Dilawari, C.A. Enke, M. Fakih, C. Fuchs, K. Kiel, J.A. Knol, L.A. Leong, K.A. Ludwig, E.W. Martin, S. Rao, M. Wasif Saif, L. Saltz, J.M. Skibber, A.P. Venook and T.J. Yeatman</i>	
RECTAL CANCER.....	111
<i>P.F. Engstrom, A.B. Benson, Y.J. Chen, M.A. Choti, R.A. Dilawari, C.A. Enke, M. Fakih, C. Fuchs, K. Kiel, J.A. Knol, L.A. Leong, K.A. Ludwig, E.W. Martin, S. Rao, M.W. Saif, L. Saltz, J.M. Skibber, A.P. Venook and T.J. Yeatman</i>	
ANAL CANAL CANCER.....	139
<i>P.F. Engstrom, A.B. Benson, Y.J. Chen, M.A. Choti, R.A. Dilawari, C.A. Enke, M. Fakih, C. Fuchs, K. Kiel, J.A. Knol, L.A. Leong, K.A. Ludwig, E.W. Martin, S. Rao, M.W. Saif, L. Saltz, J.M. Skibber, A.P. Venook and T.J. Yeatman</i>	
OVARIAN CANCER.....	149
<i>R. Morgan, R.D. Alvarez, D.K. Armstrong, L.M. Chen, L. Copeland, J. Fiorica, D.A. Fishman, J. Fowler, D.K. Gaffney, D. Gershenson, B.E. Greer, C. Johnston, S. Lele, U. Matulonis, K. Molpus, R.F. Ozols, P. Sabbatini, J.T. Santoso, J. Soper and N. Teng</i>	
CERVICAL CANCER.....	185
<i>N. Teng, N. Abu-Rustum, A. Bahador, M.A. Bookman, S. Campos, K.R. Cho, L. Copeland, P. Eifel, J. Fiorica, B.E. Greer, W. Jaggernauth, D.S. Kapp, J. Kavanagh, W.J. Koh, M. Kuettel, F. Ling, J.R. Lurain, K.L. Molpus, S. Nag, E.E. Partridge, C.B. Powell, R.K. Reynolds, W. Small, J. Soper and T.D. Tillmans</i>	
PROSTATE CANCER.....	215
<i>P.T. Scardino, M. Anscher, R.J. Babaian, R.R. Bahnson, B. Boston, A. D'Amico, J.A. Eastham, R.J. Hauke, R.P. Huben, P. Kantoff, M. Kattan, M. Kawachi, J.M. Kozlowski, M. Kuettel, P.H. Lange, C. Logothetis, A. Pollack, J.M. Pow-Sang, M. Roach, H. Sandler, D. Shrieve, S. Srinivas, P. Twardowski, D.A. Urban and P.C. Walsh</i>	
HODGKIN'S DISEASE.....	261
<i>R.T. Hoppe, R.H. Advani, P.J. Bierman, C.D. Bloomfield, F. Buadi, B. Djulgegovic, A. Forero, L.I. Gordon, F.J. Hernandez-Ilizaliturri, M.S. Kaminski, G. Love, D.G. Maloney, P.M. Mauch, J.O. Moore, R. Schilder, L. Weiss, J.N. Winter, J. Yahalom and A.D. Zelenetz</i>	
NON-HODGKIN'S LYMPHOMA.....	303
<i>A.D. Zelenetz, R.H. Advani, F. Buadi, F. Cabanillas, M.A. Caligiuri, M.S. Czuczman, L.E. Damon, L. Fayad, I.W. Flinn, A. Forero, M.J. Glenn, J.P. Gockerman, L.I. Gordon, N.L. Harris, R.T. Hoppe, A.S. LaCasce, K.T. McDonagh, A. Nademanee, O. Press, P. Porcu, L. Prosnitz, M.R. Smith, E.M. Sotomayor, J.M. Vose and J. Yahalom</i>	
NON-SMALL CELL LUNG CANCER.....	351
<i>D.S. Ettinger, A. Argiris, G. Bepler, R. Bueno, A. Chang, T.A. D'Amico, T.L. Demmy, S.J. Feigenberg, F.W. Grannis, T. Jahan, M. Jahanzeb, A. Kessinger, R. Komaki, M.G. Kris, C.J. Langer, Q.T. Le, R. Martins, G.A. Otterson, F. Robert, T.A. Sporn, D.J. Sugarbaker and D.E. Wood</i>	
SMALL CELL LUNG CANCER.....	395
<i>B.E. Johnson, A. Argiris, J. Crawford, R.J. Downey, D.S. Ettinger, F. Fossella, J.C. Grecula, T. Jahan, G.P. Kalemkerian, A. Kessinger, M. Koczywas, C.J. Langer, R. Martins, M. Hoffman Marymont, H.B. Niell, N. Ramnath, F. Robert and C.C. Williams</i>	

Las guías de manejo del National Comprehensive Cancer network (NCCN) y la oncología Latinoamericana y del Caribe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo *Dr. Adolfo Fuentes Alburo **

*Subdirección de Cirugía. Instituto Nacional de Cancerología, México. Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

**Departamento de Tumores del Aparato Digestivo. Instituto Nacional de Cancerología. México Secretario de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

El tratamiento del cáncer ha experimentado en los últimos años importantes avances que han llevado a un notable incremento de la complejidad en su manejo. de la enfermedad. Por ello, hoy día resulta difícil establecer una estrategia diagnóstica y terapéutica. En la mayoría de los tumores se impone un tratamiento multidisciplinario y los oncólogos debemos valorar una amplia variedad de situaciones y alternativas que antes no disponíamos y que hoy, afortunadamente contamos.

La tendencia actual es realizar diagnósticos y tratamientos consensados con expertos, los cuales se basan en estudios diseñados rigurosamente, que permiten llegar a conclusiones contundentes y se categorizan por niveles de evidencia.

Lo anterior contribuye a un manejo óptimo del paciente, ponderando además el costo – beneficio de las intervenciones de diagnóstico, etapificación, tratamiento, seguimiento y profilaxis. Por otra parte, al uniformar los manejos es factible hablar un lenguaje común, pudiendo así favorecerse la realización de estudios colaborativos regionales, nacionales e internacionales, con las consiguientes ventajas como el hecho de reclutar un mayor número de pacientes en un menor tiempo, con lo que conlleva un valor estadístico significativo que por sus resultados puedan ser publicables en revistas especializadas de arbitraje calificado.

En el marco de lo anteriormente expresado, y considerando que entre los objetivos de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. (SMeO), está fomentar el estudio, divulgación, enseñanza y avances terapéuticos de la Oncología en todos sus temas, así como promover el intercambio de conocimientos médicos entre las instituciones del país y del extranjero, el domingo 15 de mayo del año en curso, durante el 41° Congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), realizado en Orlando Florida, Joan S. McClure, vicepresidenta de información clínica y publicaciones del NCCN y quienes firman este mensaje, establecieron un importante convenio entre ambas agrupaciones, para que por primera ocasión en la historia, las *Clinical Practice Guidelines in Oncology*™, fueran traducidas al español por nuestra sociedad, impresas y distribuidas a Centro, Sudamérica y el Caribe, como suplemento de nuestra Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO), órgano oficial de divulgación científica de la SMeO. El documento firmado, permitirá que los oncólogos latinoamericanos y del Caribe cuenten con estas guías de práctica clínica en su idioma, para el diagnóstico y tratamiento de más del 95% de los cánceres y el manejo de soporte respectivo.

Cabe señalar que el NCCN representa una alianza de los 19 centros oncológicos

más destacados en Estados Unidos; los líderes de opinión de tales instituciones elaboran estas fuentes de información que se actualizan en promedio cada trimestre, dependiendo del avance del conocimiento, para ayudar a los profesionales de la salud y pacientes en la toma de decisiones, para el diagnóstico, etapificación, tratamiento y apoyo complementario del paciente con cáncer.

NCCN desarrolla, actualiza y difunde sus guías clínicas por medio de documentos impresos, en forma electrónica y virtual, con un amplio programa que enfatiza la calidad y eficacia de la práctica oncológica, basada en evidencia escrita en forma amigable, con términos y conductas para la toma de decisiones que debe realizar el oncólogo en el diagnóstico y tratamiento. Estas guías facilitan también enormemente la comunicación entre médicos y pacientes.

Los miembros permanentes que integran esta red son: City of Hope Cancer Center, Dana-Farber/Partners Cancer Care, Duke Comprehensive Cancer Center, Fox Chase Cancer Center, Huntsman Cancer Institute at the University of Utah, Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance, Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute at the Ohio State University, The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute at the University of South Florida, Roswell Park Cancer Institute, St. Jude Children's Research Hospital/University of Tennessee Cancer Institute, Stanford Hospital and Clinics, University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center, University of Michigan Comprehensive Cancer Center, UNMC Eppley Cancer Center at the Nebraska Medical Center y the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center.

La traducción de este manual se realizó rápida y eficazmente, tratando de evitar regionalismos. En este número se hace entrega de la primera parte, que contiene 12 de estas guías clínicas. Nuestra Sociedad desea así cumplir con el compromiso establecido con sus agremiados y colaborar de igual forma con la comunidad oncológica latinoamericana, para uniformar el manejo de la oncología, lo que puede ser el inicio de estudios en colaboración entre las distintas naciones, para beneficio común de nuestros pacientes.

La responsabilidad adquirida es que nuestra Sociedad, analice las guías y en un futuro participe como miembro activo en los Comités de actualización. En reciprocidad a esta colaboración con la NCCN, los textos estarán disponibles en su página de internet, con lo cual se pretende darles una mayor difusión.

Agradecemos la confianza depositada en este grupo de trabajo para realizar esta difícil tarea y deseamos sinceramente que resulte de extraordinaria utilidad, para el ejercicio clínico de nuestros colegas de habla hispana.

Cáncer Gástrico

Versión 1.2005

Miembros del Panel de expertos en cáncer gástrico de NCCN

* Jaffer Ajani MD/Chair
The University of Texas M.D. Anderson
Cancer Center

* Tanios Bekaii Saab, MD
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

Barry Boston MD
St Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee Cancer
Institute

Thomas A. D'Amico MD
Duke Comprehensive
Cancer Center

Charles Fuchs, MD
Dana-Farber/Partners Cancer Care

Melvyn Goldberg, MD
Fox Chase Cancer Center

Jarnes A. Hayman, MD, MBA
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Thomas Hensing, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center at Northwestern University

David H. Iason, MD PhD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

* Milind Javie, MD
Roswell Park Cancer Institute

Richard C. Karl, MD,
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute at the University of South Florida

Robert C. Kurtz, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Gershon Yehuda. Locker, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center at Northwestern University

Neal J. Meropol, MD
Fox Chase Cancer Center

* Bruce Minsky, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Mark B. Orringer, MD
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

James A. Posey, MD
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Jarvis Reed, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee
Cancer Institute

Jack Roth, MD
The University of Texas M.D. Anderson
Cancer Center

* Aaron R. Sasson, MD
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Stephen G. Swisher, MD
The University of Texas M.D. Anderson
Cancer Center

Douglas E. Wood, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Yun Yen, MD, PhD
City of Hope Cancer Center

***Miembro del comité de texto**

Tabla de contenidos

[Miembros del panel de expertos en cáncer
Gástrico de NCCN](#)

[Abordaje y Evaluación \(GAST-1\)](#)

[Etapificación postlaparoscopia y](#)

[tratamiento \(GAST-2\)](#)

[Tratamiento adyuvante \(GAST-3\)](#)

[Seguimiento y terapia de salvamento
\(GAST-4\)](#)

[Índice de guías](#)

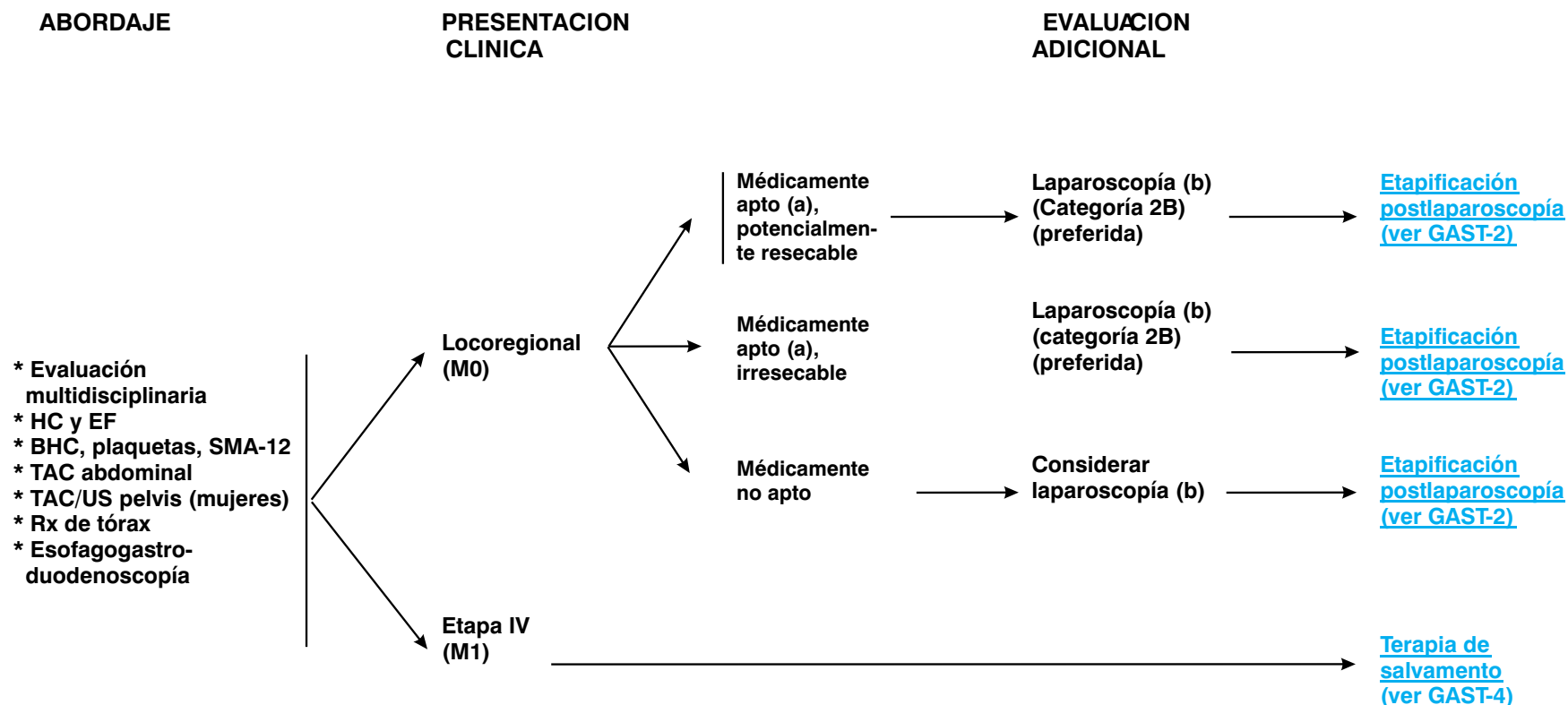
[Imprimir las guías de Cáncer Gástrico](#)

[Para ayuda en el uso de estos
documentos, marque aquí](#)

[Etapificación](#)
[Manuscrito](#)
[Referencias](#)

Ensayos clínicos: NCCN cree que el mejor manejo para un paciente con Cáncer se da en un ensayo clínico. La participación en los mismos es especialmente fomentada. Para encontrar ensayos clínicos en línea en instituciones de NCCN, [marque aquí: nccn.org/clinical_trials/physician.html](#)
Categorías de consenso de NCCN: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique otra cosa. Ver [Categorías de consenso de NCCN](#)

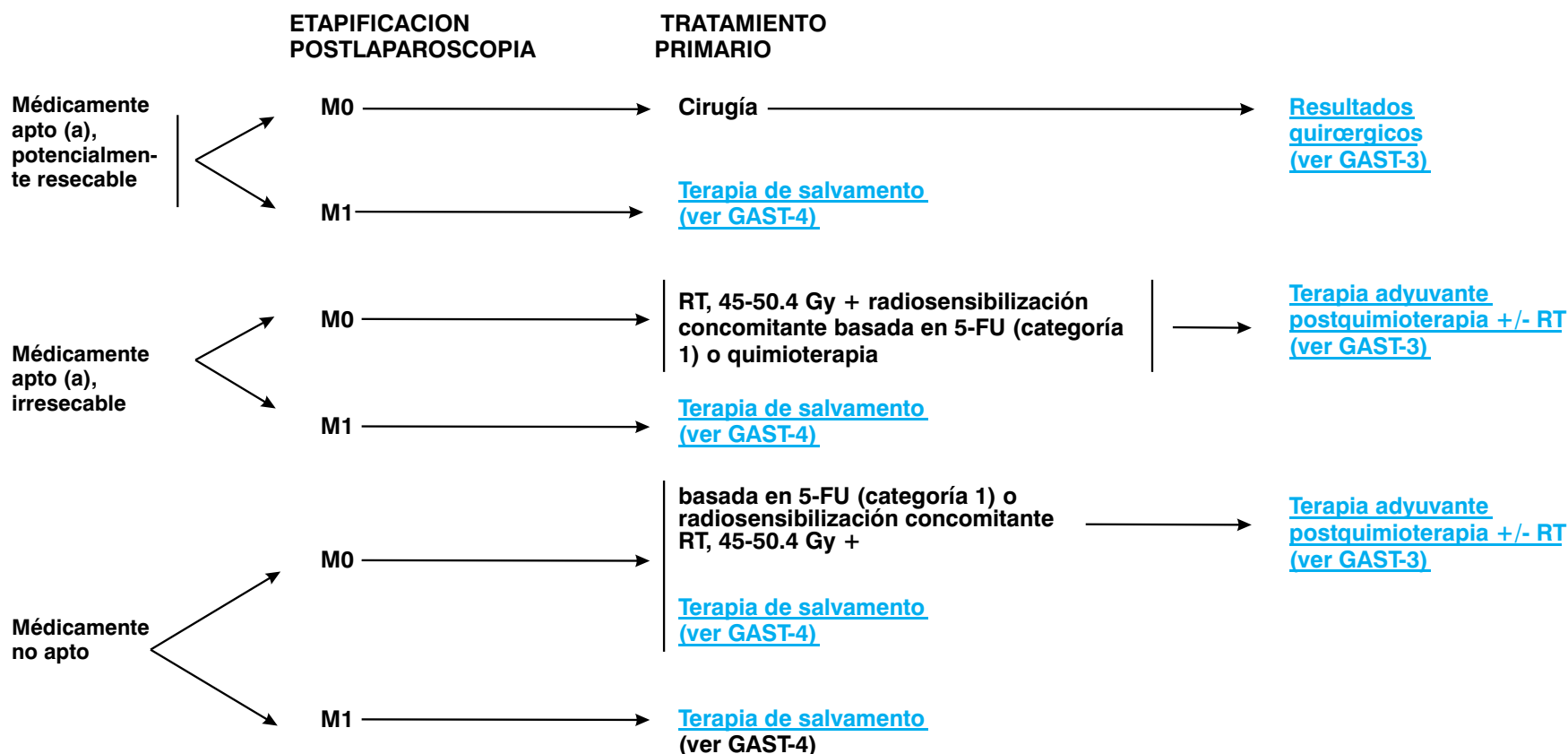
Estas guías son el resultado del consenso entre los autores de acuerdo a los abordajes actuales de tratamiento. Cualquier médico que busque aplicar o consultar las guías se espera que utilice su juicio médico en el contexto de las circunstancias del paciente individual para determinar el mejor manejo del mismo. El National Comprehensive Cancer Network no toma responsabilidad de ningún tipo con relación a su contenido, uso o aplicación y se deslinda de cualquier responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología de NCCN para cáncer gástrico (versión 1.2005, 01/12/05) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. Las guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito e expreso.



(a) Medicamento capaz de tolerar cirugía mayor abdominal.

(b) Laparoscopia es realizada para evaluar diseminación peritoneal cuando se considere quimioterapia/RT o cirugía.
Laparoscopia no está indicada si se planea resección paliativa.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2 A a menos que se indique otra cosa.
Ensayos clínicos: NCCN cree que el mejor manejo para un paciente con cáncer se da en un ensayo clínico. La participación en los mismos es especialmente fomentada.



(a) Médicamente capaz de tolerar cirugía mayor abdominal.

Cirugía

Tipo:

- * Distal (cuerpo + antro): preferir gastrectomía subtotal
- * Proximal (cardias): gastrectomía proximal o total, según se indique
- * Esplenectomía: evitar si es posible
- * Considerar colocación de sonda de yeyunostomía
- * Preferir márgenes proximal y distal > 5 cm de tumor macro

Criterios de irresecabilidad para curación:

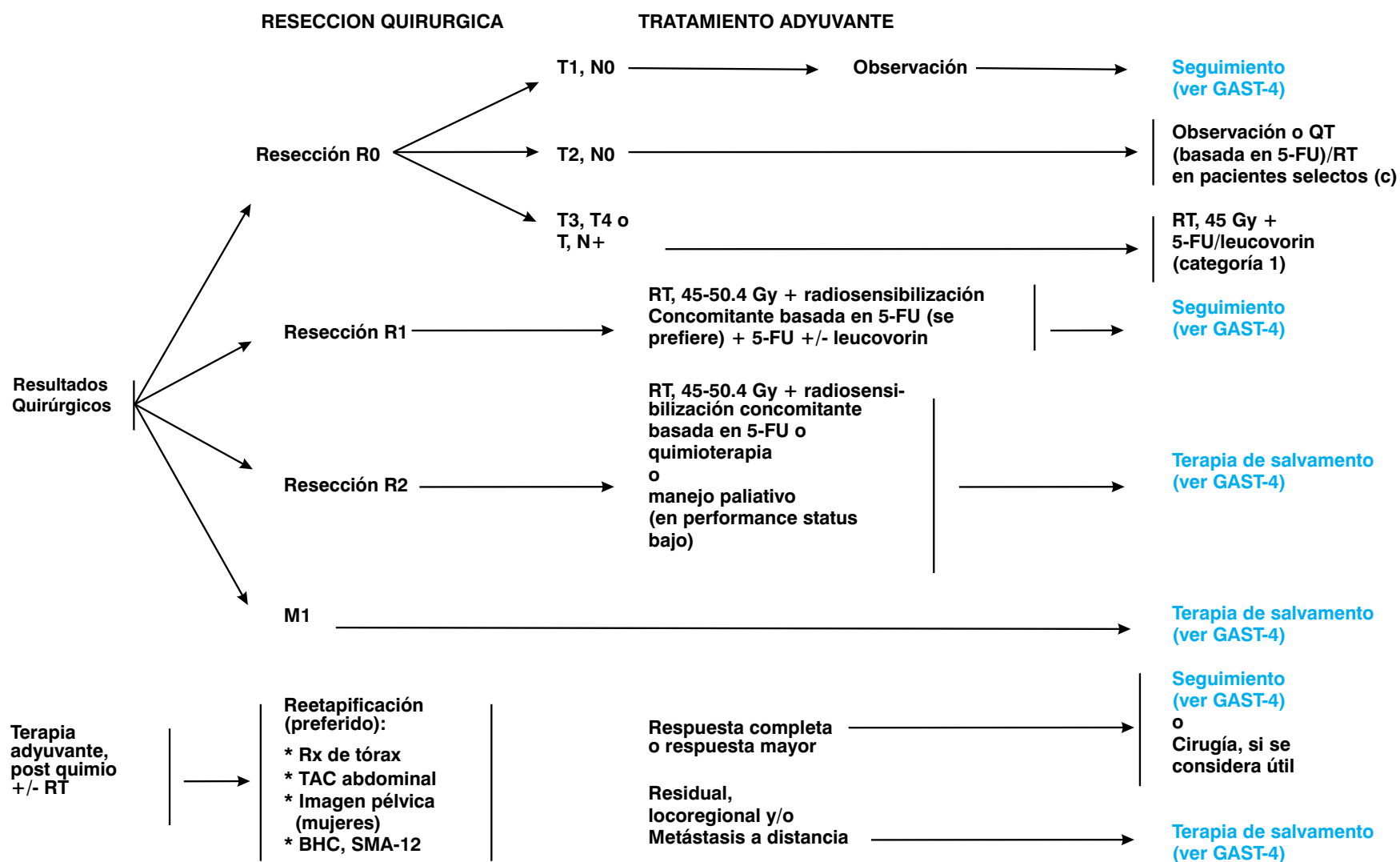
- * carcinomatosis peritoneal o metástasis a distancia
- * incapacidad para realizar resección completa
- * invasión o involucro de estructuras vasculares mayores

Extensión de la disección ganglionar:

- * D0: inaceptable
- * Mínimo de 15 ganglios deben ser evaluados

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2 A a menos que se indique otra cosa.

Ensayos clínicos: NCCN cree que el mejor manejo para un paciente con cáncer se da en un ensayo clínico. La participación en los mismos es especialmente fomentada.



(c) Hallazgos de alto riesgo como tumor poco diferenciado o de alto grado, invasión linfovascular o neural o menor de 50 años de edad.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2 A a menos que se indique otra cosa.

Ensayos clínicos: NCCN cree que el mejor manejo para un paciente con cáncer se da en un ensayo clínico. La participación en los mismos es especialmente fomentada.

SEGUIMIENTO

TERAPIA DE SALVAMENTO

- * HC y EF cada 4-6 meses por 3 años, después anual
- * BHC, plaquetas, SMA-12, según se requiera
- * Radiología o endoscopia, según se requiera
- * Monitorizar vitamina B12 para pacientes con gastrectomía proximal o total (d)

Escala de Karnofsky
> 60
o
Escala de ECOG
< o = 2

Quimioterapia
o
ensayo clínico
o
manejo
paliativo

Quimioterapia

- * Basada en cisplatino u oxaliplatino
 - o
 - * basada en 5-FU
 - o
 - * basada en taxanos
 - o
 - * basada en irinotecán
- Considerar 2 regímenes de salvamento

Escala de Karnofsky
< o = 60
o
Escala de ECOG
> o = 3

Manejo
paliativo

Modalidades de paliación

- * Obstrucción: stent, laser, terapia Fotodinámica, RT
- * Nutrición: alimentación enteral
- * Control de dolor: RT y/o medicamentos
- * Sangrado: RT, cirugía o terapia endoscópica

(d) Los pacientes deben ser monitorizados para deficiencia de vitamina B12 y tratarla según se requiera

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2 A a menos que se indique otra cosa.
Ensayos clínicos: NCCN cree que el mejor manejo para un paciente con cáncer se da en un ensayo clínico. La participación en los mismos es especialmente fomentada.

[Regresar a tabla de contenido de cáncer gástrico](#)

Etapificación

Tabla 1

Etapificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Clasificación para Carcinoma de Estómago *

Tumor primario (T)

TX No puede determinarse tumor primario

T0 No hay evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión a la lamina propia

T1 El tumor invade lamina propia o submucosa

T2 El tumor invade muscularis propia o subserosa †

T2a El tumor invade muscularis propia

T2b El tumor invade subserosa

T3 El tumor penetra serosa (peritoneo visceral) sin invasión a estructuras adyacentes ‡

T4 El tumor invade estructuras adyacentes ‡

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX No pueden determinarse ganglios regionales

N0 No hay metástasis linfáticas regionales §

N1 Metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales

N2 Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales

N3 Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

MX No pueden determinarse metástasis a distancia

M0 No hay metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Grado histológico (G)

GX No puede determinarse el grado

G1 Bien diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Poco diferenciado

G4 Indiferenciado

Agrupamiento por etapas

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa IA	T1	N0	M0
Etapa IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
Etapa II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Etapa IIIB	T3	N2	M0
Etapa IV	T4	N1-3	M0
	T1-3	N3	M0
	T	N	M1

* Usado con permiso del American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. El original y fuente primaria de información es el AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) publicado por Springer-Verlag New York. (Para más información, visite www.cancerstaging.net) Cualquier cita o anotación a este material debe ser acreditada a la AJCC como fuente primaria. La inclusión de esta información no autoriza su reutilización o redistribución sin el permiso escrito de Springer-Verlag New York en representación de la AJCC.

† Un tumor puede penetrar la muscularis propia con extensión a los ligamentos gastrocólico o gastrohepático, o el epiplón mayor o menor, sin perforación del peritoneo visceral que cubre esas estructuras. En ese caso, el tumor se clasifica como T2. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o el epiplón, el tumor se debe clasificar como T3.

‡ Las estructuras adyacentes al estómago incluyen bazo, colon transversal, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula adrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo. La extensión intramural a duodeno o esófago se clasifica por la profundidad de invasión mayor a alguno de esos sitios, incluyendo el estómago.

§ Una designación de pN0 debe utilizarse si todos los ganglios linfáticos examinados son negativos, independientemente del número total resecado y examinado.

Manuscrito

Categorías de consenso de NCCN

Categoría 1: Hay consenso uniforme de NCCN, basado en el alto nivel de evidencia, de que la recomendación es apropiada

Categoría 2A: Hay consenso uniforme de NCCN, basado en el bajo nivel de evidencia incluyendo experiencia clínica, de que la recomendación es apropiada

Categoría 2B: Hay consenso no uniforme de NCCN (pero sin desacuerdo mayor), basado en el bajo nivel de evidencia incluyendo experiencia clínica, de que la recomendación es apropiada

Categoría 3: Hay desacuerdo mayor en NCCN de que la recomendación sea apropiada

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique otra cosa

Revisión

Los carcinomas que se originan en el tracto gastrointestinal (GI) superior (esófago, unión gastroesofágica y estómago) constituyen un problema de salud mundial. Se estima que aproximadamente 36,960 casos nuevos y 25,080 muertes se presentaron en los Estados Unidos en 2004 (1). Durante los pasados 15 años, ha existido un cambio dramático en la localización de los tumores GI superiores en los Estados Unidos (2). En algunas partes de Europa también se han observado cambios en histología y localización (3-5). En países del hemisferio occidental, el carcinoma gástrico ha migrado proximalmente; esto ocurre más frecuentemente a lo largo de la curvatura menor proximal, en el cardias y la unión gastroesofágica (2). Es posible que las próximas décadas esos cambios también se den en Sudamérica y Asia.

Epidemiología del carcinoma gástrico

El carcinoma gástrico es muy frecuente en muchos países del mundo. Según algunas estimaciones, es la segunda neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial. Su incidencia, sin embargo, ha estado disminuyendo globalmente desde la II Guerra Mundial. Es uno de los menos comunes en Norteamérica. Sin embargo, sigue siendo la octava causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos. En 2004, más de 22,710 casos nuevos de cáncer gástrico se han presentado en ese país con 11,780 muertes asociadas (1). En países desarrollados, la incidencia de cáncer gástrico localizado en el cardias sigue la distribución del cáncer de esófago; sin embargo, a diferencia del otro, las tasas de cáncer gástrico se ha estabilizado desde 1998 (6-8). El adenocarcinoma gástrico no cardial también demuestra variación geográfica; hay sitios de alta incidencia como Japón, Costa Rica, Perú, Brasil, China, Corea, Chile, Taiwan y la ex Unión Soviética (9, 10). En Japón, el cáncer gástrico sigue siendo la neoplasia más común. A diferencia de la mayor incidencia de tumores proximales en occidente, los tumores distales continúan predominando en Japón y otras partes del mundo (11, 12). La causa de esa diferencia aún se desconoce y puede ser multifactorial.

El carcinoma gástrico es frecuentemente diagnosticado en etapa avanzada toda vez que los estudios de escrutinio no se realizan en la mayor parte del mundo, excepto en Japón, donde la detección temprana es buscada en una base limitada. Por lo anterior, el carcinoma gástrico sigue siendo un reto para el personal médico. Los factores de riesgo incluyen infección por *Helicobacter pylori*, tabaquismo, alto consumo de sal, y otros factores. Una minoría (1-3%) se asocian con síndromes de predisposición genética. Las mutaciones de E-caderina ocurren en alrededor de 25% de las familias con predisposición autosómico dominante a cánceres de tipo difuso; este subtipo de cáncer gástrico se ha nombrado *cáncer gástrico difuso hereditario* (13). Los datos sugieren que puede ser útil dar consejería genética y considerar la posibilidad de realizar gastrectomía profiláctica en portadores asintomáticos jóvenes de la mutación truncante CDH1 pertenecientes a familias con cáncer gástrico difuso hereditario de alta penetrancia (14).

Etapificación

Se utilizan dos sistemas mayores de clasificación para el cáncer gástrico. El más elaborado de ellos, la clasificación japonesa, se basa en el detallado involucro anatómico, particularmente de los relevos linfáticos (15). El otro sistema de etapificación desarrollado en conjunto entre el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), se basa en una base de datos de cáncer gástrico y demuestra que el pronóstico de los pacientes con ganglios positivos depende del número de ganglios involucrados (16). La etapificación moderna se basa en su clasificación tumor/ganglios/metástasis (TNM), más que en el tamaño del tumor. La clasificación AJCC/UICC (ver [Tabla 1](#)) es el sistema utilizado en países occidentales.

El resultado para el paciente depende de la etapa inicial del cáncer al diagnóstico. Sin embargo, al diagnóstico, aproximadamente 50% de los pacientes tienen un tumor que se extiende más allá de los confines locoregionales. Además, alrededor del 50% de los pacientes con cáncer gástrico locoregional no pueden someterse a resección curativa (R0) (17,18). Aunque la patología quirúrgica ofrece una etapificación más precisa, la etapificación clínica ha sido mejorada por avances en técnicas de imagen, incluyendo evaluación laparoscópica de la cavidad peritoneal e hígado, así como la ultrasonografía endoscópica que evalúa el primario y los ganglios regionales (19). Cerca del 70 a 80% de los especímenes resecados tienen metástasis en estos ganglios. Por lo tanto, es común que los pacientes se presenten con enfermedad avanzada. Los factores de mal pronóstico en pacientes con cáncer esofagogástrico locamente avanzado o metastásico incluyen: bajo performance status (ECOG > 0 = 2), metástasis hepáticas o peritoneales y fosfatasa alcalina > 0 = 100 U/L (20).

Cirugía

El tratamiento quirúrgico es la piedra angular para el carcinoma gástrico. Se acepta ampliamente como principio quirúrgico la resección con márgenes adecuados (5 cm). El tipo de resección (gastrectomía subtotal vs. total) y el papel de la linfadenectomía extendida han sido objeto de debate internacional.

Para los cánceres gástricos distales, la gastrectomía subtotal ha demostrado ser equivalente desde el punto de vista oncológico a la total con significativamente menos complicaciones (21). El procedimiento quirúrgico de elección para los cánceres proximales es más controversial, ya que los procedimientos existentes (gastrectomía proximal y total) se asocian con alteraciones nutricionales postoperatorias. Comúnmente, la mayor parte de los expertos recomiendan la gastrectomía total para los tumores proximales (cardias).

Aún más controversial es la extensión de la disección linfática que se requiere. La Sociedad de Investigación Japonesa para el Estudio del Cáncer Gástrico ha establecido guías para el examen patológico y la evaluación de los relevos linfáticos que rodean el estómago (12). Los relevos perigástricos a lo largo de la curvatura menor (relevos 1,3 y 5) y mayor (relevos 2, 4 y 6) del estómago se agrupan como N1. Los de la arteria gástrica izquierda (relevo 7), arteria hepática común (relevo 8), tronco celíaco (relevo 9) y arteria esplénica (relevos 10 y 11) se agrupan como N2. Ganglios más distales, incluyendo los paraaórticos (N3 y N4) son considerados Metástasis a distancia.

Una disección D1 implica la resección de la parte distal del estómago afectado o todo el estómago (resección distal o total), incluyendo los epiplones mayor y menor. En la disección D2 se resecta la bursa epiploica con la hoja frontal del mesocolon transversal y las arterias mencionadas son disecadas completamente. Se requiere esplenectomía para tumores gástricos proximales (para resecar relevos 10 y 11). La falla en resecar los ganglios N1 se considera disección D0. Los aspectos técnicos de la realización de la disección D2 requiere un grado significativo de entrenamiento y experiencia. En un estudio intergrupar explorando el papel de la terapia adyuvante en cáncer gástrico, 54% de los pacientes tenían linfadenectomía D0, mientras que solo 10% tenían la D2 (22).

Los investigadores japoneses han enfatizado el valor de la linfadenectomía extendida (D2 y mayores); sin embargo, investigadores occidentales no han encontrado una ventaja en supervivencia cuando la disección extendida se compara con una D1 (23). El Dutch Gastric Cancer Group Trial recientemente publicó datos de supervivencia a largo plazo comparando disecciones D1 vs.

D2 (24). Un total de 711 pacientes que se sometieron a resección con intento curativo fueron aleatorizados a disección D1 vs D2. Al comparar con la D1, la morbilidad (25% vs 43%, $P < 0.001$) y mortalidad (4% vs 10%, $P = 0.004$) fueron mayores para la disección D2, sin diferencia en la sobrevida global (30% vs 35%, $P = 0.53$). Los autores identificaron la esplenectomía, pancreatometomía y edad mayor a 70 años como los factores que contribuyeron a incrementar morbilidad y mortalidad. En un Análisis de subgrupos, parece darse una tendencia a mejorar la sobrevida en pacientes con N2 sometidos a disección D2. Desafortunadamente, los tumores N2 pueden determinarse solo después de la revisión microscópica del espécimen quirúrgico. Un estudio similar realizado por el Medical Research Council falló en demostrar beneficio en sobrevida de la disección D2 sobre la D1 (25). Además, la disección D2 se asoció con mayor morbi-mortalidad.

A pesar de esos resultados, no se ha perdido el interés en las disecciones linfáticas extendidas (26). Los investigadores han argumentado que si se pudiera reducir la tasa de complicaciones de la cirugía D2, podría ser útil en pacientes seleccionados. Un estudio reciente fase II de disección D2 por el Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) demostró una morbilidad de 20.9% y mortalidad postoperatoria de 3% (27). Esas tasas son comparables con las de disecciones D1 en los estudios holandés y británico. La diferencia con el estudio del IGCSG fue la falta de pancreatometomía de rutina en pacientes con tumores proximales (excepto cuando se evidenciaba invasión directa). Los investigadores japoneses comparando disección D2 vs D2 extendida (incluyendo ganglios paraaórticos) reportaron recientemente una mortalidad postoperatoria de 0.8% en cada brazo (28). Los datos de sobrevida de este estudio no están disponibles.

Con las mejoras en las técnicas endoscópicas (resección endoscópica de mucosa [EMR]) y la cirugía de mínimo acceso (resección en cuæa laparoscópica), hay interés en aplicar esas modalidades al cáncer gástrico temprano (T1, mucosa y submucosa). Los tumores T1 con ganglios negativos se asocian con sobrevida a 5 años mayor al 90% (29). Por esto, hay interés en realizar resecciones más limitadas para estos tumores. La selección adecuada del paciente es básica cuando se utilizan

resecciones en cuæa o endoscópicas. La probabilidad de metástasis ganglionares en cáncer gástrico temprano está influenciada por factores propios del tumor y se incrementa con el tamaño del mismo, invasión submucosa, tumores poco diferenciados e invasión linfovascular (30). Las indicaciones para EMR incluyen histología bien a moderadamente diferenciada, tamaño menor a 30 mm, ausencia de ulceración y no evidencia de hallazgos invasivos (31). Independientemente de la técnica utilizada para resecar estos tumores, se requieren márgenes negativos. El ultrasonido endoscópico puede ser útil en evaluar la profundidad de invasión y puede ayudar en la selección apropiada del paciente (32, 33). La mayor experiencia con EMR para cáncer gástrico temprano se ha adquirido en países con alta incidencia y programas activos de escrutinio (34). La aplicabilidad de esas técnicas en los Estados Unidos es limitada por la baja incidencia de cáncer gástrico temprano. Además, el seguimiento a largo plazo y los datos de sobrevida aún no se conocen, por lo que las técnicas endoscópicas no se recomiendan fuera de ensayos clínicos y deben limitarse a centros médicos con amplia experiencia.

Radioterapia y quimiorradiación

Cáncer localmente irresecable

La radiación externa a dosis moderadas (45-50.4 Gy) como modalidad única tiene valor mínimo en paliar el cáncer gástrico localmente irresecable y no mejora la sobrevida (35). Sin embargo, cuando se utiliza concomitantemente con 5-FU si mejora la sobrevida. Moertel y cols. (36) evaluaron 5-FU mas radioterapia 35 a 40 Gy comparado con radioterapia sola en estos tumores. Observaron una ventaja en sobrevida a 6 meses en el grupo que recibió la terapia de combinación. En otro estudio del Gastrointestinal Tumor Study Group, 90 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado se aleatorizaron a recibir quimioterapia de combinación (5-FU + metil-CCNU [lomustina]) o radioterapia (RT) fraccionada con un bolo IV concomitante de 5-FU en los primeros 3 días de 2 sesiones de 25 Gy, separados por un descanso de 2 semanas y seguido de dosis de mantenimiento de 5-FU + metil-CCNU(37). En las primeras 26 semanas la mortalidad

fue mayor en el grupo de terapia combinada. A los 3 años, sin embargo, la curva de supervivencia alcanzó una meseta en el brazo de terapia combinada, pero la mortalidad continuó en el brazo de quimioterapia sola, sugiriendo que una pequeña fracción de pacientes puede ser curada con terapia combinada. Este abordaje requiere mayor desarrollo a la luz de los nuevos radiosensibilizadores disponibles. Nuevos agentes como los taxanos, epirrubina e irinotecán están siendo utilizados en combinación con RT (38,39). Los resultados están pendientes.

Quimioterapia pre o postoperatoria

Estudios recientes sugieren que la quimioterapia de inducción preoperatoria seguida de quimioradioterapia logra una respuesta patológica sustancial que resulta en tiempo de supervivencia prolongado (40). Sin embargo, el valor de estos abordajes requiere ser determinado en estudios comparativos.

Estudios no aleatorizados de Baeza y cols. (41) han reportado resultados alentadores para pacientes con resecciones R0 que reciben tratamiento adyuvante. Los reportes limitados de estudios aleatorizados de RT postoperatoria con o sin quimioterapia después de resección completa con márgenes negativos no demuestran ventaja clara en supervivencia (42, 43).

El estudio principal es el Intergroup trial INT-0116 (22). Los criterios de inclusión son pacientes con adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica T3 y/o N+. Después de resección con márgenes negativos, 603 pacientes se aleatorizaron a observación o terapia combinada postoperatoria, que consistieron en 5 ciclos mensuales de bolos de quimioterapia con 45 Gy concomitantes con los ciclos 2 y 3. Hubo reducción significativa en la recaída local como primer sitio de recurrencia (19% vs 29%) así como un incremento en la supervivencia media (36 vs 27 meses), supervivencia libre de enfermedad a 3 años (48% vs 31%) y supervivencia global (50% vs 41%, $P = 0.005$) con el manejo combinado. Smalley y cols. (44) revisaron la anatomía gástrica y los patrones de recaída después de cirugía, y ellos ofrecen recomendaciones detalladas de planeación de RT. Un estudio aleatorizado por Zhang y cols. de Beijing reveló una mejoría significativa en la supervivencia con RT preoperatoria (30% vs 20%, $P = 0.0094$) (45). Esos datos sugieren que la RT preoperatoria mejora el control local y la supervivencia. Sin

embargo, se requieren estudios aleatorizados para confirmar estos resultados en pacientes occidentales.

El estudio fundador que exploró el papel de la terapia combinada en cáncer gástrico fue reportado por Moertel y cols. (36) en 1969 (40 Gy vs 40 Gy + 5-FU). Ese estudio reveló una mejoría significativa en la supervivencia. Los restantes estudios aleatorizados incluyeron pacientes con cáncer irresecable o residual. Ninguno a demostrado ventaja en supervivencia. El uso de RT intraoperatoria permanece en investigación.

Quimioterapia

El carcinoma gástrico avanzado es incurable, pero la quimioterapia puede tener un efecto paliativo en pacientes sintomáticos. En cuatro estudios, la quimioterapia de combinación resultó en mejor calidad de vida y supervivencia global cuando se comparó con terapia paliativa en pacientes con cáncer gástrico avanzado (46-49). Sin embargo, los cuatro estudios solo incluyeron pequeños números de pacientes. Solo unos cuantos agentes como monodroga han demostrado actividad contra cáncer gástrico avanzado, e incluyen 5-FU, mitomicina, etopósido (50) y cisplatino (51).

A principios de los 80s, el esquema FAM (5-FU, doxorubicina y mitomicina) se consideró el estándar de oro para pacientes con cáncer gástrico avanzado (52). En un estudio pivote realizado por el North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) (53), se comparó FAM con 5-FU como monodroga y 5-FU + doxorubicina. No se detectó diferencia significativa en la supervivencia en ninguno de los tres brazos. Sin embargo, la tasa de respuesta fue mayor con quimioterapia de combinación que con 5-FU solo. Por lo tanto, la quimioterapia de combinación es preferible a la monoterapia como paliación.

Varios estudios aleatorizados comparando FAM vs FAMTX (5-FU, adriamicina y metotrexato [con leucovorin como rescate]) (54), FAMTX vs ECF (epirrubina, cisplatino y 5-FU) (55), y FAMTX vs ELF (etopósido, leucovorin y 5-FU) vs 5-FU + cisplatino (56) han sido reportados en los últimos años. Ninguna terapia estándar ha surgido de esos estudios. Fuera de ensayos clínicos, la quimioterapia recomendada para cáncer gástrico avanzado es la de combinación con base en cisplatino o 5-FU.

Varias drogas y sus combinaciones han demostrado actividad contra carcinoma gástrico. Estos incluyen paclitaxel (57-59), docetaxel (60-62), irinotecán (63), UFT (una combinación de uracilo y tegafur) (64), etopósido oral (65) y S-1 (66-70). En adición, los regímenes de terapia de combinación también han sido evaluados (71-81). Un número de agentes orales han resultado prometedores en el tratamiento del cáncer gástrico (73, 74). Agentes que no han sido extensamente estudiados incluyen capecitabine, oxaliplatino y rubitecán. Además, un número de nuevas categorías de agentes son de interés. Esos incluyen vacunas, agentes anti-receptor y Anti-angiogénicos. Un número de combinaciones de quimioterapia están actualmente en ensayos fase III (82) y anticipamos que puede surgir pronto una amplia gama de manejos estándar para pacientes con tumores avanzados.

Abordaje

En pacientes con cáncer gástrico los síntomas de presentación incluyen anemia, saciedad temprana, pérdida ponderal y/o sangrado. Los pacientes de reciente diagnóstico deben tener una historia clínica completa, exploración física, Rx de tórax y endoscopia completa del tracto GI superior. Una cuenta hemática completa, plaquetas, análisis químico amplio (SMA-12), pruebas de coagulación y tomografía axial computada (TAC) de abdomen deben realizarse. En mujeres, TAC o ultrasonido de pelvis son recomendables.

El abordaje permite la clasificación de los pacientes en dos grupos: (1) pacientes con carcinoma aparentemente locoregional (etapas I a III o M0), y (2) aquellos con carcinoma metastásico evidente (etapa IV o M1). Los pacientes con aparente cáncer locoregional pueden ser subclasificados en: (1) los que están en buenas condiciones médicas (p.ej. capaces de tolerar una cirugía mayor abdominal) con cáncer potencialmente resecable, (2) los que están en buenas condiciones médicas pero cáncer irresecable, y (3) los que están en malas condiciones médicas.

Evaluación adicional

Para el grupo de pacientes en buen estado clínico con aparente carcinoma locoregional, las guías conducen a la laparoscopia

antes de la cirugía definitiva o quimioterapia combinada y radiación (ver [GAST-1](#)). El uso de este procedimiento de etapificación difiere entre las instituciones de NCCN, con varios centros prefiriendo la etapificación laparoscópica de la cavidad peritoneal para pacientes clínicamente bien sin importar si es resecable o no (categoría 2B). Para pacientes clínicamente mal con aparente carcinoma locoregional, la recomendación es considerar etapificación laparoscópica de cavidad peritoneal si la terapia combinada es una opción. Si se planea resección paliativa la laparoscopia no se considera necesaria.

Etapificación postlaparoscópica

Si se realiza exploración laparoscópica, hay dos posibilidades para pacientes en buenas y malas condiciones clínicas con aparente carcinoma locoregional. Los pacientes pueden permanecer en la categoría de aparente carcinoma locoregional o determinarse carcinoma metastásico (M1).

Terapia primaria

La cirugía es recomendada para pacientes en buen estado clínico con carcinoma potencialmente resecable (etapas I a III). Los que están en buenas condiciones pero tienen carcinoma M1 después de laparoscopia pueden ser llevados a terapia de salvamento (ver [GAST-4](#)). La meta de la cirugía es realizar una resección curativa (R0) con márgenes negativos, y 5 cm o más proximal y distal son deseables. Una linfadenectomía D0 es considerada inaceptable. Se recomienda que al menos 15 ganglios sean resecados y examinados. Para carcinomas localizados en el estómago distal (cuerpo y antro), se prefiere una gastrectomía subtotal. Para carcinomas localizados proximalmente (en el cardias), se recomienda la gastrectomía total; sin embargo, la gastrectomía proximal puede ser apropiada. Debe evitarse la esplenectomía si es posible. La colocación de una sonda de yeyunostomía debe ser considerada.

Los carcinomas deben considerarse irresecables si hay evidencia de involucro peritoneal, metástasis a distancia o invasión o involucro de vasos mayores. Para pacientes en buenas condiciones clínicas que tienen tumores irresecables, el manejo

recomendado (categoría 1) es RT combinada (45 a 50.4 Gy) con radiosensibilización concomitante basada en 5-FU (36, 37). Los pacientes en malas condiciones clínicas con carcinoma locoregional pueden llevarse a una de las siguientes opciones: (1) RT (45 a 50.4 Gy) con radiosensibilización concomitante basada en 5-FU (categoría 1) (36, 37); o (2) quimioterapia de salvamento (basada en 5-FU, cisplatino, oxaliplatino, taxanos o irinotecán). Los pacientes en malas condiciones clínicas con carcinoma M1 después de laparoscopia deben pasar a terapia de salvamento.

Terapia adyuvante

Como se comentó previamente, se recomienda que los pacientes con márgenes negativos (resección R0) y sin evidencia de carcinoma metastásico después de gastrectomía sean considerados para quimiorradiación adyuvante basados en los resultados del ensayo del Intergroup (INT-0116). Sin embargo, un paciente cuya etapa patológica es T1, N0, M0 puede ser observado y no recibir adyuvancia. Todos los pacientes con resección R0 con T2, N0 y hallazgos de alto riesgo (p.ej. cáncer de alto grado o poco diferenciado, invasión linfovascular o neural, o menores de 50 años) deben recibir quimiorradioterapia adyuvante (RT/basada en 5-FU); aquellos pacientes sin datos de alto riesgo pueden ser observados. El panel recomienda (categoría 1) que todos los pacientes con resección R0 y T3, T4 o cualquier T con N+ deben recibir quimiorradioterapia adyuvante (p.ej. RT [45 Gy] con 5-FU/leucovorin concomitante) (ver [GAST-3](#)) (22, 36). Debe notarse también que 20% de los pacientes en el estudio Intergroup-0116 tienen cánceres que involucran la unión gastroesofágica; por lo tanto, la quimiorradioterapia adyuvante debe también ser recomendada para pacientes con cánceres similares (de nuevo, pacientes con T1, N0, M0 pueden ser observados así como los T2, N0 sin hallazgos de alto riesgo).

Pacientes con resecciones R1 deben recibir radioterapia (45 a 50.4 Gy) con radiosensibilización concomitante basada en 5-FU (se prefiere) mas 5-FU con o sin leucovorin. En ausencia de M1, los pacientes con resecciones R2 pueden recibir (1) RT (45 a 50.4 Gy) con radiosensibilización concomitante basada en 5-FU; (2) quimioterapia basada en 5-FU, cisplatino, oxaliplatino, taxanos o irinotecán; o (3) terapia paliativa si el performance status es malo.

Pacientes en malas condiciones clínicas deben reetapificarse después de terminar quimiorradioterapia. Si se encuentra respuesta completa del carcinoma, deben ser observados o llevarse a cirugía si se considera apropiado. Si hay evidencia de tumor residual o M1, deben llevarse a terapia de salvamento (ver [GAST-4](#)).

Seguimiento y vigilancia

Todos los pacientes deben ser vigilados sistemáticamente. Este seguimiento debe incluir una historia clínica completa y exploración física cada 4 a 6 meses por 3 años, y a partir de aquí anualmente. Biometría hemática completa, plaquetas, SMA-12 y otros estudios (como endoscopia y de imagen) deben considerarse de acuerdo a juicio clínico. Los niveles de vitamina B12 deben ser monitorizados en pacientes con gastrectomía proximal o total.

Terapia de salvamento

La terapia de salvamento consiste en manejo paliativo, quimioterapia o inclusión en ensayos clínicos dependiendo del performance score en las escalas de Karnofsky o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (ver [GAST-4](#)). Los constituyentes del mejor manejo paliativo dependen de los síntomas del paciente. En el caso de obstrucción luminal se puede ofrecer colocación de stent, cirugía laser, terapia fotodinámica, radioterapia o una combinación de esos métodos si es necesario. para pacientes que requieren apoyo nutricional, la colocación de una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) puede ser de utilidad. El control del dolor se puede lograr con el uso de radioterapia y analgésicos. De igual manera, la cirugía, terapia endoscópica o radioterapia pueden estar indicadas en pacientes con sangrado activo.

Si es posible, los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos. Fuera de ensayo clínico, los pacientes pueden ser tratados con quimioterapia de combinación basada en cisplatino, oxaliplatino, 5-FU, taxanos o irinotecán. La decisión de ofrecer manejo paliativo solo o con quimioterapia debe basarse en el performance status del paciente. Se les debe ofrecer solo manejo

paliativo si tienen un Karnofsky menor o igual a 60, o un ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) mayor o igual a 3. Los pacientes con mejor performance status pueden recibir manejo paliativo solo, quimioterapia o ensayo clínico.

Resumen

El cáncer gástrico está proliferando en varios países alrededor del mundo. Su incidencia en el hemisferio occidental se ha reducido por más de 40 años; sin embargo, la localización del cáncer gástrico ha cambiado en sentido proximal en los últimos 15 años. La razón de este cambio no es clara. La histología difusa es más común ahora que el tipo intestinal. Se han tenido avances en los procedimientos de etapificación, tales como la laparoscopia y la ultrasonografía endoscópica, así como en posibles técnicas de imagen funcional. La clasificación TNM actual requiere la revisión de al menos 15 ganglios linfáticos; una disección D0 es inaceptable. Pacientes con carcinoma gástrico locoregional deben ser referidos a centros de alta especialidad. La quimioterapia de combinación y radioterapia son considerados el nuevo estándar en el plano adyuvante para un grupo selecto de pacientes en los Estados Unidos.

Las guías de Cáncer Gástrico de NCCN proveen un abordaje sistemático uniforme al cáncer en los Estados Unidos. Esperamos los resultados de investigaciones de nuevos agentes Quimioterápicos, incluyendo agentes anti-receptor, vacunas, terapia génica y agentes anti-angiogénicos. El panel anticipa muchos avances en el tratamiento del carcinoma gástrico en el futuro.

Referencias

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991;265:1287-1289.
3. Levi F, La Vecchia C. Adenocarcinoma of the esophagus in Switzerland (letter). JAMA 1991;265:2960.
4. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer 1991;62:440-443.
5. Reed PI. Changing pattern of esophageal cancer. Lancet 1991;338:178.
6. Powell J, McConkey CC, Gillison EW, et al. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. Int J Cancer 2002;102:422-427.
7. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. Semin Oncol 2004;31:450-464.
8. Kubo A, Corley DA. Marked regional variation in adenocarcinomas of the esophagus and the gastric cardia in the United States. Cancer 2002;95:2096-2102.
9. Nomura A. Stomach cancer. In: Cancer Epidemiology and Prevention, 2nd ed. Shottenfeld D, Fraumeni JF, eds. New York: NY. Oxford University Press. 1996;707-724.
10. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. Int J Epidemiol 2001;30:1415-1425.
11. Parkin MD, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ 1992;45-173.
12. Kajitani T, Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer. The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology. Jpn J Surg 1981;11:127-145.
13. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. Gut 2004;53:775-778.
14. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. N Engl J Med 2001;344:1904-1909.
15. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology. 12th ed. Tokyo: Kanahara Shuppan, 1993.
16. Roder JD, Bottcher K, Busch R, et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group Cancer 1998;82:621-631.
17. Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: A University of Southern California pilot program. J Clin Oncol 1992;10:1933-1942.
18. Ajani JA, Mayer R, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993; 85:1839-1844.
19. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer, Semin Oncol 2004;31:530-541.
20. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Multivariable prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer-pooled analysis from Three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. J Clin Oncol 2004;22:2395-2403.
21. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg 1999;230:170-178.

22. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
23. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymphnode dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.
24. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymphnode dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial *J Clin Oncol* 2004;22:2069-2077.
25. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative. Group Br J Cancer 1999;79:1522-1530.
26. Mansfield PF. Lymphadenectomy for gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2759-2761.
27. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1727-1732.
28. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22:2767-2773.
29. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, et al. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 2003;237:828-835.
30. Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, et al. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2004;85:181-185.
31. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-229.
32. Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2000;35:326-331.
33. Yanai H, Noguchi T, Mizumachi S, et al. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut* 1999;44:361-365.
34. Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Kampschoer GH, et al. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German, and Dutch gastric cancer patients. *World J Surg* 1993;17:410-414.
35. Wieland C, Hymmen U. Megavoltage therapy for malignant gastric tumors. *Strahlenther Onkol* 1970;140: 20-26.
36. Moertel C, Childs D, Reitemeier R, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy for locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-867.
37. The Gastrointestinal Study Group: The concept of locally advanced gastric cancer: Effect of treatment on outcome. *Cancer* 1990;66:2324-2330.
38. Anne PR, Axelrod R, Rosato E, et al. A phase II trial of preoperative paclitaxel, carboplatin, 5-FU and radiation in patients with resectable esophageal or gastric cancer (Ca) (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). *J Clin Oncol* 2004;22:4031.

39. Fuchs C, Fitzgerald T, Mamon H, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI5-FU and radiotherapy (RT): a multicenter study. Proc ASCO 2003;22:257.
40. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:2774-2780.
41. Baeza MR, Giannini O, Rivera R, et al. Adjuvant radiochemotherapy in the treatment of completely resected, locally advanced gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:645-650.
42. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-Fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. Clin Oncol 1984;2:1249-1254.
43. Dent DM, Wemer ID, Novis B, et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. Cancer 1979;44:385-392.
44. Smalley SR, Gunderson L, Tepper JE, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report - rationale and treatment implementation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:283-293.
45. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia (AGC) - report on 370 Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:929-934.
46. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer 1995;71:587-591.
47. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer 1993;72:37-41.
48. Glimelius B, Hoffmann K, Haglund U, et al. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 1994;5:189-190.
49. Scheithauer W, Komek G, Zeh B, et al. Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer: A randomized trial (abstract). Proceedings of the Second International Conference on Biology, Prevention, and Treatment of GI Malignancy, Koln, Germany, 1995;68.
50. Kelsen DP, Magill G, Cheng E, et al. Phase II trial of etoposide (VP-16) in the treatment of upper gastrointestinal malignancies (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1982;1:96.
51. Lacave AJ, Izarzugaza I, Anton, Aparicio LM, et al. Phase II clinical trial of cis-dichlorodiammineplatinum in gastric cancer. Am J Clin Oncol 1983;6:35-38.
52. Macdonald JS, Philip SS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin and mitomycin (FAM) combination Chemotherapy for advanced gastric cancer. Ann Intern Med 1980;93:533-536.
53. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: Fluorouracil versus fluorouracil and doxorubicin versus fluorouracil doxorubicin and mitomycin. JAMA 1985;253:2061-2067.

54. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. FAMTX (5-FU, Adriamycin and methotrexate): A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer of the Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9:827-831.
55. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-267.
56. Wilke H, Wils J, Rougier P, et al. Preliminary analysis of a randomized phase III trial of FAMTX versus ELF versus cisplatin/5-FU in advanced gastric cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:206.
57. Einzig AI, Lipsitz S, Wiernik PH, et al. Phase II trial of Taxol in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results. *Invest New Drugs* 1995;13:223-227.
58. Ohtsu A, Boku N, Tamura F, et al. An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;21:416-419.
59. Ajani JA, Fairweather J, Dumas P, et al. Phase II study of Taxol in patients with gastric carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1998;4:269-274.
60. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, et al. Docetaxel in advanced gastric cancer Results of a phase II clinical trial: EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer* 1994;70:380-383.
61. Einzig AI, Newberg D, Remick SC, et al. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol* 1996;13:87-93.
62. Taguchi T, Sakata Y, Kanamaru R, et al. Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: A Japanese Cooperative Study Group trial (group A). *Gan to Kagaku Ryoho* 1998;25:1915-1924.
63. Kambe M, Wakui, Nakao I, et al. Late phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancers (abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:198.
64. Takiuchi T, Ajani JA. Uracil-tegafur in gastric carcinoma: A comprehensive review. *J Clin Oncol* 1998;16:2877-2885.
65. Ajani JA, Mansfield PM, Dumas P. Oral etoposide for patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995;5:112-114.
66. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 2000;58:191-197.
67. Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma S-1 Cooperative Colorectal. Carcinoma Study Group. *Br J Cancer* 2000; 83:141-145.
68. Maehara Y. S-1 in gastric cancer: a comprehensive review. *Gastric Cancer* 2003;6:2-8.

69. Takahashi I, Kakeji Y, Emi Y, et al. S-1 in the treatment of advanced and recurrent gastric cancer: recurrent state and future prospects. *Gastric Cancer* 2003;6:28-33.
70. Kobayashi O, Murakami H, Yoshida T, et al. Trend for better survival after the introduction of oral fluoropyrimidine, S-1, in patients with recurrent gastric cancer (RGC) (abstract). Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). *J Clin Oncol* 2004;22:4174.
71. Boku, N, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:319-323.
72. Shirao K, Shimada Y, Kondo H, et al. Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:921:927.
73. DeMario MD, Ratain MJ. Oral chemotherapy: Rationale and future directions. *J Clin Oncol* 1998;16:2557-2567.
74. Humerickhouse RA, Schilsky RL. Thymidylate synthase inhibitors in clinical development. *Cancer Ther* 1998;1:100-113.
75. Kim YH, Shin SW, Kim BS, et al. Paclitaxel, 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:295-301.
76. Roth AD, Maibach R, Martinelli G, et al. Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): An effective drug Combination in gastric carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), and the European Institute of Oncology (EIO). *Ann Oncol* 2000;11:301-306.
77. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU), with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004.
78. Al-Batran S-E, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:658-663.
79. Tsuji A, Morita S, Shima Y, et al. Phase II study of CDDP + S-1 combination chemotherapy for advanced and recurrent gastric cancer (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). *J Clin Oncol* 2004;22:4148.
80. Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:4543-4548.
81. Moehler M, Haas U, Siebler J, et al. Weekly treatment with irinotecan, folinic acid and infusional 5-fluorouracil (ILF) in patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2003;14:645-650.
82. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: A Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328.
83. Shah MA, Schwartz GK Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer *Semin Oncol* 2004;31:574-587.

Lecturas recomendadas

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.

Gunderson LL, Burch PA, Donohue JH, The role of irradiation as a component of combined modality treatment for gastric carcinoma. J Infusional Chemo 1995;5:117-124.

Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach. Areas of failure in a reoperation series: Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:1-11.

Hallisey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: Five-year follow up. Lancet 1994;343:1309-1312.

Horn RC. Carcinoma of the stomach: Autopsy findings in untreated cases. Gastroenterology 1955;29:515-525.

Landry J, Tepper J, Wood W, et al. Analysis of survival and local control following surgery for gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:1357-1362.

McNeer G, Vanderberg H, Donn FY, et al. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for the cure of cancer of the stomach. Ann Surg 1957;134:2-7.

Papachristou DN, Fortner JG. Local recurrence of gastric adenocarcinoma after gastrectomy. J Surg Oncol 1981;18:47-53.

Wisbeck WM, Becher EM, Russell AH. Adenocarcinoma of the stomach: Autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. Radiother Oncol 1986;7:13-18.

Tumores Hepatobiliares

Versión 1.2005

Miembros del Panel de Tumores Hepatobiliares del NCCN

*** Al B. Benson, III, MD/Chair**
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Edgar Ben-Josef, MD
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Tanios Bekaii-Saab, MD
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard
J. Solove Research Institute at The Ohio
State University

Leslie Blumgart, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Bryan M. Clary, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Steven A. Curley, MD
The University of Texas M. D. Anderson
* Cancer Center

Rene Davila, MD
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Cancer Institute

William D. Ensminger, MD, PhD
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

John F. Gibbs, MD
Roswell Park Cancer Institute

Craig Earle, MD
Dana-Farber/Partners CancerCare

Richard C. Karl, MD
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute at the University of South Florida

Alan N. Langnas, DO
* UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Sean J. Mulvihill, MD
Huntsman Cancer Institute at the
University of Utah

Al A. Nemcek, Jr., MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

James A. Posey, MD
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

*** Elin R. Sigurdson, MD, PhD**
Fox Chase Cancer Center

Mika Sinanan, MD, PhD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Jean-Nicolas Vauthey, MD
The University of Texas M. D. Anderson
Cancer Center

Alan P. Venook, MD
UCSF Comprehensive Cancer Center

Lawrence D. Wagman, MD
City of Hope Cancer Center

*Miembro del comité de redacción

Contenido

[Miembros del Panel de Tumores Hepatobiliares del NCCN](#)

Carcinoma Hepatocelular:

[Presentación Clínica y Estudios \(HCC-1\)](#)

- [Potencialmente resecable, operable \(HCC-2\)](#)
- [Irresecable o el paciente rechaza la cirugía \(HCC-3\)](#)
- [Tumor local inoperable \(HCC-4\)](#)
- [Tumor metastásico \(HCC-4\)](#)

[Puntaje de CHILD-PUGH \(HCC-A\)](#)

Cáncer de Vesícula Biliar:

- [Hallazgo incidental en la cirugía \(GALL-1\)](#)
- [Hallazgo incidental en revisión patológica \(GALL-1\)](#)
- [Masa en imagen \(GALL-2\)](#)
- [Ictericia \(GALL-2\)](#)
- [Tumor metastásico \(GALL-2\)](#)

[Colangiocarcinoma Intrahepático \(INTRA-1\)](#)

[Colangiocarcinoma Extrahepático \(EXTRA-1\)](#)

[Índice de Guías](#)

[Imprimir la Guía de Tumores Hepatobiliares](#)

[Para ayuda en la utilización de estos documentos, dé un click aquí](#)

[Estadificación](#)

[Manuscrito](#)

[Referencias](#)

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

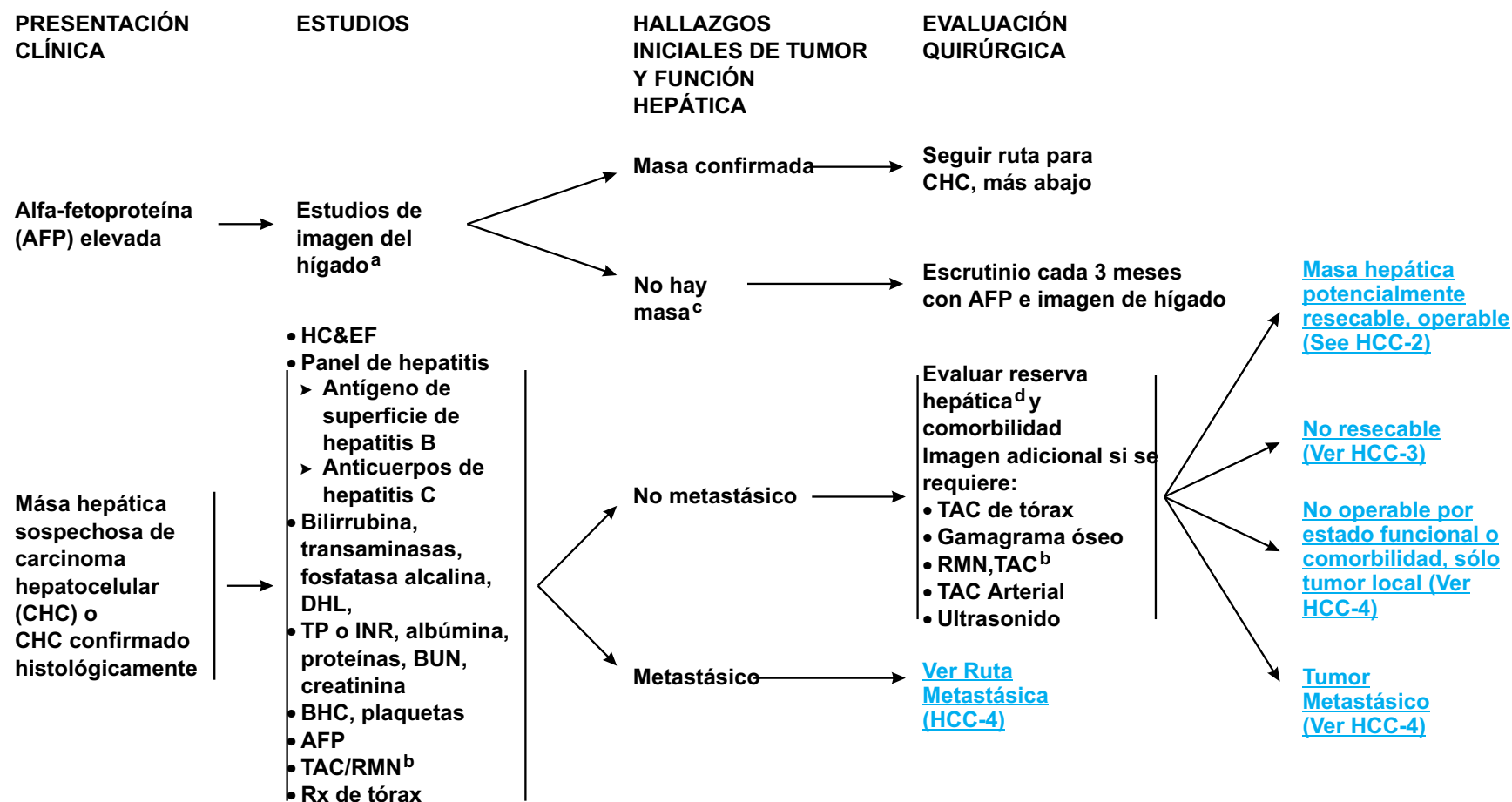
Para encontrar estudios clínicos por internet en instituciones miembros del NCCN, [dé click aquí:](#)
nccn.org/clinical_trials/physician.html

Categorías de Consenso del NCCN: Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Ver [Categorías de Consenso del NCCN](#)

Estas guías son el producto del consenso de los autores respecto a sus opiniones sobre abordajes actualmente aceptados de tratamiento. Cualquier médico que busque aplicar o consultar estas guías debe utilizar criterio clínico independiente de acuerdo con el contexto de las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o tratamiento de cualquier paciente. El National Comprehensive Cancer Network no representa a nadie ni ofrece ninguna garantía de ningún tipo respecto al uso o aplicación de su contenido y no asume ninguna responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías son propiedad del National Comprehensive Cancer Network. Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO). Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN. ©2005.

Versión 1.2005, 02/01/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. **Derechos reservados.** Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN



^aSi el ultrasonido es negativo, se debe hacer TAC/RMN.

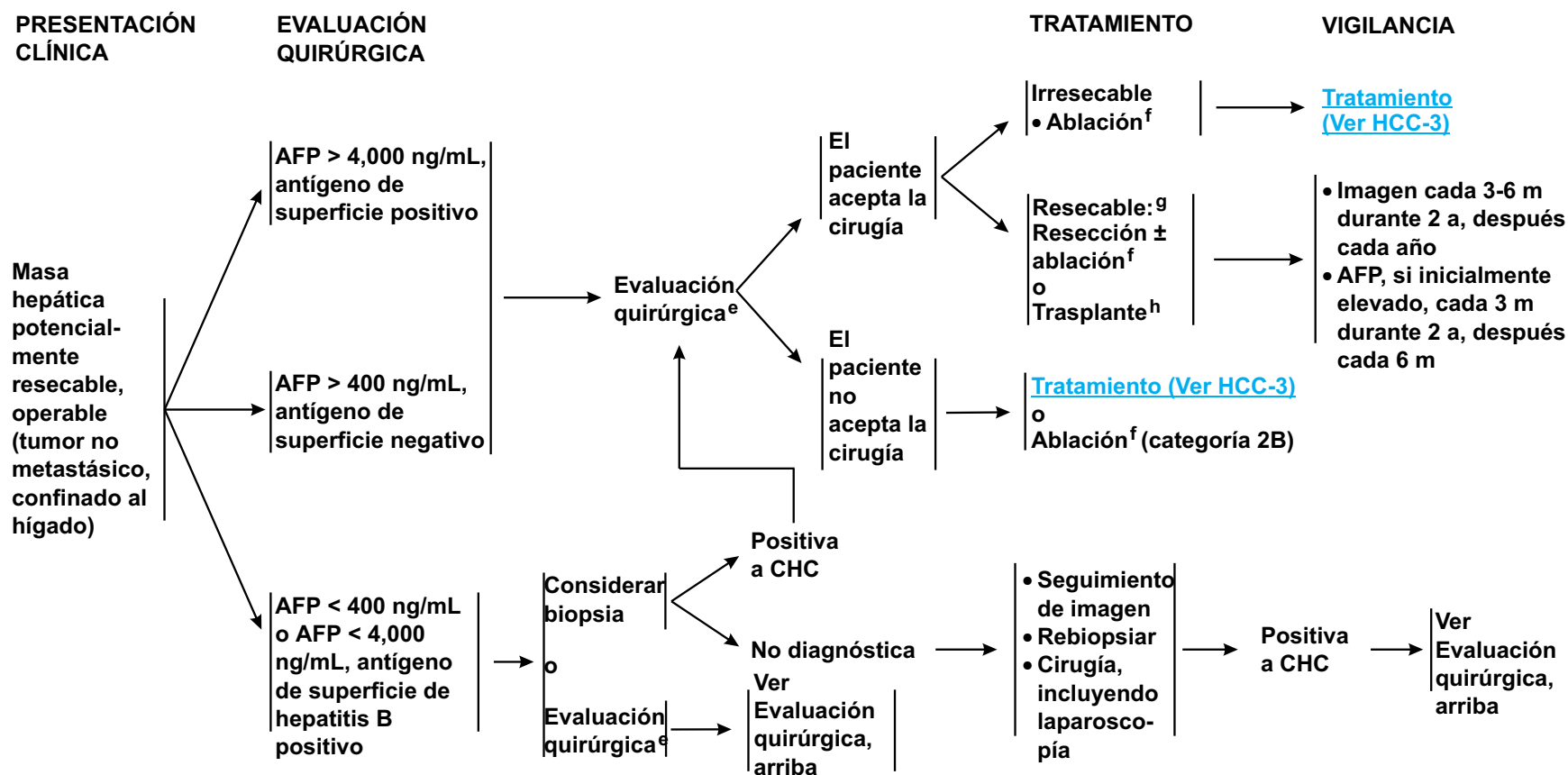
^bRNM/TAC para definir extensión y número de lesiones primarias, anatomía vascular, compromiso tumoral, y enfermedad extrahepática; TAC helicoidal o RMN para incluir reforzamiento arterial en fase temprana.

^cDescartar tumor de células germinales si está clínicamente indicado.

^d[Ver Puntaje de Child-Pugh \(HCC-A\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^eDiscutir el tratamiento quirúrgico con el paciente y determinar si el paciente es candidato a cirugía.

^fOpciones de ablación: alcohol, crioterapia, radiofrecuencia, microondas.

^gConsiderar tratamiento con interferón u otro antiviral para pacientes bien seleccionados con hepatitis C de bajo riesgo con tumores completamente resecados y buen estado funcional.

^hCriterios para trasplante cadavérico (criterios de UNOS):

- El paciente no es candidato para resección hepática
- El paciente tiene un tumor de ≤ 5 cm de diámetro o 2-3 tumores cada uno ≤ 3 cm
- No hay compromiso macrovascular
- No hay diseminación tumoral extrahepática a ganglios linfáticos circundantes, pulmones, órganos abdominales, o hueso

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

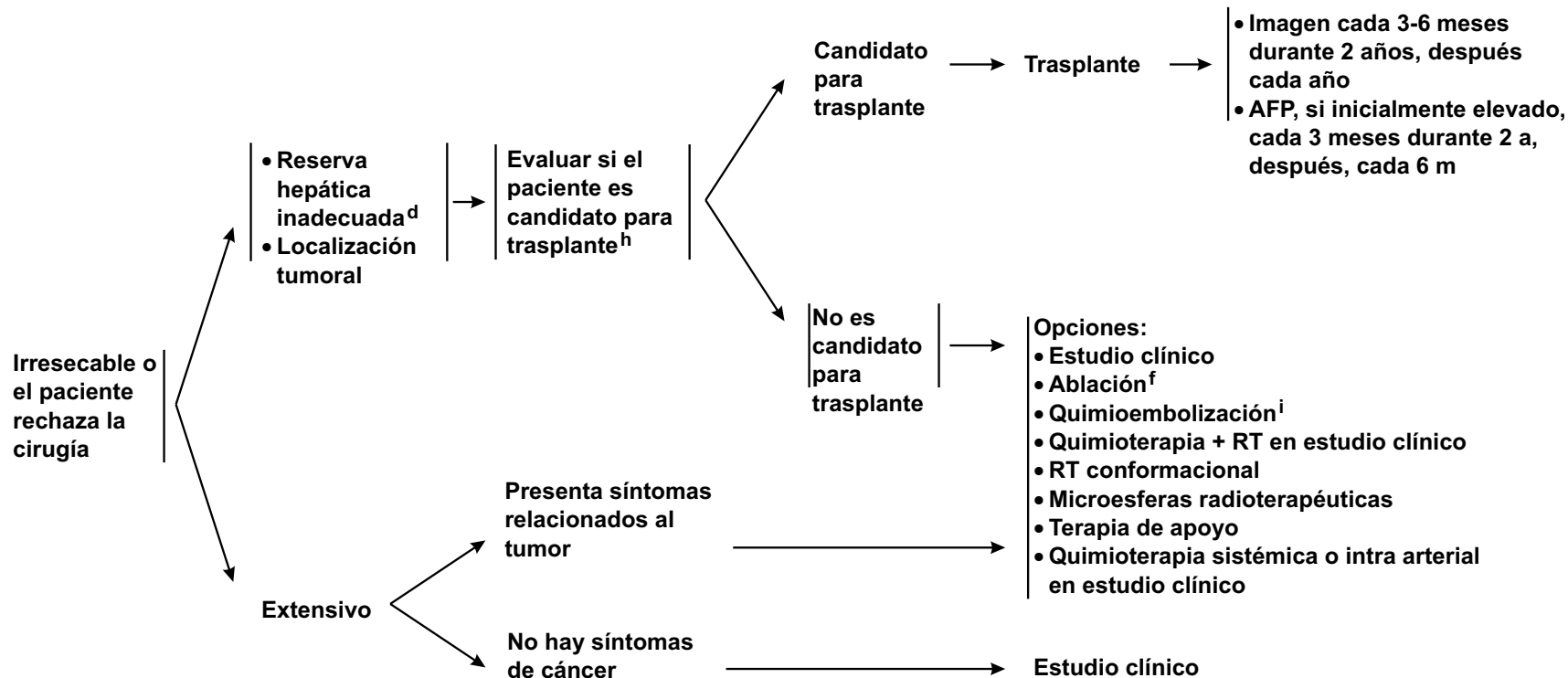
Para recidivas, ver
[Estudio \(HCC-1\)](#) inicial

[Regresar a Contenido Hepatobiliar](#)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO

VIGILANCIA



^d Ver Puntaje Child-Pugh (HCC-A).

^f Opciones de ablación: alcohol, crioterapia, radiofrecuencia, microondas.

^h Criterios para trasplante cadavérico (criterios de UNOS):

- El paciente no es candidato para resección hepática
- El paciente tiene un tumor de ≤ 5 cm de diámetro o 2-3 tumores cada uno ≤ 3 cm
- No hay compromiso macrovascular
- No hay diseminación tumoral extrahepática a ganglios linfáticos circundantes, pulmones, órganos abdominales, o hueso

ⁱ Está contraindicado en casos de trombosis portal o Child C.

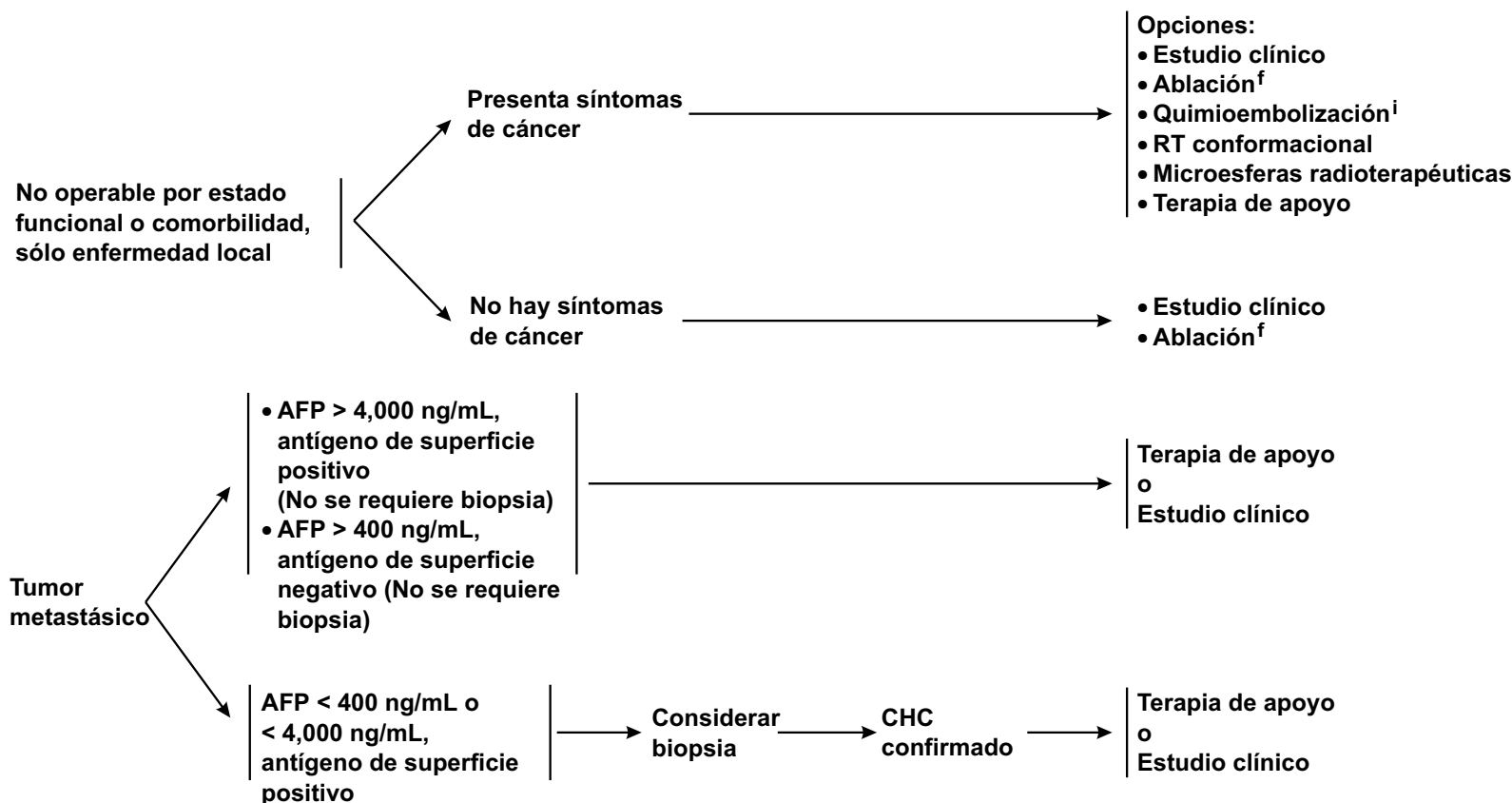
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido Hepatobiliar](#)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO



^fOpciones de ablación: alcohol, crioterapia, radiofrecuencia, microondas.

ⁱEstá contraindicado en casos de trombosis portal o Child C.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido Hepatobiliar](#)

PUNTAJE DE CHILD-PUGH

Parámetros químicos y bioquímicos	Puntaje (puntos) para anormalidad en aumento		
	1	2	3
Encefalopatía (grado)*	No hay	1-2	3-4
Ascitis	No hay	Leve	Moderada
Albúmina (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Tiempo de protrombina prolongado (seg)	1-4	4-6	> 6
Bilirrubina (mg/dL)	1-2	2-3	> 3
• Para cirrosis biliar primaria	1-4	4-10	> 10

Clase A = 5–6 puntos; Clase B = 7–9 puntos; Clase C = 10–15 puntos.

Clase A: Riesgo quirúrgico bajo
Clase B: Riesgo quirúrgico moderado
Clase C: Riesgo quirúrgico alto

*Trey C, Burns DG, Saunders SJ. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. New England Journal of Medicine, 274(9):473-481. March 3, 1966.
 Fuente: Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, et al: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J of Surg, 60(8):646-649, 1973. ©British Journal of Surgery Society Ltd. Adaptado con permiso. Permiso obtenido de y John Wiley & Sons Ltd en nombre del BJSS Ltd.

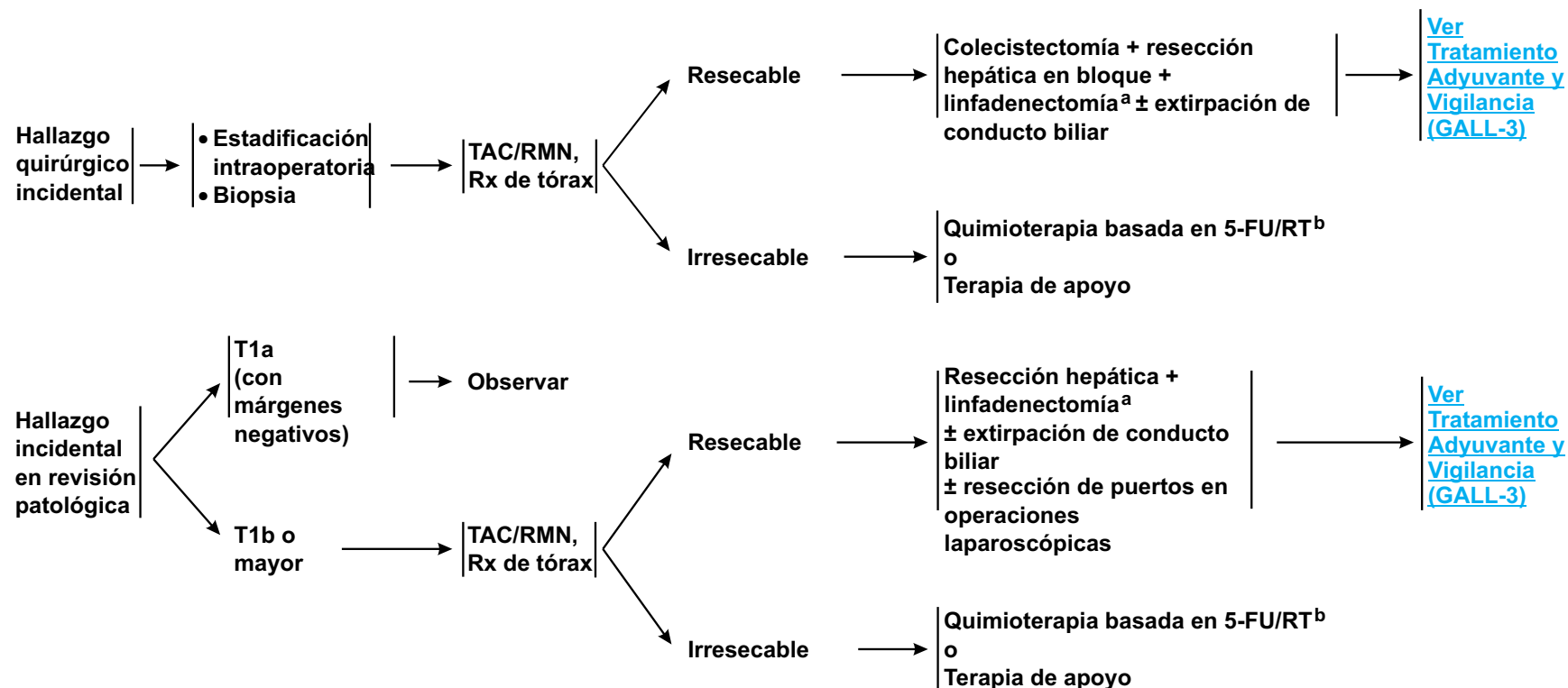
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido Hepatobiliar](#)

PRESENTACIÓN

ESTUDIOS

TRATAMIENTO PRIMARIO



[Otras Presentaciones
Clínicas \(Ver GALL-2\)](#)

^aIncluir porta hepatis, ligamento gastrohepático, retroduodenal.

^bHay información limitada de estudios clínicos para definir un esquema convencional. Se recomienda la participación en estudios clínicos.

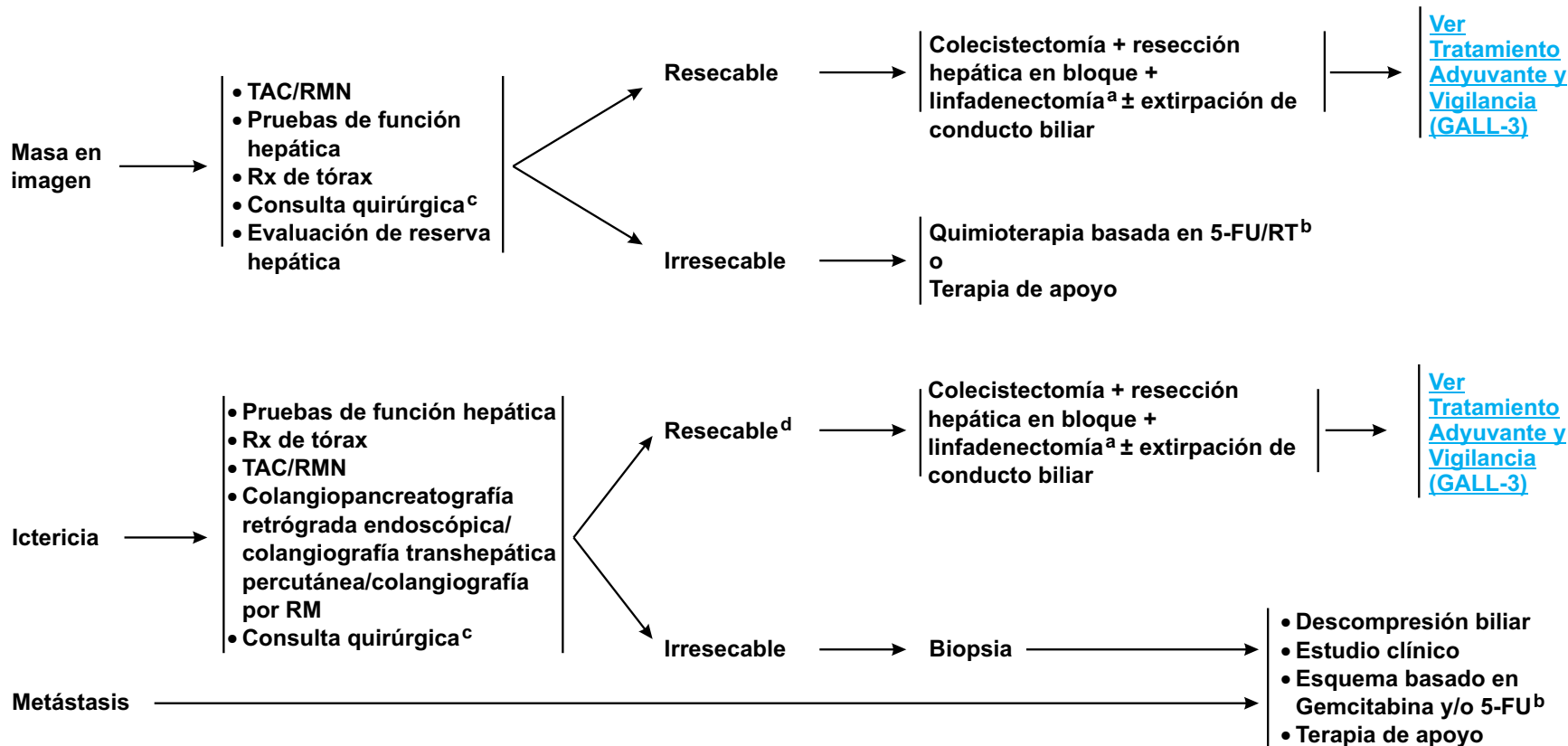
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRESENTACIÓN

ESTUDIOS

TRATAMIENTO PRIMARIO



Otras Presentaciones Clínicas (Ver GALL-1)

^aIncluir porta hepatis, ligamento gastrohepático, retroduodenal.

^bHay información limitada de estudios clínicos para definir un esquema convencional. Se recomienda la participación en estudios clínicos.

^cPuede combinarse laparoscopia con cirugía si no se hallan metástasis a distancia.

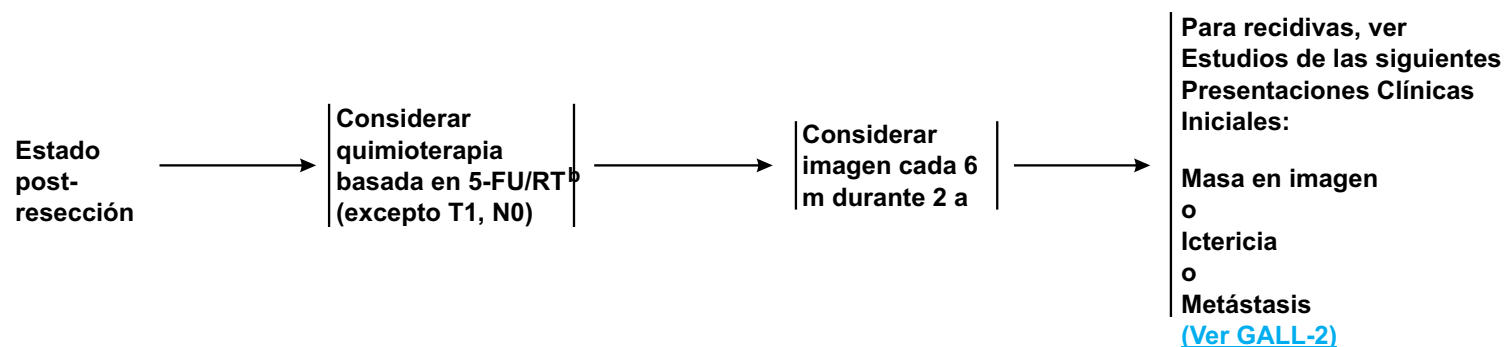
^dEstos pacientes representan sólo 5% de los pacientes y tienen un mal pronóstico. Muchas veces se requiere cirugía extensa.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

VIGILANCIA



^bHay información limitada de estudios clínicos para definir un esquema convencional. Se recomienda la participación en estudios clínicos.

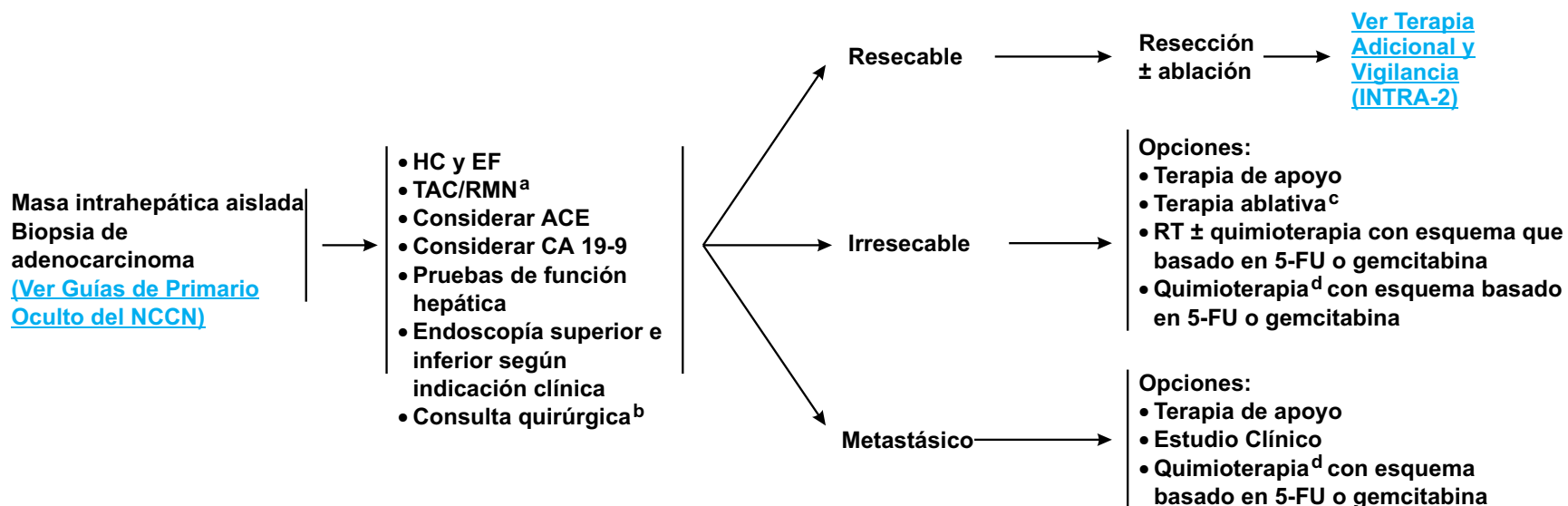
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido Hepatobiliar](#)

PRESENTACIÓN

ESTUDIOS

TRATAMIENTO PRIMARIO



^aRecomendar imagen tardía con contraste.

^bConsultar con equipo multidisciplinario.

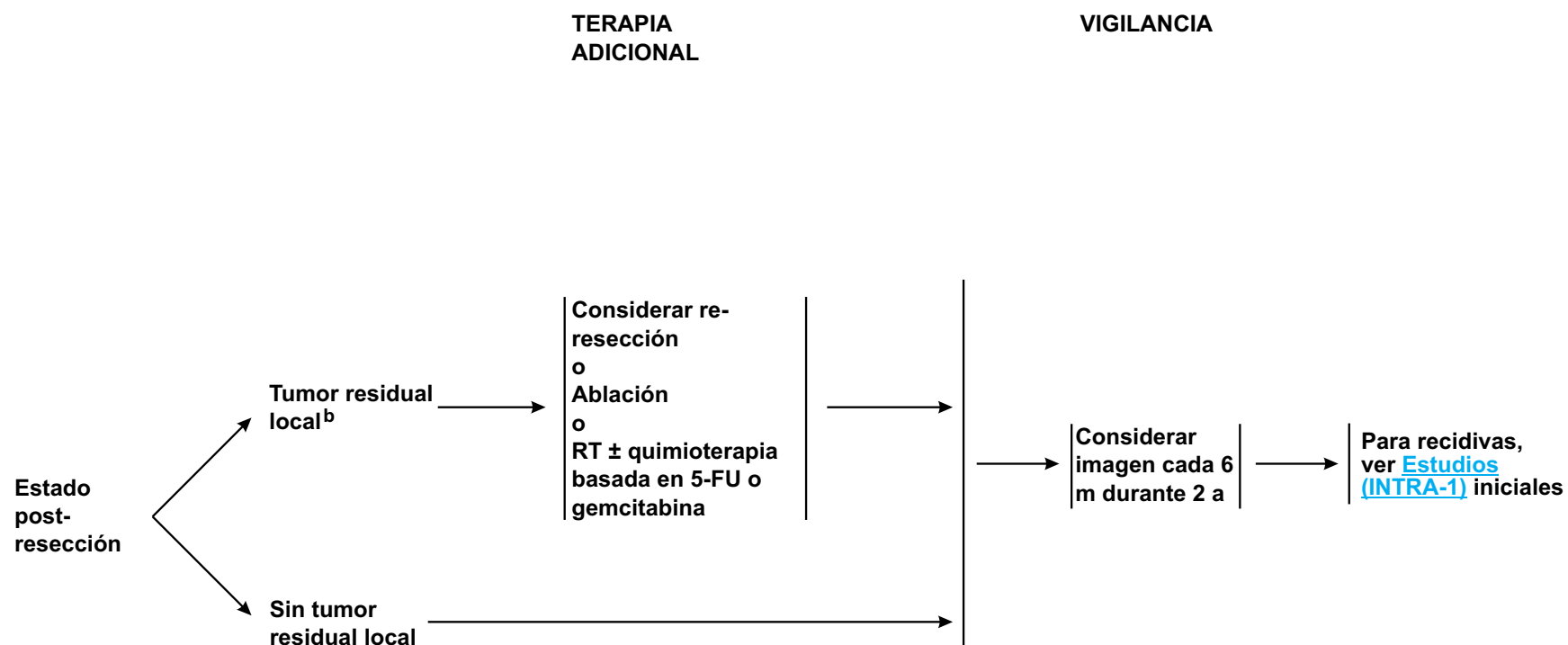
^cOpciones de ablación: crioterapia, radiofrecuencia, microondas.

^dHay información limitada de estudios clínicos para definir un esquema convencional. Se recomienda la participación en estudios clínicos.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido Hepatobiliar](#)



^b Consultar con equipo multidisciplinario.

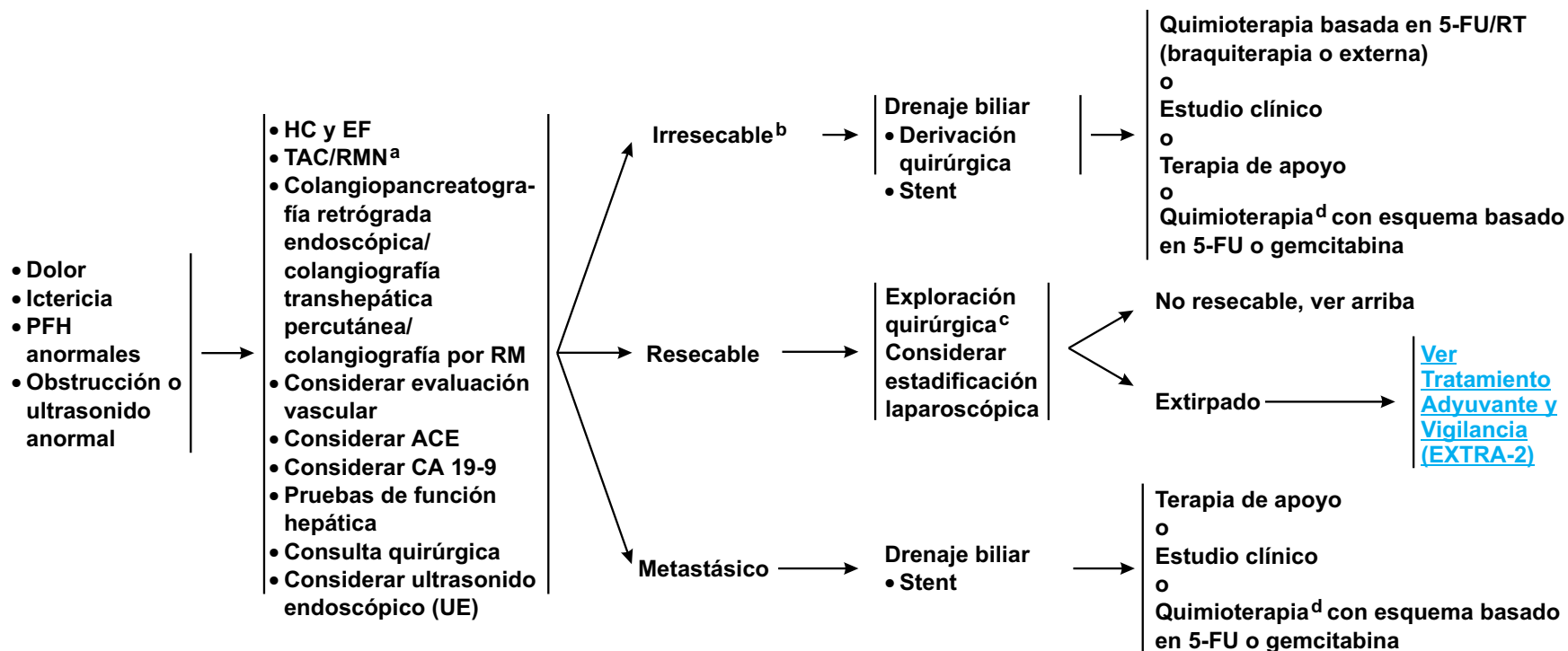
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido Hepatobiliar](#)

PRESENTACIÓN

ESTUDIOS

TRATAMIENTO PRIMARIO



^aRecomendar imagen tardía con contraste.

^bAlgunos pacientes cuidadosamente seleccionados pueden ser candidatos a trasplante.

^cPuede hacerse cirugía cuando el índice de sospecha sea alto, no se requiere biopsia.

^dHay información limitada de estudios clínicos para definir un esquema convencional. Se recomienda la participación en estudios clínicos.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

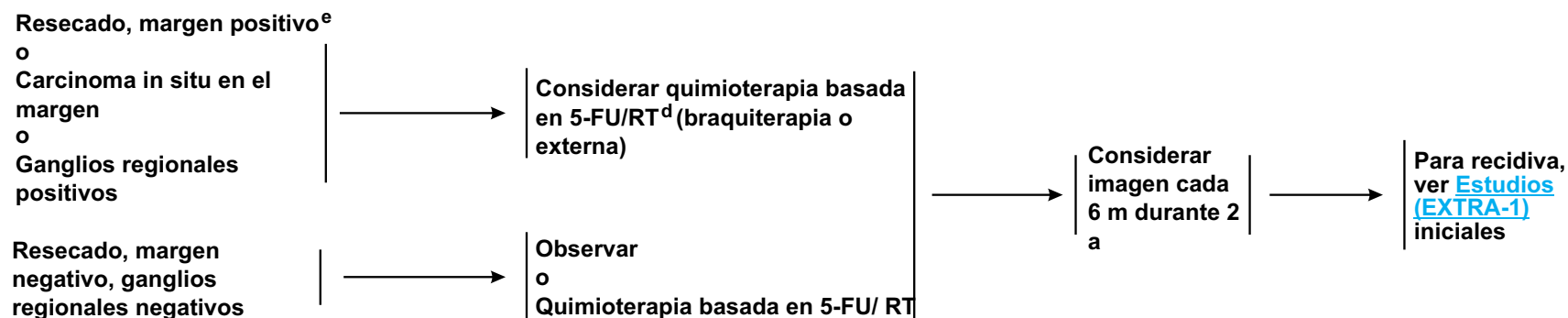
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Procedimientos Quirúrgicos para Tumor Resecable

- **Tercio Proximal:** Resección del hilio + linfadenectomía ± resección hepática en bloque. Se recomienda firmemente resección caudal
- **Tercio Medio:** Extirpación mayor del conducto biliar con linfadenectomía. Recomendar evaluación de corte congelado de márgenes del conducto biliar.
- **Tercio Distal:** Pancreaticoduodenectomía con linfadenectomía.

TRATAMIENTO SECUNDARIO O ADYUVANTE

VIGILANCIA



^dHay información limitada de estudios clínicos para definir un esquema convencional. Se recomienda la participación en estudios clínicos.

^eRevisión del equipo multidisciplinario.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido Hepatobiliar](#)

Estadificación

Tabla 1

Estadificación TNM del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) para tumores Hepáticos (Incluyendo Conductos Biliares Intrahepáticos)*

Tumor Primario (T)

- TX** Tumor primario no evaluable
T0 No hay evidencia de tumor primario
T1 Tumor solitario sin invasión vascular
T2 Tumor solitario con invasión vascular o tumores múltiples ninguno mayor a 5 cm
T3 Tumores múltiples mayores a 5 cm o tumor que afecta una rama importante de la vena portal o hepática
T4 Tumor(es) con invasión directa de órganos adyacentes que no sean la vesícula biliar o con perforación de peritoneo visceral

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

- NX** Ganglios linfáticos regionales no evaluables
N0 Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales

Metástasis a Distancia (M)

- MX** Metástasis a distancia no evaluable
M0 Sin metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia

Agrupación por Etapas

Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Cualquier T	N1	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Grado Histológico (G)

- G1** Bien diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3 Mal diferenciado
G4 Indiferenciado

Puntaje de Fibrosis (F)

Se recomienda el puntaje de fibrosis según lo define Ishak por su valor pronóstico de sobrevida general. Este sistema de puntaje utiliza una escala de 0 a 6.

- F0** Puntaje de fibrosis 0-4 (no hay fibrosis o es moderada)
F1 Puntaje de fibrosis 5-6 (fibrosis severa o cirrosis)

*Utilizado con el permiso del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria para esta información es el *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition* (2002) publicado por Springer-Verlag Nueva York. (Para mayor información, visite www.cancerstaging.net.) Toda cita o referencia a este material debe mencionar al AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información en este documento no autoriza su utilización o distribución posterior sin expresa autorización por escrito de Springer-Verlag Nueva York a nombre del AJCC.

Tabla 2**Estadificación TNM del Comité Conjunto Americano sobre el
Cáncer (AJCC) para Cáncer de Vesícula Biliar****Tumor Primario (T)****TX** Tumor primario no evaluable**T0** Sin evidencia de tumor primario**Tis** Carcinoma *in situ***T1** Tumor que invade lámina propia o capa muscular**T1a** Tumor que invade lámina propia**T1b** Tumor que invade capa muscular**T2** Tumor que invade tejido conectivo perimuscular; no se extiende más allá de la serosa o al hígado**T3** Tumor que perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o invade directamente el hígado y/o un sólo órgano o estructura adyacente, como estómago, duodeno, colon, páncreas, epiplón o conductos biliares extrahepáticos**T4** Tumor que invade la vena porta principal o arteria hepática o invade múltiples órganos o estructuras**Ganglios Linfáticos Regionales (N)****NX** Ganglios linfáticos regionales no evaluables**N0** Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales**N1** Metástasis a ganglios linfáticos regionales**Metástasis a Distancia(M)****MX** Metástasis a distancia no evaluable**M0** Sin metástasis a distancia**M2** Metástasis a distancia**Agrupación por Etapas****Etapa 0** Tis N0 M0**Etapa IA** T1 N0 M0**Etapa IB** T2 N0 M0**Etapa IIA** T3 N0 M0**Etapa IIB** T1 N1 M0

T2 N1 M0

T3 N1 M0

Etapa III T4 Cualquier N M0**Etapa IV** Cualquier T Cualquier N M1**Grado Histológico (G)****GX** Grado no evaluable**G1** Bien diferenciado**G2** Moderadamente diferenciado**G3** Mal diferenciado**G4** Indiferenciado

*Utilizado con el permiso del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria para esta información es el *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition* (2002) publicado por Springer-Verlag Nueva York. (Para mayor información, visite www.cancerstaging.net.) Toda cita o referencia a este material debe mencionar al AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información en este documento no autoriza su utilización o distribución posterior sin expresa autorización por escrito de Springer-Verlag Nueva York a nombre del AJCC.

Tabla 3**Estadificación TNM del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) para Tumores Extrahepáticos de Conducto Biliar*****Tumor Primario (T)**

- TX** Tumor primario no evaluable
- T0** Sin evidencia de tumor primario
- Tis** Carcinoma *in situ*
- T1** Tumor confinado al conducto biliar en histología
- T2** Tumor que invade más allá de la pared del conducto biliar
- T3** Tumor que invade hígado, vesícula biliar, páncreas, y/o una sola rama de la vena porta (derecha o izquierda) o arteria hepática (derecha o izquierda)
- T4** Tumor que invade cualquiera de los siguientes: vena porta principal o ambas ramas, arteria hepática común, u otras estructuras adyacentes, como colon, estómago, duodeno, o pared abdominal

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

- NX** Ganglios linfáticos regionales no evaluables
- N0** Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis a ganglios linfáticos regionales

Metástasis a Distancia (M)

- MX** Metástasis a distancia no evaluable
- M0** Sin metástasis a distancia
- M1** Metástasis a distancia

Agrupación por Etapas

Etapas 0	Tis	N0	M0
Etapas IA	T1	N0	M0
Etapas IB	T2	N0	M0
Etapas IIA	T3	N0	M0
Etapas IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapas III	T4	Cualquier N	M0
Etapas IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Grado Histológico (G)

- GX** Grado no evaluable
- G1** Bien diferenciado
- G2** Moderadamente diferenciado
- G3** Mal diferenciado
- G4** Indiferenciado

*Utilizado con el permiso del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria para esta información es el *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002)* publicado por Springer-Verlag Nueva York. (Para mayor información, visite www.cancerstaging.net.) Toda cita o referencia a este material debe mencionar al AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información en este documento no autoriza su utilización o distribución posterior sin expresa autorización por escrito de Springer-Verlag Nueva York a nombre del AJCC.

Manuscrito

Categorías de Consenso del NCCN

Categoría 1: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de alto nivel, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2A: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2B: Hay un consenso no uniforme del NCCN (pero sin desacuerdos importantes), basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 3: Hay desacuerdos importantes dentro de la NCCN acerca de que la recomendación es apropiada.

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Panorama General

Los tumores hepatobiliares son tanto comunes como altamente letales en todo el mundo. El carcinoma hepatocelular es el más común de los tumores malignos hepatobiliares.^{1,2} Sin embargo, en los Estados Unidos, la incidencia del cáncer hepatobiliar es relativamente baja, con un cálculo aproximado de 25,030 pacientes a diagnosticarse en 2005.³ Esta cifra probablemente aumentará con la epidemia actual de hepatitis C en los Estados Unidos (1.8% de la población). Además de los resúmenes con algoritmos del NCCN para los subtipos de cáncer hepatobiliar, este manuscrito incluye una

breve discusión de la epidemiología, patología, etiología, estadificación, diagnóstico y tratamiento de cada subtipo, al igual que lecturas recomendadas.

Los reportes sinópticos de patología (protocolos) son útiles para reportar resultados de exámenes de piezas quirúrgicas; estos reportes ayudan a los patólogos a proporcionar información útil y clínicamente relevante. El Panel Hepatobiliar del NCCN está a favor de reportes sinópticos de patología del Colegio de Patólogos Americano (CAP). La información del protocolo del CAP se puede acceder en:

http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/protocols_index.html

El 1o de enero de 2004, la Comisión de Oncología (COC) del Colegio Americano de Cirujanos ordenó el uso de elementos específicos en una lista de cotejo en los protocolos como parte de sus Normas de Programas Oncológicos en Programas Oncológicos Aprobados. Por lo tanto, los patólogos se deben familiarizar con estos documentos. Los protocolos del CAP cumplen con los requisitos de la Comisión de Oncología (COC).

Carcinoma Hepatocelular

Epidemiología y Factores de Riesgo

El carcinoma hepatocelular es la séptima causa más común de cáncer en el mundo y el cáncer de diagnóstico más común en hombres, con una relación hombre-mujer de 7:1 en regiones de alta incidencia, como China y Corea.^{4,5} La edad promedio al diagnóstico está entre los 50 y 60 años en todo el mundo.

La incidencia de carcinoma hepatocelular ha estado aumentando en los Estados Unidos principalmente porque la incidencia de hepatitis C ha ido en aumento.^{1,6,7} En la actualidad, 3 a 4 millones de personas

están infectadas de hepatitis C. Se calcula que 5% a 30% de estos pacientes van a desarrollar enfermedad hepática crónica y de éstos, 30% tendrán una evolución hacia cirrosis. Una vez que los pacientes desarrollan cirrosis, el riesgo de carcinoma hepatocelular es de 1% a 2% al año. A lo largo de los próximos 20 años el número de pacientes con virus de hepatitis C que evolucionen a cirrosis se duplicará. La mayoría de los pacientes que desarrollan cáncer hepatocelular asociado con infección crónica del virus de hepatitis C tienen cirrosis comprobada por biopsia o hepatitis activa severa.⁸ El período de latencia entre la exposición a hepatitis B o C y el desarrollo de cáncer hepatocelular varía entre 30 a 50 años. Un reporte reciente indica que el mecanismo de patogénesis de la hepatocarcinogenesis puede diferir entre carcinoma hepatocelular asociado con hepatitis B y hepatitis C.⁹ El uso crónico de alcohol de parte de pacientes con hepatitis C puede disminuir el período de latencia entre la exposición al virus y el desarrollo de cáncer.¹⁰

Existen variaciones geográficas para hepatitis. Este hecho sugiere diferencias en la severidad de la cirrosis y el desarrollo de cáncer hepatocelular. La incidencia de cáncer hepatocelular también varía geográficamente, secundario a la exposición a carcinógenos, incluyendo aflatoxina B1, que es un producto químico natural del hongo *Aspergillus* encontrado en varios granos.

Diagnóstico y Estudios Iniciales

El cáncer hepatocelular clásicamente produce síntomas no específicos, tales como ictericia, anorexia, pérdida de peso, malestar y dolor abdominal superior. Se presentan también síndromes paraneoplásicos e incluyen hipercolesterolemia, eritrocitosis, hipercalcemia e hipoglucemia.

El nivel de alfafetoproteína (AFP) se encuentra elevado en

aproximadamente 60% a 90% de pacientes con cáncer hepatocelular y varía por distribución geográfica. El mayor porcentaje de tumores secretores de AFP se encuentra en Asia. La vigilancia propuesta para la detección temprana de carcinoma hepatocelular entre la población de alto riesgo incluye ultrasonido hepático cada 3 a 6 meses y evaluación de fosfatasa alcalina, albúmina y AFP.¹¹⁻¹³ Todavía no se ha aclarado si la detección temprana de cáncer hepatocelular con escrutinio de rutina mejora el porcentaje de pacientes detectados con la enfermedad en una etapa en que haya posibilidad de curación, pero los pacientes de alto riesgo con infección crónica por virus de hepatitis C se deben considerar para escrutinio continuo hasta que se hayan resuelto estos conceptos.

En pacientes con elevación de nivel de AFP pero con estudios de imagen negativos se debe continuar el escrutinio cada 3 meses. En pacientes con sospecha de masa, la evaluación debe incluir una historia clínica y exploración física, biometría hemática completa (BHC) y plaquetas, escrutinio para hepatitis, química hepática, protrombina, albúmina, proteína, urea en nitrógeno en sangre (BUN), creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y radiografía de tórax. Debe hacerse tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) para definir mejor la extensión y número de lesiones primarias, anatomía vascular, compromiso vascular, compromiso tumoral y enfermedad extrahepática. La tomografía helicoidal o resonancia magnética debe incluir la fase arterial temprana con reforzamiento.

El nivel de desgamacarboxiprotrombina inducido por la ausencia de vitamina K (PIVKA-II) también está aumentado en muchos pacientes con carcinoma hepatocelular. Sin embargo, al igual que con AFP, puede estar elevada la PIVKA en pacientes con hepatitis crónica. Los hallazgos iniciales de tumor y función hepática, tal como el puntaje

de Child-Pugh, al igual que si existe evidencia de metástasis, son consideraciones de manejo importantes.

Patología y Estadificación

Según la clasificación de Eggel, el carcinoma celular incluye los tipos nodular, masivo y difuso. El examen histológico indica si es tipo trabecular, pseudoglandular o acinar, compacto, cirroso, de células claras y fibrolamelar. La variante fibrolamelar se asocia con un mejor pronóstico, no se asocia con cirrosis y puede ser resecable con mayor frecuencia.

La sexta edición del Manual de Estadificación Oncológica del AJCC (Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer) presenta una nueva clasificación simplificada para cáncer hepatocelular (ver [Tabla 1](#)), que es idéntica al sistema de estadificación de la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer).¹⁴ Basada en un reciente estudio multicéntrico internacional,¹⁵ la nueva estadificación de AJCC/UICC incluye la presencia o ausencia de fibrosis/cirrosis severa debido a su significativo valor para el pronóstico y resulta útil para determinar el pronóstico después de la resección.

Otros sistemas de puntaje basados en factores clínicos y radiográficos son más aplicables para determinar el pronóstico de pacientes con tumores irresecables. Estos sistemas incluyen el CLIP (Programa Italiano de Cáncer de Hígado), y los sistemas Okuda y BLCL (Clínica de Barcelona de Cáncer de Hígado).¹⁶ El puntaje CLIP ha sido validado prospectivamente y actualmente es el sistema de estadificación que se usa más comúnmente para carcinoma hepatocelular irresecable asociado con enfermedad hepática.¹⁷

Manejo

Evaluación Quirúrgica. La cirugía sigue siendo la única modalidad curativa para el cáncer hepatocelular.¹⁸⁻²¹ La evaluación prequirúrgica

puede requerir imagenología adicional para descartar metástasis y para evaluar mejor la extensión de la enfermedad intrahepática. La determinación de la reserva hepática y condiciones comórbidas es esencial para la evaluación de posibles candidatos quirúrgicos.

Se puede considerar biopsia en pacientes con tumor potencialmente resecable quirúrgicamente que tienen (1) una AFP de menos de 400 ng/mL, o (2) en los que tengan una AFP de menos de 4000 ng/mL y sean positivos al antígeno de superficie de hepatitis B. Como otra alternativa, la evaluación quirúrgica es una estrategia apropiada, lo cual incluye una discusión del tratamiento quirúrgico con el paciente y decidir si el paciente es operable (ver [HCC-2](#)). Como ya se mencionó, la presencia de hepatitis puede aumentar la AFP en ausencia de cáncer hepatocelular. En pacientes bien seleccionados de bajo riesgo con hepatitis C a quienes se les haya extirpado totalmente el tumor y con buen estado funcional, se puede considerar tratamiento basado en interferón o terapia antiviral.⁷

El tratamiento de elección de pacientes no cirróticos es resección quirúrgica siempre que sea posible. La resección de tumores hepáticos en el paciente cirrótico es más controvertida. La mejor indicación de resección es en un paciente cirrótico con pequeñas lesiones periféricas y función hepática conservada (Child-Pugh clase A, ver [HCC-A](#)). Se han desarrollado paradigmas que incluyen la clasificación de Child-Pugh, puntaje de fibrosis y determinación del futuro remanente hepático (es decir, la cantidad de hígado viable que queda después de la resección) para determinar la seguridad de la resectabilidad. Si ésta no se considera segura, los pequeños tumores de carcinoma hepatocelular se tratan con ablación o trasplante de hígado.¹

La clasificación de Child-Pugh puede ser imprecisa para verdaderamente evaluar el riesgo de insuficiencia hepática después

de la resección en pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular.²² El gradiente hepático de presión venosa (GPVH) puede ser una medida útil de la posible descompensación hepática de los pacientes con cirrosis después de la resección de cáncer hepatocelular.²² Varias otras pruebas (incluyendo eliminación de galactosa, eliminación de aminopirina y eliminación de metabolito de lidocaína [MEGX]) se pueden combinar con el GPVH y con volumetría TAC para calcular el porcentaje de hígado que se va a resecar al igual que el remanente hepático (que se denomina *reserva funcional hepática*).²³

Un reciente estudio multicéntrico comparó las características clinicopatológicas y resultado clínico de pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con resección quirúrgica en los Estados Unidos, Francia y Japón. A pesar de diferencias significativas entre las tres poblaciones de pacientes en la mediana del tamaño del tumor y daño hepático subyacente (tal como serología de hepatitis C y fibrosis/cirrosis severa en el hígado adyacente), la sobrevida a 5 años de los pacientes no resultó estadísticamente diferente entre los Estados Unidos, Francia y Japón (31% vs. 31% vs. 41%, respectivamente; $P = .3$).²⁴ Un reciente estudio en Japón encontró que la mortalidad quirúrgica fue de 0.9% y la tasa de sobrevida a 5 años fue de 52%.²⁵ Sin embargo, son necesarios futuros estudios utilizando criterios uniformes sobre diferencias histopatológicas para permitir una mejor comparación de resultados.²⁴

Se ha utilizado embolización de vena porta (EVP) para inducir hipertrofia del remanente hepático anticipado después de una resección hepática mayor.²⁶ La PVE es segura (< 5% de tasa de complicaciones), provoca poca reacción periportal y fibrosis que pudiera ser problemática durante una resección hepática y produce una oclusión de vena porta durable.²⁷ En pacientes cirróticos o pacientes con enfermedad hepática crónica, la EVP disminuye la incidencia de

complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria e incidencia de disfunción hepática. El uso selectivo de EVP puede permitir una resección hepática potencialmente curativa segura, incluyendo hepatectomía ampliada cuando sea necesario en un subgrupo de pacientes con cirrosis y cáncer hepatocelular que por otra parte habrían sido candidatos marginales para resección basados en su enfermedad crónica hepática.

En receptores de trasplante de hígado, se ha reportado que la sobrevida es hasta de 75% a 5 años, lo cual excede a la sobrevida después de resección o ablación. Los criterios de la Red Unida para Compartir Órganos (UNOS) en trasplante de hígado incluye a pacientes que no son candidatos para resección que presentan (1) un sólo tumor que sea de 5 cm de diámetro o menos, o que tienen 2 a 3 tumores, cada uno de 3 cm de diámetro o menos, (2) que no tengan invasión macrovascular y (3) que no tengan diseminación extrahepática a los ganglios linfáticos circundantes, pulmones, órganos abdominales o hueso. El trasplante de hígado es una opción para el paciente cirrótico con carcinoma hepatocelular que no toleraría resección hepática y que cumple con los criterios de UNOS. Reportes recientes han sugerido que el tamaño tumoral hasta de 6.5 cm puede tener resultados clínicos comparables. El único factor pronóstico negativo uniforme para trasplante es evidencia histopatológica de invasión vascular. Existen datos conflictivos sobre el papel de tratamiento ablativo o resección como puente para el trasplante. La limitante mayor para el trasplante es la falta de órganos de donador. En Estados Unidos se está haciendo trasplante de donador vivo con mayor frecuencia con resultados similares a los de donador cadavérico.

Pacientes con Tumor Irreseccable o que Rechazan la Cirugía. Los tratamientos alternativos para pacientes con enfermedad irreseccable

o aquéllos que rechazan la cirugía incluyen estudio clínico, terapia ablativa (por ejemplo, alcohol, crioterapia, radiofrecuencia, microondas), quimioembolización, quimioterapia más radiación, microesferas radioterapéuticas, terapia de apoyo y quimioterapia sistémica o intrarterial dentro de un estudio clínico.²⁸⁻³⁹

Los pacientes con enfermedad inoperable son los que no deben someterse a cirugía debido a estado funcional, comorbilidad o extensión tumoral (ver [HCC-4](#)). Las opciones para pacientes con síntomas relacionados con cáncer incluyen estudio clínico, terapia ablativa (alcohol, crioterapia, radiofrecuencia, microondas), quimioembolización (contraindicada en casos de trombosis portal principal o puntaje Child-Pugh clase C), radioterapia conformacional, microesferas radioterapéuticas y terapia de apoyo. La quimioembolización, ablación y radioterapia conformacional han logrado control local en algunos pacientes. Todas estas modalidades tienen limitaciones, tal como el tamaño y número de lesiones, posible toxicidad y un efecto cuestionable sobre la sobrevida a largo plazo. En pacientes sin síntomas relacionados con el cáncer las opciones incluyen participación en estudio clínico o ablación de tumores de bajo volumen. A los pacientes con metástasis se les puede ofrecer terapia de apoyo o tratamiento como parte de un estudio clínico. Desgraciadamente, no hay ninguna ventaja comprobada con quimioterapia usando un solo agente o combinada en estos pacientes.

Vigilancia

El seguimiento consiste en estudios de imagenología cada 3 a 6 meses durante 2 años y después cada año. Los niveles de AFP, si estaban inicialmente elevados, pueden medirse cada 3 meses durante 2 años. Si la enfermedad del paciente sigue adelante, deben consultarse nuevamente las guías para los estudios iniciales.

Cáncer de Vesícula Biliar

Epidemiología y Factores de Riesgo

El cáncer de vesícula biliar es el más común entre las patologías malignas de las vías biliares, abarcando aproximadamente 5000 casos de diagnóstico reciente en los Estados Unidos.² El carcinoma de vesícula biliar se diagnostica con mayor frecuencia en individuos entre 70 y 75 años y tiene una predilección 3:1 a favor de las mujeres comparado con los hombres.⁴⁰⁻⁴³ En todo el mundo, la prevalencia más alta de cáncer de vesícula biliar se ve en Israel, México, Chile, Japón y entre mujeres de raza indias americanas, particularmente las que viven en Nuevo México.

El factor de riesgo principal en el cáncer de vesícula biliar es la presencia de cálculos, particularmente los asociados con colecistitis crónica. Otros riesgos incluyen la presencia de vesícula biliar calcificada (vesícula biliar de porcelana), pólipos de vesícula biliar, portadores de tifoidea y carcinógenos (por ejemplo, azotolueno, nitrosaminas).⁴⁴

Diagnóstico y Estudios Iniciales

Desgraciadamente, la mayoría de los tumores malignos de vesícula biliar se diagnostican en etapas avanzadas cuando el tumor es irreseccable. Los pacientes con frecuencia presentan síntomas inespecíficos, tales como dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia, náusea, colecistitis aguda e ictericia. Hasta un 20% de tumores malignos se diagnostican incidentalmente en el momento de cirugía de vesícula biliar. No existen pruebas de laboratorio o marcadores disponibles para ayudar a establecer el diagnóstico.

Una masa sospechosa detectada con ultrasonido debe ameritar mayor evaluación, incluyendo TAC o RMN, pruebas de función hepática, radiografía de tórax y laparoscopia para estadificación. La

laparoscopia puede hacerse junto con cirugía si no se encuentran metástasis a distancia. Si se ve una masa polipoide en ultrasonido, la colecistectomía deberá hacerla un cirujano que esté preparado para hacer una operación oncológica. En pacientes que se presentan con ictericia, los estudios adicionales deben incluir colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, colangiografía transhepática percutánea o colangiografía en resonancia magnética (RMN).

Patología y Estadificación

La mayor parte de los tumores malignos de vesícula biliar son adenocarcinomas. Los tipos histológicos incluyen la variación papilar, nodular y tubular. El mejor pronóstico se ha visto en individuos con tumores bien diferenciados y metaplasia asociada descubierta incidentalmente. Además, los tumores papilares con frecuencia son menos invasivos.

El AJCC ha desarrollado criterios de estadificación para cáncer de vesícula biliar (ver [Table 2](#)). Aunque se han usado otras clasificaciones, ningún sistema de estadificación en particular abarca todos los componentes del cáncer de vesícula biliar, incluyendo la patología.

Manejo

Evaluación Quirúrgica. Al igual que en todos los tumores malignos hepatobiliares, la cirugía sigue siendo la única modalidad curativa en cáncer de vesícula biliar. El algoritmo distingue entre los pacientes (1) en quienes el cáncer se encuentra incidentalmente en cirugía o o en una revisión patológica (ver [GALL-1](#)); y (2) en aquellos pacientes en que se encuentra una masa con ultrasonido, que se presentan con ictericia o con metástasis (ver [GALL-2](#)). Dentro de estos grupos (excepto en caso de metástasis), el algoritmo establece una

diferencia entre aquellos pacientes con tumor resecable y aquellos con tumor irresecable.

Los pacientes que se presentan con un hallazgo incidental de cáncer en cirugía deben ser tratados con colecistectomía, resección hepática en bloque y linfadenectomía con o sin extirpación del conducto biliar. Este abordaje puede mejorar la sobrevida global. Un abordaje similar es apropiado para pacientes que se presentan con una masa en ultrasonido o con ictericia en quienes se considera la cirugía después de una evaluación más extensa. En pacientes con masa en imagen, esta evaluación incluye TAC o RMN, pruebas de función hepática, radiografía de tórax, consulta quirúrgica y evaluación de la reserva hepática. En pacientes con ictericia, esta evaluación incluye TAC o RMN, pruebas de función hepática, radiografía de tórax, consulta quirúrgica y colangiografía retrógrada endoscópica/colangiografía transhepática percutánea/colangiografía en RMN.

Entre los pacientes en quienes se diagnostica cáncer de la vesícula biliar como un hallazgo incidental en una revisión patológica, aquellos con lesiones T1a pueden observarse si los márgenes fueron negativos (con lo que se asume que la vesícula biliar se extirpó intacta); si la vesícula biliar no se extirpó intacta, entonces el paciente se debe considerar para cirugía. Los pacientes con lesiones T1b o mayores se deben considerar para cirugía, después de TAC/RMN y radiografía de tórax que confirme que no hay metástasis. Si el tumor es resecable, se debe hacer resección hepática y linfadenectomía con o sin extirpación del conducto biliar. Además, en aquellos pacientes que se someten a operaciones laparoscópicas, se debe considerar la resección de los puertos debido al riesgo de recidiva local en esos sitios.

El tratamiento postoperatorio en pacientes resecables --excepto

aquéllos con tumor T1, N0 ---debe considerar quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracil (5-FU)-- y radiación. Un estudio pequeño mostró que la tasa de supervivencia a 5 años era mejor (64% contra 33%) en pacientes con resección completa (21) que recibieron terapia concurrente con 5-FU y radioterapia externa.⁴⁵ Desgraciadamente, debido a que hay relativamente pocos pacientes con cáncer de vesícula biliar, sólo se ha hecho un estudio aleatorio fase III de terapia adyuvante. Dicho estudio evaluó quimioterapia portoperatoria adyuvante utilizando mitomicina/5-FU; la tasa de supervivencia global a 5 años aumentó con quimioterapia adyuvante (26% contra 14%, $P = .03$) en pacientes con carcinoma de vesícula biliar.^{46,47}

Pacientes con Tumor Irresecable y Sin Metástasis Evidentes. Los pacientes con tumor irresecable, sin metástasis evidentes y sin ictericia se pueden beneficiar de un esquema de quimioterapia basada en 5-FU--y radiación similar al esquema que se utiliza de manera adyuvante. Sin embargo, la supervivencia global de tales pacientes sigue siendo mala. Debido a que no existe ningún tratamiento definitivo con ventaja de supervivencia comprobada, se consideran opciones apropiadas la terapia de apoyo o incluir al paciente en un estudio clínico cuando el tumor es irresecable. Un estudio reciente (con 8 pacientes) demostró que la capecitabina oral era efectiva para carcinoma irresecable de vesícula biliar: 2 pacientes tuvieron una respuesta completa y 50% de pacientes tuvieron respuesta. El tiempo de supervivencia media fue de 9.9 meses.⁴⁸

En pacientes cuyo tumor se considera irresecable después de una evaluación preoperatoria, se debe hacer biopsia para confirmar el diagnóstico. En tales pacientes, la descompresión biliar sería un procedimiento paliativo apropiado. También son apropiados la participación en un estudio clínico, quimioterapia basada en el uso de gemcitabina y/o 5-FU--, o terapia de apoyo. La descompresión biliar

y la quimioterapia pueden dar como resultado una mejor calidad de vida.⁴⁷

Vigilancia

El seguimiento consiste en estudios de imagen cada 6 meses durante 2 años. Si el tumor del paciente muestra progresión, deberán consultarse nuevamente las guías para hacer estudios.

Colangiocarcinomas

Epidemiología y Factores de Riesgo

Aunque los colangiocarcinomas se diagnostican a lo largo del árbol biliar, generalmente se clasifican como intrahepáticos o extrahepáticos.^{41,44, 49-52} Los colangiocarcinomas intrahepáticos se han denominado "carcinomas periféricos", raíces de pequeños ductos intrahepáticos. Los colangiocarcinomas extrahepáticos abarcan carcinomas del hilio (incluyendo tumores de Klatskin's) y se pueden presentar en cualquier parte dentro de los conductos hepáticos principales, en la región de la unión del conducto hepático derecho e izquierdo y en el hepático común los conductos del colédoco (incluyendo la porción intrahepática del colédoco).

Los colangiocarcinomas extrahepáticos son el tipo más común. En términos generales, la mayoría de los individuos con colangiocarcinoma extrahepático se diagnostican entre los 60 y 70 años. La incidencia es igual en hombres y mujeres. La distribución mundial de casos es similar a la del cáncer de vesícula biliar, con la mayor incidencia en Israel, Japón y entre indios nativos americanos.

Aunque la etiología exacta del colangiocarcinoma en Estados Unidos con frecuencia se desconoce, existen factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de la enfermedad. Estos factores de riesgo incluyen hepatolitiasis (con o sin infección o estasis), colitis

ulcerativa, colangitis esclerosante, quistes del colédoco, carcinógenos químicos (por ejemplo, nitrosaminas) e infecciones por duela hepática.⁴⁴

Diagnóstico y Estudios Iniciales

La mayoría de los pacientes con colangiocarcinoma se presentan con ictericia. Los síntomas pueden ser inespecíficos y pueden incluir pérdida de peso, anorexia, dolor abdominal y fiebre. La mayoría de los pacientes se evalúan inicialmente con una historia clínica completa y exploración física, estudios de pruebas de función hepática y TAC o RMN. En colangiocarcinomas intrahepáticos, también se recomienda endoscopia superior e inferior. La evaluación de colangiocarcinomas extrahepáticos debe incluir un estudio de tomografía con contraste y fase tardía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, colangiografía transhepática percutánea o colangiografía con resonancia. También puede ser necesaria una angiografía para evaluación vascular; se debe considerar ultrasonido endoscópico.

Se recomienda consulta quirúrgica temprana con un equipo multidisciplinario como parte de los estudios del paciente para evaluar la posibilidad de resección en ambos tipos de colangiocarcinomas. Tanto los niveles del análisis carcinoembrionario (ACE) como CA 19-9 pueden estar elevados en pacientes con colangiocarcinomas. Además de la elevación en bilirrubina, no existe ningún parámetro de laboratorio para ayudar al diagnóstico.

Patología y estadificación

La mayoría de los colangiocarcinomas son adenocarcinomas. Los subtipos histológicos incluyen la variante papilar, nodular y esclerosante. Un mejor pronóstico se asocia con la histología papilar.

El AJCC ha desarrollado criterios de estadificación para colangiocarcinomas (ver [Tabla 1](#) y [Tabla 3](#)) comparables al sistema de estadificación de UICC. Se han usado otros sistemas de estadificación, que incluyen la extensión de invasión a vasos sanguíneos y otros órganos, particularmente en Japón. La clasificación de Bismuth-Corlette describe la extensión del compromiso de los conductos biliares por el tumor.⁵³

Manejo

Debido que difiere el manejo de los colangiocarcinomas intrahepáticos y extrahepáticos, se han creado algoritmos independientes para los dos tipos y se resumen en la siguiente sección.

Colangiocarcinoma Intrahepático. A los pacientes que se han sometido a resección tumoral con o sin ablación con márgenes negativos se les puede dar un seguimiento mediante observación, ya que no existe ningún esquema adyuvante definitivo para mejorar su sobrevida global. Se puede administrar quimioterapia adyuvante si están disponibles estudios clínicos apropiados.

En individuos cuya patología es resecable pero que quedan con márgenes positivos después de la resección, es esencial que un equipo multidisciplinario revise las opciones disponibles basándose en los casos individuales (ver [INTRA-2](#)). Estas opciones podrían incluir (1) considerar resección adicional; (2) terapia ablativa; o (3) radioterapia combinada con o sin quimioterapia usando ya sea un esquema basado en 5-FU--o gemcitabina (ver [INTRA-2](#)). Como se mencionó previamente, ningún estudio clínico aleatorio ha proporcionado datos definitivos para definir un régimen estándar. Se debe considerar quimioterapia adicional solamente dentro de un estudio clínico.

En pacientes con tumor irresecable (ver [INTRA-1](#)), las opciones incluyen (1) terapia de apoyo; (2) terapia ablativa con crioterapia, radiofrecuencia o microondas, (3) radioterapia con o sin quimioterapia usando ya sea un esquema basado en 5-FU--o gemcitabina; o (4) quimioterapia, ya sea con esquemas basados en 5-FU-- o gemcitabine.⁵⁴ En pacientes con metástasis, las opciones incluyen (1) terapia de apoyo; (2) estudios clínicos; o (3) quimioterapia ya sea con esquema basado en 5-FU--o gemcitabina.

Colangiocarcinoma Extrahepático. Los procedimientos quirúrgicos para colangiocarcinoma extrahepático resecable se señalan en el algoritmo (ver [EXTRA-1](#)). Los pacientes con tumor en el tercio proximal del conducto se deben someter a resección del hilio y linfadenectomía con o sin resección hepática en bloque. Además, se recomienda firmemente la resección caudal. En pacientes en quienes no sea posible la resección debido ya sea a enfermedad hepática crónica subyacente (colangitis esclerosante primaria) o por extensión bilobular, se puede considerar trasplante de hígado.^{55,56}

El procedimiento quirúrgico de elección es pancreaticoduodenectomía con linfadenectomía en el tercio distal del conducto. Los tumores localizados en el tercio medio del conducto se deben tratar con extirpación mayor del conducto biliar con linfadenectomía. Además, se recomienda evaluación con corte congelado de los márgenes del conducto biliar.

Los pacientes con márgenes positivos después de resección deben recibir el beneficio de una revisión con equipo multidisciplinario (ver [EXTRA-2](#)) y se debe considerar en estos pacientes quimioterapia basada en 5-FU--con radiación (radioterapia externa o braquiterapia).⁵⁷ Nuevamente, no se han hecho estudios aleatorios que den apoyo a un esquema estándar. Se deben considerar tratamientos similares para pacientes con carcinoma in situ en los márgenes o aquéllos con

ganglios regionales positivos. Los pacientes con márgenes negativos después de resección o con ganglios regionales negativos se pueden observar o bien recibir quimioterapia basada en 5-FU--con radiación.

Los pacientes cuya enfermedad se considere irresecable en el momento de la cirugía deben someterse a drenaje biliar usando ya sea un puente (bypass) quirúrgico o un stent (ver [EXTRA-1](#)).^{58,59} Considerando este mal pronóstico general, otras opciones incluyen (1) un estudio clínico; (2) quimiorradiación (quimioterapia basada en 5-FU--/RT); (3) quimioterapia sola usando ya sea un esquema basado en 5-FU--o gemcitabina;⁵⁴ o (4) mejor terapia de apoyo. Los pacientes muy bien seleccionados pueden ser candidatos para trasplante (es decir, pacientes con colangiocarcinomas < 1 cm).^{55,56}

Los pacientes con metástasis deben someterse a drenaje biliar con colocación de stent. Otras opciones incluyen estudio clínico, mejor terapia de apoyo o quimioterapia ya sea con esquema basado en 5-FU--o gemcitabina, dependiendo del estado funcional.⁶⁰ Dada la falta de datos de estudios clínicos, no existe un esquema de tratamiento estándar para estos pacientes, aunque nuevos tratamientos parecen alentadores.^{61,62}

Vigilancia

El seguimiento consiste en estudios de imagen cada 6 meses durante 2 años. Si la enfermedad progresa, se puede consultar nuevamente la información de los estudios iniciales.

Referencias

1. Pawlik TM, Scoggins CR, Thomas MB, et al. Advances in the surgical management of liver malignancies. *Cancer J* 2004;10:74-87.
2. de Groen P, Gores G, LaRusso N, et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999;341:1368-1378.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
4. Okuda K, Odata H, Nakajima Y, et al. Prognosis of primary hepatocellular cancer. *Hepatology* 1984;4:3.
5. Colombo M. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1992;15:225-236.
6. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003;139:817-823. [Erratum in: *Ann Intern Med* 2004;140:151.].
7. Cusnir M, Patt YZ. Novel systemic therapy options for hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 2004;10:97-103.
8. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, et al. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann Surg* 1998;227:513-518.
9. Kim W, Oe Lim S, Kim JS, et al. Comparison of proteome between hepatitis B virus- and hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:5493-5500.
10. Tagger A, Donato F, Ribero ML, et al. Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. *Brescia HCC Study. J Cancer* 1999;81:695-699.
11. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polypropenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1996;334:1561-1567.
12. Shafritz DA. Synthetic retinoids for the secondary prevention of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1996;334:1600-1601.
13. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78:977-985.
14. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
15. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536.
16. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BLCL staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
17. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators: Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:840-845.
18. Falkson G, Cnaan A, Schutt AJ, et al. Prognostic factors for survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1988;48:7314-7318.
19. Fan ST, Lo CM, Lai EC, et al. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1994;331:1547-1552.

20. Farmer DG, Busuttil RW. The role of multimodal therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994;73:2669-2670.
21. Venook AP. Treatment of hepatocellular carcinoma: Too many options? *J Clin Oncol* 1994;12:1323-1334.
22. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1022.
23. Wakabayashi H, Okada S, Maeba T, et al. Effect of preoperative portal vein embolization on major hepatectomy for advanced-stage hepatocellular carcinomas in injured livers: a preliminary report. *Surg Today* 1997;27:403-410.
24. Esnaola NF, Mirza N, Lauwers GY, et al. Comparison of clinicopathologic characteristics and outcomes after resection in patients with hepatocellular carcinoma treated in the United States, France, and Japan. *Ann Surg* 2003;238:711-719.
25. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46-52.
26. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208-217.
27. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients. *Radiology* 2003;227:251-260.
28. Venook AP, Stagg RJ, Lewis BJ, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1990;8:1108-1114.
29. Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, et al. Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma: An analysis of the Cox proportional hazard model. *Cancer* 1991;68:2150-2154.
30. Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, et al. Prognostic factors in the treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization and arterial infusion. *Cancer* 1991;67:385-391.
31. Raoul JL, Heresbach D, Bretagne, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. *Cancer* 1992;70:585-590.
32. Taguchi T, Nakamura H. Chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma in Japan. *J Infus Chemother* 1992;2:124-127.
33. Lyster MT, Benson AB, Vogelzang R, et al. Chemoembolization: Alternative for hepatic tumors. *Contemp Oncol* 1993;3:17-28.
34. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994;74:16-24.
35. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256-1261.
36. Levin B, Amos C. Therapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1294-1296.
37. Alexander HR, Bartlett DL, Fraker DL, et al. Regional treatment strategies for unresectable primary or metastatic cancer confined to the liver. *PPO Updates: Principles and Practice of Oncology* 1996;10:1-19.

38. Ishii H, Okada S, Nose H, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996;77:1792-1796.
39. Dawson L, McGinn C, Normolle D, et al. Escalated focal liver radiation and hepatic artery floxuridine for unresectable liver malignancies. *J Clin Oncol* 2000;18:2210-2218.
40. Jones RS. Carcinoma of the gallbladder. *Surg Oncol Clin North Am* 1990;70:1419.
41. Nakeeb A, Pitt HA. The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 1995;42:332.
42. Fong Y. Aggressive therapy is warranted for gallbladder cancer. *Cancer Invest* 1998;16:64.
43. Maibenco DC, Smith JL, Nava HR, et al. Carcinoma of the gallbladder. *Cancer Invest* 1998;16:33.
44. Rajagopalan V, Daines WP, Grossbard ML, et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: A comprehensive update, Part 1. *Oncology* 2004;18:889-896.
45. Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:167-175.
46. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-1695.
47. Daines WP, Rajagopalan V, Grossbard ML, et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: A comprehensive update, Part 2. *Oncology (Huntingt)* 2004;18:1049-1059.
48. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004;101:578-586.
49. Vogt DP. Current management of cholangiocarcinoma. *Oncology* 1988;2:37-43.
50. Altaee MY, Johnson PJ, Farrant JM, et al. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer* 1991;68:2051-2055.
51. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, et al. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995;32:1.
52. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: Patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998;228:385-394.
53. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:170-178.
54. Kubicka S, Rudolph K, Tietze M, et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 2001;39:783-789.
55. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002;2:774-779.

56. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. Liver Transpl 2004;10:S65-68.

57. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. Am J Surg 1997;174:605-608.

58. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. Lancet 1992;340:1488-1492.

59. Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. Gastrointest Endosc 1998;47:1-7.

60. Schiefke I, Zabel-Langhennig A, Wiedmann M, et al. Self-expandable metallic stents for malignant duodenal obstruction caused by biliary tract cancer. Gastrointest Endosc 2003;58:213-219.

61. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. Ann Oncol 2003;14:1115-1120.

62. Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, et al. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. Gastrointest Endosc 2004;60:68-75.

Lecturas Recomendadas

Cance WG, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on treatment patterns for hepatocellular carcinomas: Improved survival of surgically resected patients, 1985-1996. Cancer 2000;88:912-920.

de Groen P, Gores G, LaRusso N, et al. Biliary tract cancers. N Engl J Med 1999;341:1368-1378.

Fujiyama S, Tanaka M, Maeda S, et al. Tumor markers in early diagnosis, follow-up and management of patients with hepatocellular carcinoma. Oncology 2002;62:57-63.

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.

Hain SF, Fogelman I. Recent advances in imaging hepatocellular carcinoma: Diagnosis, staging, and response assessment: Functional imaging. Cancer J 2004;10:121-127.

Hayashi N, Kasahara A. Interferon for decreasing the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Oncology 2002;62:87-93.

Hussain SA, Ferry DR, El-Gazzaz G, et al. Hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 2001;12:161-172.

Iino S. Natural history of hepatitis B and C virus infections. Oncology 2002;62:18-23.

Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Recurrence rate and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma that developed after elimination of hepatitis C virus RNA by interferon therapy. Oncology 2003;65:204-210.

Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K. Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. Oncology 2002;62:69-73.

Kiyosawa K, Tanaka E. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Japan. Oncology 2002;62: 5-7.

Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, et al. Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis. *Oncology* 2002;62:38-42.

Kojiro M. Pathological evolution of early hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:43-47.

Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Effect of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 2001;134:963-967.

Kudo M. Imaging blood flow characteristics of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:48-56.

Kurnada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:94-100.

Levin B. Gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 1999;10:129-130.

Makuuchi M, Imamura H, Sugawara Y, et al. Progress in surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:74-81.

Marsh JW, Geller DA, Finkelstein SD, et al. Role of liver transplantation for hepatobiliary malignant disorders. *Lancet Oncol* 2004;5:480-488.

Matsunami H, Shimizu Y, Lynch SV, et al. Liver transplantation as a therapeutic option for hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:82-86.

Mor E, Kaspa RT, Sheiner P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:643-653.

Nakakura EK, Choti MA. Management of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2000;14:1805-1098.

Nissen NN, Cavazzoni E, Tran TT, et al. Emerging role of transplantation for primary liver cancers. *Cancer J* 2004;10:88-96.

O'Brien TR, Kirk G, Zhang M. Hepatocellular carcinoma: Paradigm of preventive oncology. *Cancer J* 2004;10:67-73.

Oda T. Leading edge research studies of hepatocellular carcinoma in Japan. *Oncology* 2002;62:2-4.

Ogunbiyi JO. Hepatocellular carcinoma in the developing world. *Semin Oncol* 2001 28:179-197.

Okita K, Sakaida I, Hinko K. Current strategies for chemoprevention of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:24-28.

Olmes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* 2004;66:167-179.

Poon RT, Ng IO, Fan ST, et al. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: A study of a prospective cohort. *J Clin Oncol* 2001;19:3037-3044.

Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.

Sarli L, Costi R, Roncoroni L. Laparoscopy and gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:206.

Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to

radiofrequency ablation. *Oncology* 2002;62:64-68.

Toyoda H, Kumada T, Nakano S, et al. Effect of the dose and duration of interferon-alpha therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients with a nonsustained response to interferon for chronic hepatitis C. *Oncology* 2001;61:134-142.

Trey C, Burns DG, Saunders SJ. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. *N Engl J Med* 1966;274:473-481.

Venook AP. Regional strategies for managing hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2001;14:347-354.

Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma analysis of 100 patients. *Ann Surg* 2002;235:392-399.

Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: Projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002;62:8-17.

Yuen MF, Lai CL. Screening for hepatocellular carcinoma: survival benefit and cost-effectiveness. *Ann Oncol* 2003;14:1463-1467.

Cáncer de colon

Versión 4.2005

Miembros del panel de cáncer de colon de la NCCN

*** Paul F. Engstrom, MD/Chair**
Fox Chase Cancer Center

*** Al B. Benson, III, MD**
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Yi-Jen Chen, MD, PhD
City of Hope Cancer Center

Michael A. Choti, MD
The Sidney Kimmel
Comprehensive Cancer Center at
Johns Hopkins

Raza A. Dilawari, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee
Cancer Institute

Charles A. Enke, MD
UNMC Eppley Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Marwan Fakih, MD
Roswell Park Cancer Institute

Charles Fuchs, MD
Dana-Farber/Partners Cancer Care

*** Krystyna Kiel, MD**
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

James A. Knol, MD
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

*** Lucille A. Leong, MD**
City of Hope Cancer Center

Kirk A. Ludwig, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Edward W. Martin, Jr., MD
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

Sujata Rao, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

M. Wasif Saif, MD
University of Alabama at
Birmingham Comprehensive
Cancer Center

Leonard Saltz, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center

*** John M. Skibber, MD**
The University of Texas M.D.
Anderson Cancer Center

Alan P. Venook, MD
UCSF Comprehensive Cancer
Center

Timothy J. Yeatman, MD
H. Lee Moffitt Cancer Center &
Research Institute at the University
of South Florida

*** Miembro del Comité de Redacción**

Contenido

[Miembros del panel de cáncer de colon](#)

Presentaciones clínicas y tratamiento primario:

- [Pólipo pediculado con cáncer invasor \(COL-1\)](#)
- [Pólipo adenomatoso sésil con cáncer invasor o adenoma vellosos con cáncer invasor o adenoma velloglandular con cáncer invasor \(COL-1\)](#)
- [Cáncer de colon apropiado para resección \(COL-2\)](#)
- [Adenocarcinoma metastásico del intestino grueso sospechado o comprobado \(COL-5\)](#)

[Etapa patológica, terapia adyuvante y vigilancia \(COL-3\)](#)

[Recurrencia y estudio diagnóstico \(COL-9\)](#)

[Principios de cirugía \(COL-A\)](#)

[Quimioterapia para enfermedad avanzada o metastásica \(COL-B\)](#)

[Principios de valoración del riesgo de la enfermedad en estadio II \(COL-C\)](#)

[Principios de la terapia adyuvante \(COL-D\)](#)

[Principios de radioterapia \(COL-E\)](#)

[Índice de guías](#)

[Imprimir la guía del cáncer de colon](#)

[Ordenar la versión para el paciente de la guía del cáncer de colon](#)

[Para ayuda para utilizar estos documentos, hacer clic aquí](#)

[Etapificación](#)

[Manuscrito](#)

[Referencias](#)

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo para cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se alienta especialmente la participación en estudios clínicos.

Para encontrar estudios clínicos en línea en las instituciones que pertenecen a la NCCN, [hacer clic aquí](#):
nccn.org/clinical_trials/physician.html

Categorías de consenso de la NCCN:
Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.
Ver [Categorías de Consenso NCCN](#)

Estas guías son una declaración de consenso de los puntos de vista de los autores de los enfoques de tratamiento actualmente aceptados. Se espera que cualquier clínico que busca aplicar o consultar estas guías use su juicio médico independiente en el contexto de circunstancias individuales para determinar los cuidados o el tratamiento del paciente. La Red Nacional Integral de Cáncer no hace representaciones o garantías de ninguna clase respecto al uso o aplicación de su contenido y se desliga de cualquier responsabilidad de su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías tienen copyright de National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones incluidas no pueden ser reproducidas en ninguna forma sin la autorización expresa por escrito de la NCCN. © 2005.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

PRESENTACIÓN
CLÍNICA^aESTUDIO
DIAGNÓSTICO

HALLAZGOS

CIRUGÍA

Pólipo pedunculado
con cáncer invasor

- Revisión de patología^b
- Colonoscopia
- Marcar el sitio del pólipo

Superficial, extirpado
completamente

Ninguna

Invasión profunda en el tallo^c
o no pueden valorarse los
márgenes, o hallazgos patológicos
adversos (p.ej., invasión angio-
linfática, grado 3-4, márgenes
positivos)Colectomía^d con
resección en bloque
de los ganglios
regionalesPólipo adenomatoso
sésil con cáncer invasor
o adenoma veloso con
cáncer invasor o adenoma
veloglandular con cáncer
invasor

- Revisión de patología^b
- Colonoscopia
- Marcar el sitio del pólipo

Especimen único,
Tis, extirpado completamente
con márgenes negativos
vigilancia

Ninguno

Especimen fragmentado
o no pueden valorarse los
márgenes o patología adversa,
T1 o mayor o márgenes positivosColectomía con
resección en bloque
de los ganglios
regionales[Ver estadio
histológico,
terapia
adyuvante,
y \(COL-3\)](#)

^a A todos los pacientes con cáncer del colon se les debe aconsejar respecto a la historia familiar. Para los pacientes con sospecha de cáncer de colon hereditario sin poliposis (CCHSP), poliposis adenomatosa familiar (PAF) y PAF atenuada, ver las [guías de escrutinio colorrectal NCCN](#).

^b No se ha establecido si los marcadores moleculares son útiles en la determinación del tratamiento (marcadores predictivos) y del pronóstico. Declaración de Consenso de 1999 del Colegio Americano de Patólogos. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994. clínicas

^c Cáncer a menos de 1 mm del margen resecado independientemente de la porción del pólipo en evaluación.

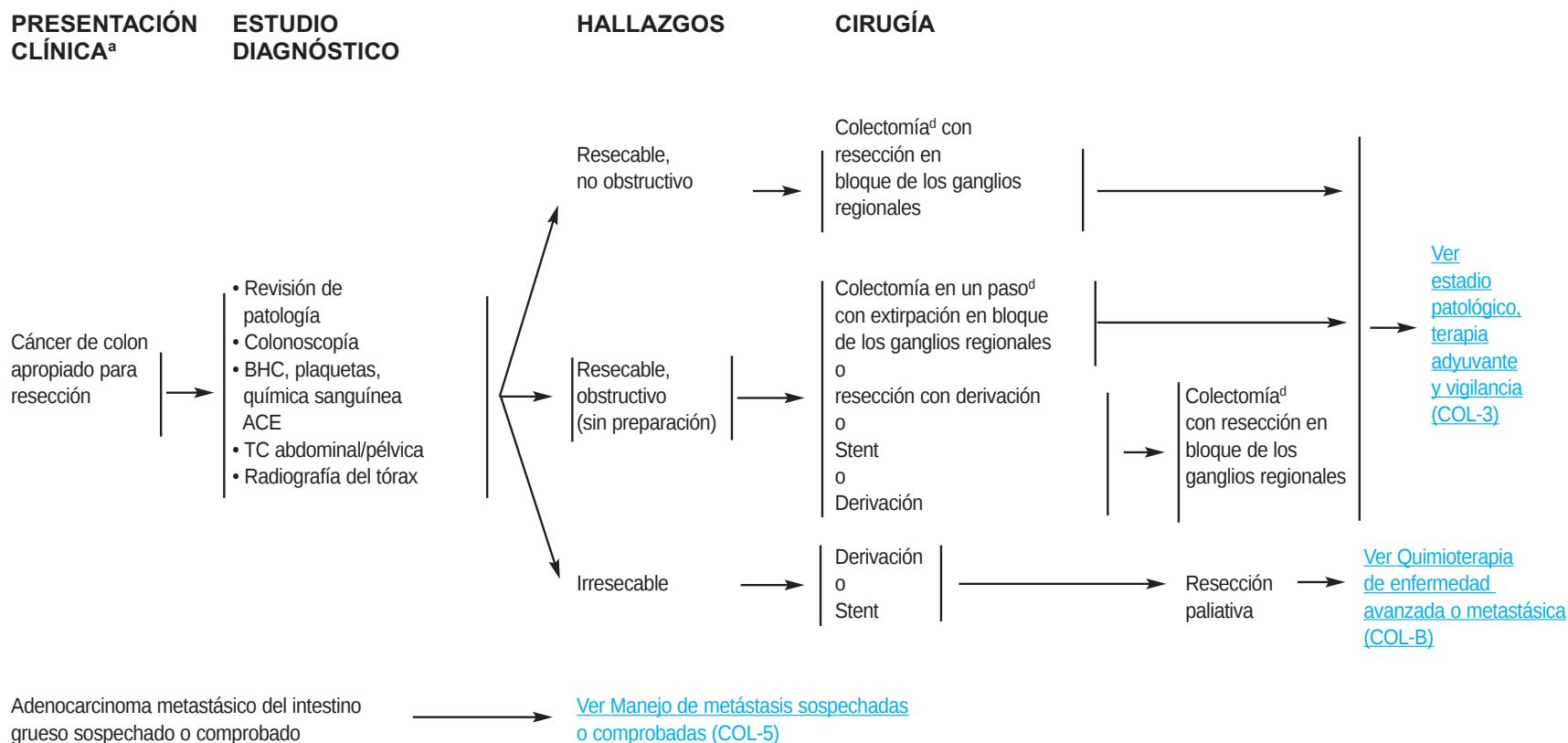
^d [Ver Principios de Cirugía \(COL-A\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

[Regresar a otras
presentaciones
\(Tabla del contenido\)](#)



^a A todos los pacientes con cáncer de colon se les debe aconsejar respecto a la historia familiar. Para los pacientes con sospecha de cáncer del colon hereditario sin poliposis (CCHSP), poliposis adenomatosa familiar (PAF) y PAF atenuada, ver las [Guías de escrutinio colorrectal NCCN](#).

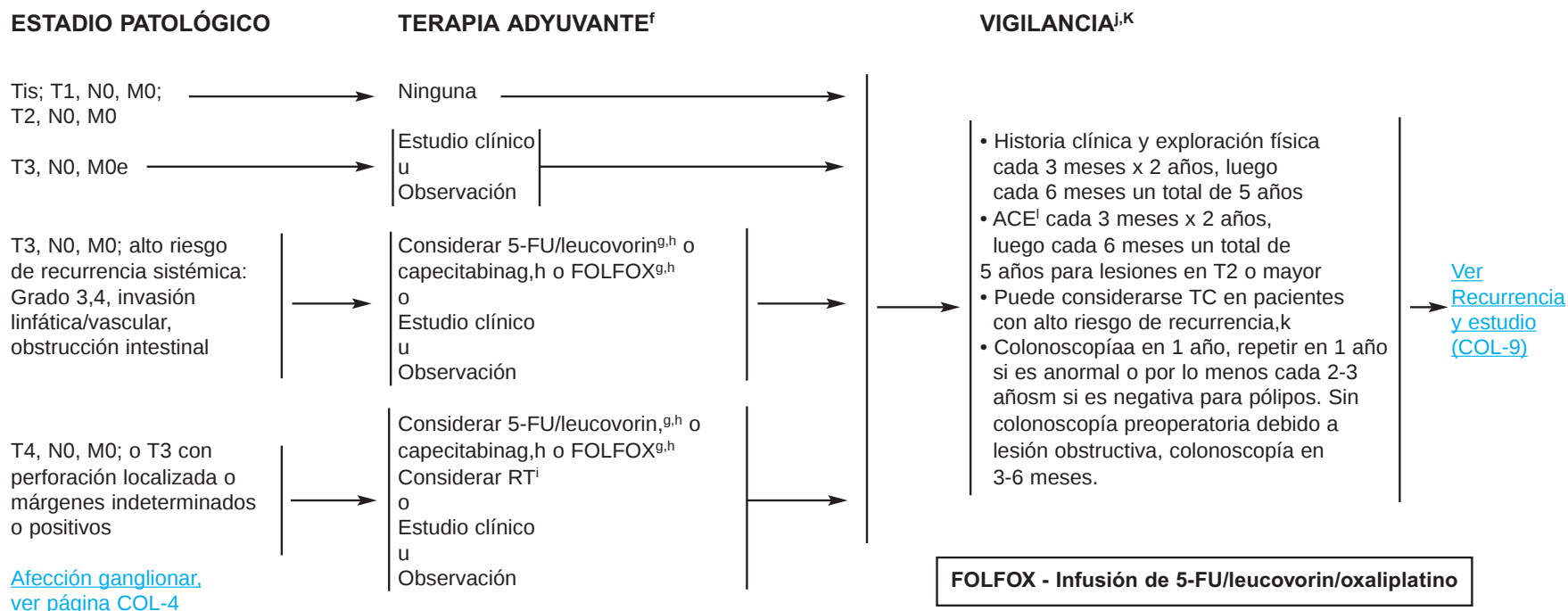
^d [Ver Principios de cirugía \(COL-A\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

[Regresar a otras presentaciones clínicas \(Tabla del Contenido\)](#)



^a A todos los pacientes con cáncer de colon se les debe aconsejar respecto a la historia familiar. Para los pacientes con sospecha de cáncer de colon hereditario sin poliposis (CCHSP), poliposis adenomatosa familiar (PAF) y PAF atenuada, ver [Guías de escrutinio colorrectal NCCN](#).

^e Los pacientes considerados como N0 pero que se examinaron < 12 ganglios son estadificados subóptimamente y pueden considerarse en el grupo de alto riesgo.

^f No hay datos suficientes para recomendar el uso de marcadores moleculares para determinar la terapia adyuvante.

^g Ver Principios de valoración del riesgo de enfermedad en estadio II (COL-C).

^h Ver Principios de la terapia adyuvante (COL-D).

ⁱ Ver Principios de Radioterapia (COL-E).

^j Pfister DG, Benson AB & Somerfield MR. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2375-82.

^k La TC puede ser útil en pacientes con alto riesgo de recurrencia (p.ej., invasión perineural o venosa del tumor o tumores pobremente diferenciados).

^l Si el paciente es un candidato potencial para una mayor intervención.

^m La incidencia de segundos cánceres colorrectales primarios fue mayor que en la población general en pacientes con historia de pólipos adenomatosos. Green RJ, Metlay JP, Probert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of intergroup 0089. Ann Intern Med 2002;136:261-269.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

ESTADIO PATOLÓGICO	TERAPIA ADYUVANTE ^f	VIGILANCIA ^{j,k}
T1-3, N1-2, M0	5-FU/leucovorin ^h (categoría 1) o Capecitabina ^h o FOLFOX ^h	• Historia clínica y exploración física cada 3 meses x 2 años, luego cada 6 meses un total de 5 años • ACE^l cada 3 meses x 2 años, luego cada 6 meses un total de 5 años para sesiones en T2 o más • Puede considerarse TC en pacientes con alto riesgo de recurrencia^{i,k} • Colonoscopia^a en 1 año, repetir en 1 año si es anormal o por lo menos cada 2-3 años^m si es negativa para pólipos. Sin colonoscopia preoperatoria debido a lesión obstructiva, colonoscopia en 3-6 meses
T4, N1-2, M0	5-FU/leucovorin ^h (categoría 1) o Capecitabina ^h o FOLFOX ^h o 5-FU/leucovorin + RT ^{h,i} (categoría 2B)	Ver Recurrencia y estudio (COL-9)

FOLFOX - Infusión de 5-FU/leucovorin/oxaliplatino

^a A todos los pacientes con cáncer del colon se les debe aconsejar respecto a la historia familiar. Para los pacientes con sospecha de cáncer del colon hereditario sin poliposis (CCHSP), poliposis adenomatosa familiar (PAF) y PAF atenuada, ver [Guías de escrutinio colorrectal NCCN](#).

^f No hay datos suficientes para recomendar el uso de marcadores moleculares para determinar la terapia adyuvante.

^g Ver Principios de valoración del riesgo de enfermedad en estadio II (COL-C).

^h Ver Principios de la terapia adyuvante (COL-D).

ⁱ Ver Principios de Radioterapia (COL-E).

^j Pfister DG, Benson AB & Somerfield MR. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2375-82.

^k La TC puede ser útil en pacientes con alto riesgo de recurrencia (p.ej., invasión perineural o venosa del tumor o tumores pobremente diferenciados).

^l Si el paciente es un candidato potencial para una mayor intervención.

^m La incidencia de segundos cánceres colorrectales primarios fue mayor que en la población general en pacientes con historia de pólipos adenomatosos. Green RJ, Metlay JP, Probert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of intergroup 0089. Ann Intern Med 2002;136:261-269.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

PRESENTACIÓN CLÍNICA

ESTUDIO DIAGNÓSTICO

HALLAZGOS

Adenocarcinoma
metastásico
del intestino grueso
sospechado o
comprobado

(Cualquier T,
cualquier N, M1)

- Colonoscopia
- Radiografía del tórax
- TC torácica/abdominal/pélvica
- BHC, plaquetas, química sanguínea
- ACE
- Biopsia con aguja si está indicada clínicamente
- Si hay enfermedad M1 potencialmente resecable, pueden considerarse los siguientes para evaluación preoperatoria:
 - * TC en espiral con contraste
 - * RM con contraste IV
 - * Laparoscopia (categoría 2B)
 - * Angiografía
 - * PET

Metástasis
hepáticas
sincrónicas

[Ver Cirugía y
terapia adyuvante
\(COL-6\)](#)

Lesiones
pulmonares
sincrónicas
(COL-7)

[Ver Cirugía y
terapia adyuvante
\(COL-7\)](#)

Metástasis
abdominales/
peritoneales

[Ver Cirugía y
terapia adyuvante
\(COL-8\)](#)

[Regresar a cancer de colon](#)
[Tabla del contenido](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.
Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

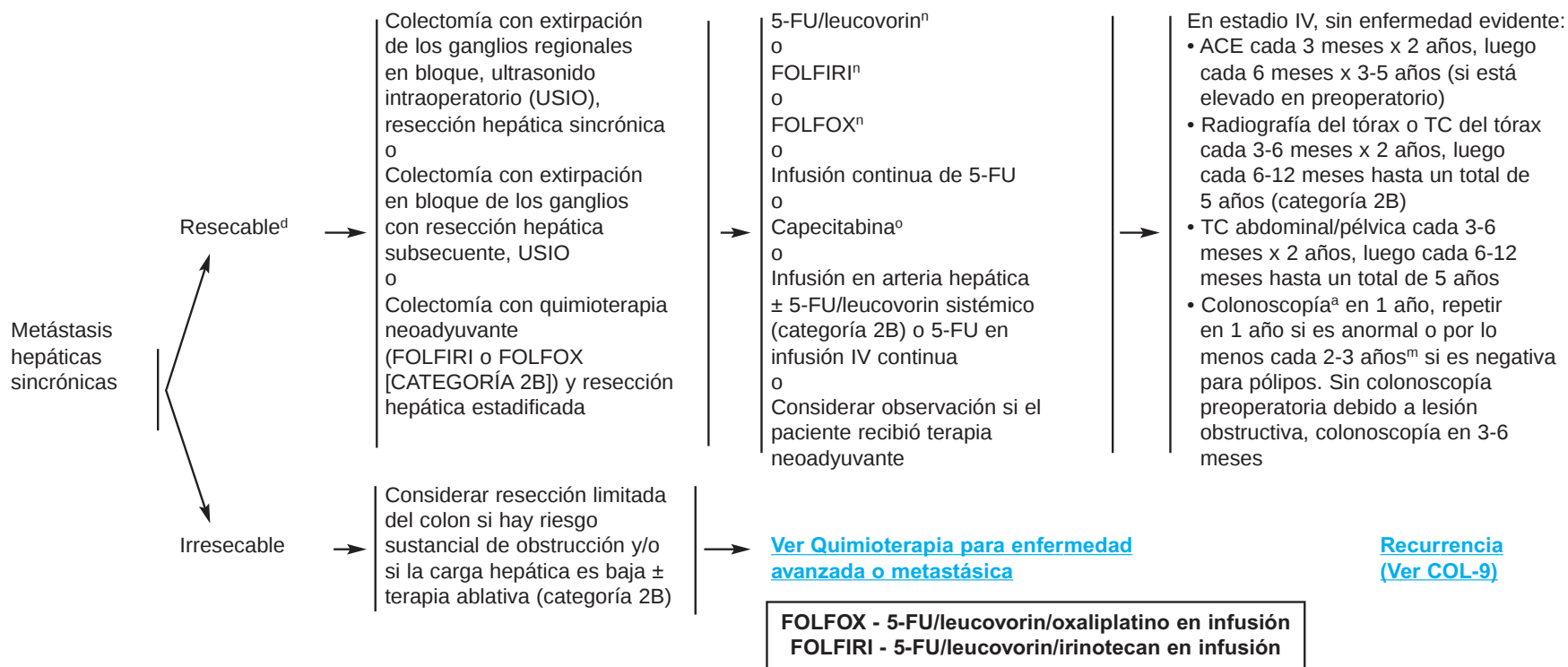
"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

HALLAZGOS

CIRUGÍA

TERAPIA ADYUVANTE (de preferencia 6 meses)

VIGILANCIA



^a A todos los pacientes con cáncer del colon se les debe aconsejar respecto a la historia familiar. Para los pacientes con sospecha de cáncer de colon hereditario sin poliposis (CCHSP), poliposis adenomatosa familiar (PAF) y PAF atenuada, ver [Guías de escrutinio colorrectal NCCN](#).

^d Ver Principios de Cirugía (COL-A).

^m La incidencia de segundos cánceres colorrectales primarios fue mayor que en la población general en pacientes con historia de pólipos adenomatosos. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of intergroup 0089. Ann Intern Med 2002;136:261-269.

ⁿ La seguridad de administrar bevacizumab antes o después de la cirugía en combinación con regímenes basados en 5-FU no ha sido valorada adecuadamente. Los pacientes ancianos tienen riesgo aumentado de accidente cerebrovascular o de otros eventos arteriales.

^o La terapia de combinación con capecitabina no puede recomendarse como tratamiento convencional hasta que se disponga de los datos de estudios de fase III.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

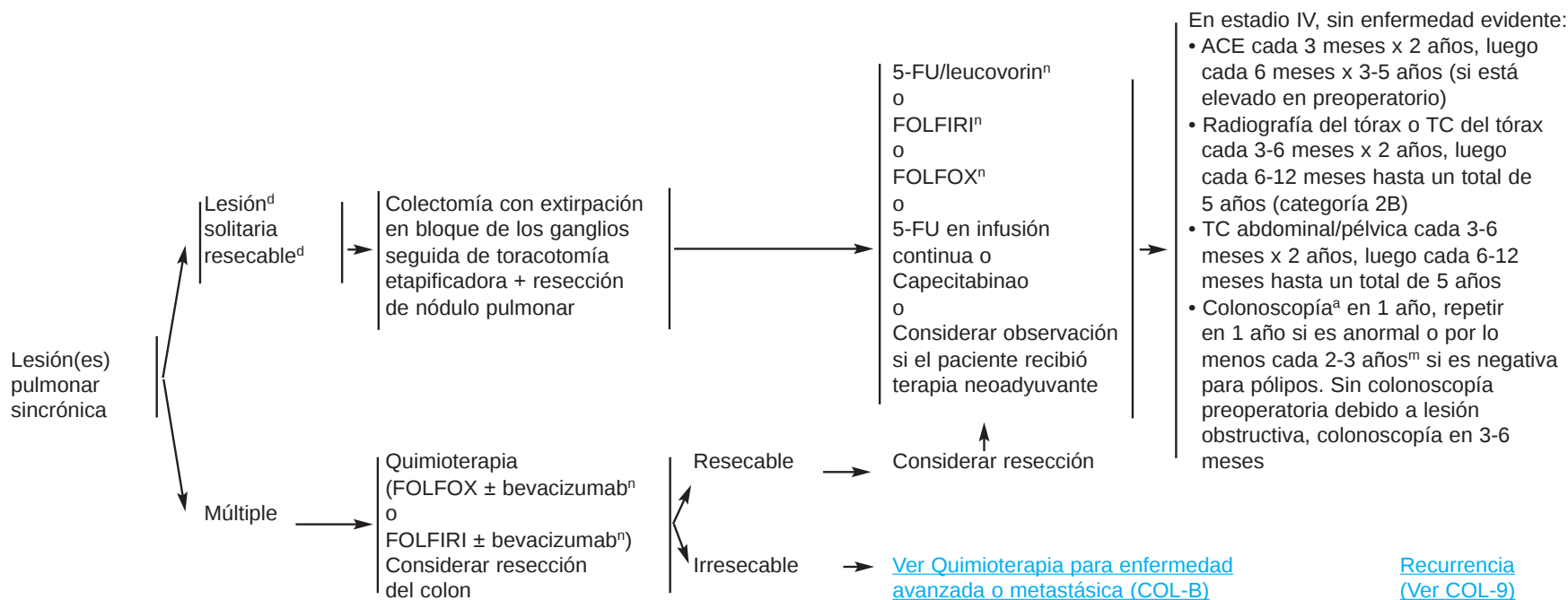
Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

HALLAZGOS

CIRUGÍA

TERAPIA ADYUVANTE

VIGILANCIA



FOLFOX - 5-FU/leucovorin/oxaliplatino en infusión
FOLFIRI - 5-FU/leucovorin/irinotecan en infusión

^a A todos los pacientes con cáncer del colon se les debe aconsejarse respecto a la historia familiar. Para los pacientes con sospecha de cáncer de colon hereditario sin poliposis (CCHSP), poliposis adenomatosa familiar (PAF) y PAF atenuada, ver [Guías de escrutinio colorrectal NCCN](#).

^d Ver Principios de Cirugía (COL-A).

^m La incidencia de segundos cánceres colorrectales primarios fue mayor que en la población general en pacientes con historia de pólipos adenomatosos. Green RJ, Metlay JP, Probert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of intergroup 0089. Ann Intern Med 2002;136:261-269.

ⁿ La seguridad de administrar bevacizumab antes o después de la cirugía en combinación con regímenes basados en 5-FU no ha sido valorada adecuadamente. Los pacientes ancianos tienen riesgo aumentado de accidente cerebrovascular o de otros eventos arteriales.

^o La terapia de combinación con capecitabina no puede recomendarse como tratamiento convencional hasta que se disponga de los datos de estudios de fase III.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

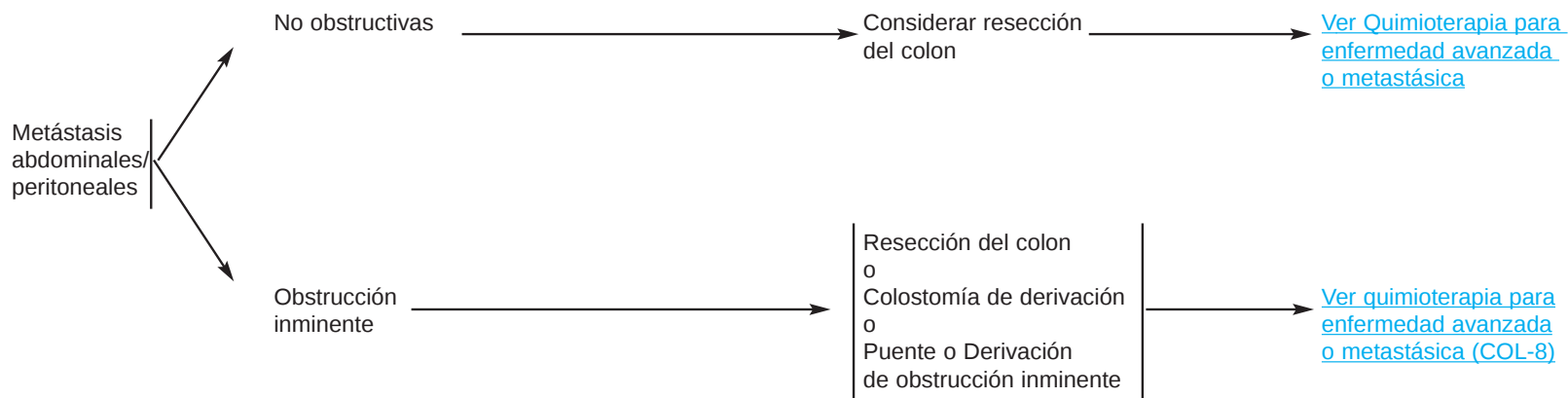
"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

COL-7

HALLAZGOS

CIRUGÍA

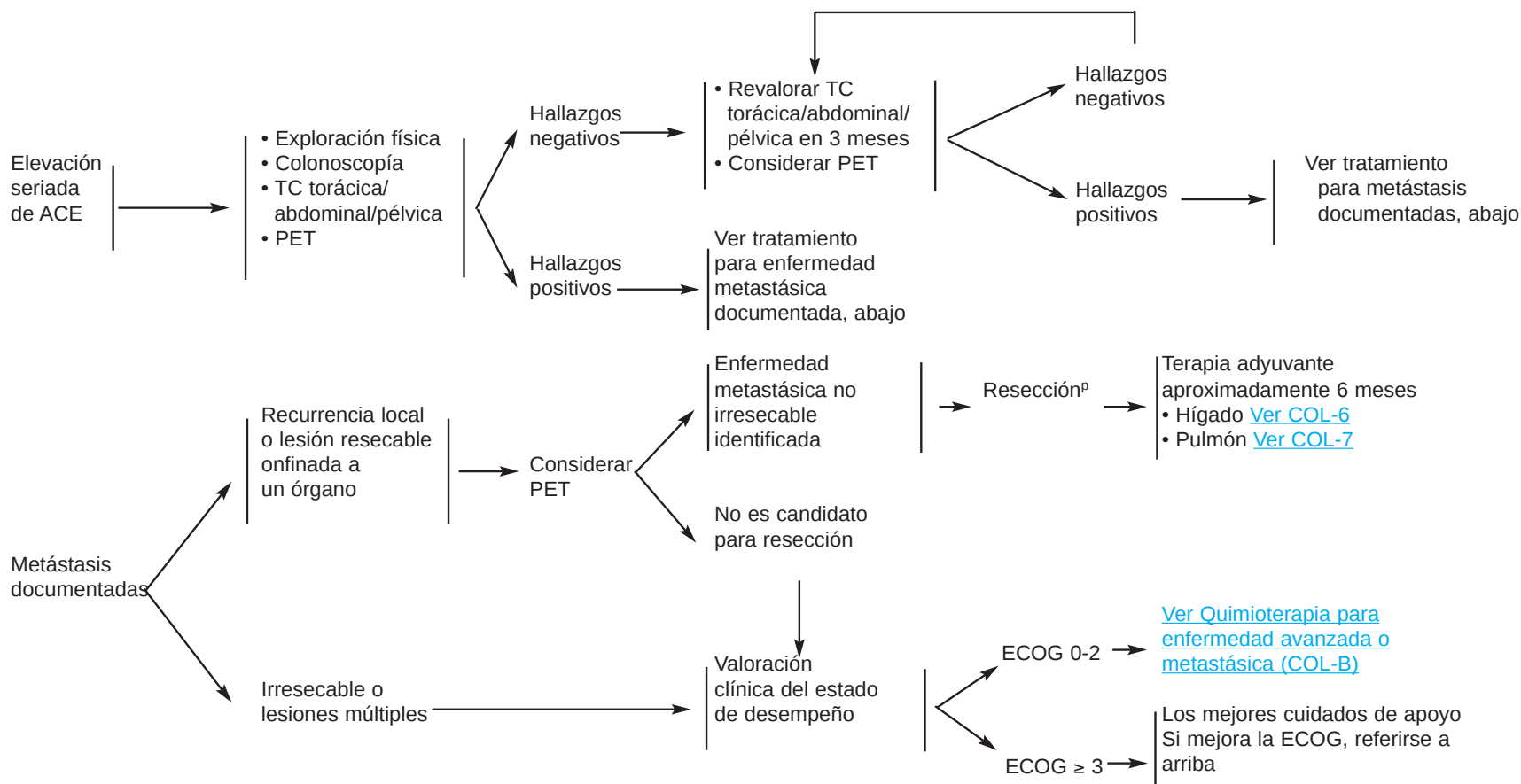
TERAPIA ADYUVANTE



Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.
Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

RECURRENCIA

ESTUDIO DIAGNÓSTICO



^P Considerar quimioterapia de combinación como tratamiento neoadyuvante.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA (1 DE 4)

Colectomía**• Linfadenectomía**

- ⌘ Se deben resekar los ganglios linfáticos desde la raíz de los troncos vasculares del área.
- ⌘ Se deben biopsiar o extirpar los ganglios linfáticos sospechosos fuera del campo de resección
- ⌘ Los ganglios positivos que se dejan indican una resección incompleta (R2)
- ⌘ Se deben examinar un mínimo de 12 ganglios linfáticos para establecer cáncer del colon en estadio II (T 3-4, N0).
- ⌘ Inclusive para la enfermedad en estadio III el número de ganglios linfáticos correlaciona con la supervivencia.¹
- Se puede considerar colectomía asistida por laparoscopia basándose en los siguientes criterios:²
 - ⌘ Cirujano con experiencia en practicar operaciones colorrectales laparoscópicas.^{3,4}
 - ⌘ Ausencia de afección del recto, colon transverso, o adherencias abdominales prohibitivas.
 - ⌘ Ausencia de enfermedad local avanzada o metastásica.
 - ⌘ No está indicada para obstrucción intestinal aguda o perforación por cáncer.
 - ⌘ Se requiere exploración abdominal completa⁵
- Manejo de los pacientes con estado de portador de CCHSP
 - ⌘ Considerar colectomía más extensa en pacientes con una fuerte historia familiar de cáncer del colon o edad joven (< 50 años). [Ver Guías de escrutinio colorrectal de la NCCN.](#)
- Biopsia del ganglio centinela
 - ⌘ Pacientes resecables sin sitios obvios de enfermedad metastásica.^{6,7}
 - ⌘ El uso de tinciones diferentes a H & E se considera en investigación⁸
- Los mejores resultados se ven en lesiones únicas cuando se reseca enfermedad hepática metastásica⁹
 - ⌘ La resección debe ser completa para considerarla curativa

[Ver Criterios de resecabilidad de las metástasis en la página 3 de 4 COL-A](#)[Ver pies de página en la página 2 de 4 COL-A](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA (2 DE 4)
REFERENCIAS

- ¹ LeVoyer TE, Sigudson ER, Hanton AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2912-2919.
- ² The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-2059.
- ³ Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9(11):1179-1183.
- ⁴ Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1005(19):51-56.
- ⁵ Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994;208-213.
- ⁶ Bilchik AJ, Nora DT, Sobin LH, et al. Effect of lymphatic mapping on the new tumor-node-metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(4):668-672.
- ⁷ Saha S, Dan AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol* 2004;31(3):374-381.
- ⁸ Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(6):673-679.
- ⁹ Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Intern Med* 1998;129(1):27-35.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA (3 DE 4)
CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE LAS METÁSTASIS**Hígado**

- La resección completa debe ser factible de acuerdo a bases anatómicas y extensión de la enfermedad, se requiere mantenimiento de la función hepática adecuada.^{1,2}
- No debe haber sitios extrahepáticos irresecables de enfermedad.^{3,4,5}
- Se puede considerar re-evaluación de resección en pacientes irresecables después de terapia neoadyuvante.^{6,7}
- La resección hepática es el tratamiento de elección de las metástasis hepáticas resecables del cáncer colorrectal.⁸
- Las técnicas de ablación deben considerarse en combinación con resección en pacientes irresecables.⁸

Pulmón

- Se requiere resección completa basada en la localización anatómica y la extensión de la enfermedad manteniendo una función adecuada.^{9,12}
- Las metástasis extrapulmonares resecables no excluyen la resección.¹³⁻¹⁶
- El tumor primario debe estar controlado.
- Se puede considerar re-resección en pacientes seleccionados.¹⁷

[Ver pies de página en la página 4 de 4 COL-A](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA (4 DE 4)
CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE LAS METÁSTASIS • REFERENCIAS

- ¹ Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. Surgery 1988;103(3):278-288.
- ² Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 1986;100(2):278-284.
- ³ Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15(3):938-946.
- ⁴ Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Surgical resection of liver metastases from colo-rectal cancers. Int Surg 1987;72(2):70-72.
- ⁵ Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999;230(3):309-318; discussion 318-321.
- ⁶ Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol 2001;8(4):347-353.
- ⁷ Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. Cancer 2002;95(11):2283-2292.
- ⁸ Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004;239(6):818-825; discussion 825-7.
- ⁹ McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. Ann Thorac Surg 1992;53(5):780-785; discussion 785-786.
- ¹⁰ Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. Ann Thorac Surg 1998;66(1):214-218; discussion 218-219.
- ¹¹ Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg 2000;70(2):380-383.
- ¹² Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. Chest 2001;119(4):1069-1072.
- ¹³ Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21(5):906-912.
- ¹⁴ Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. Can J Surg 2001;44(3):217-221.
- ¹⁵ Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer 1998;82(2):274-278.
- ¹⁶ Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106(5):875-879.
- ¹⁷ Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. Acta Chir Belg 2001;101(6):267-272.

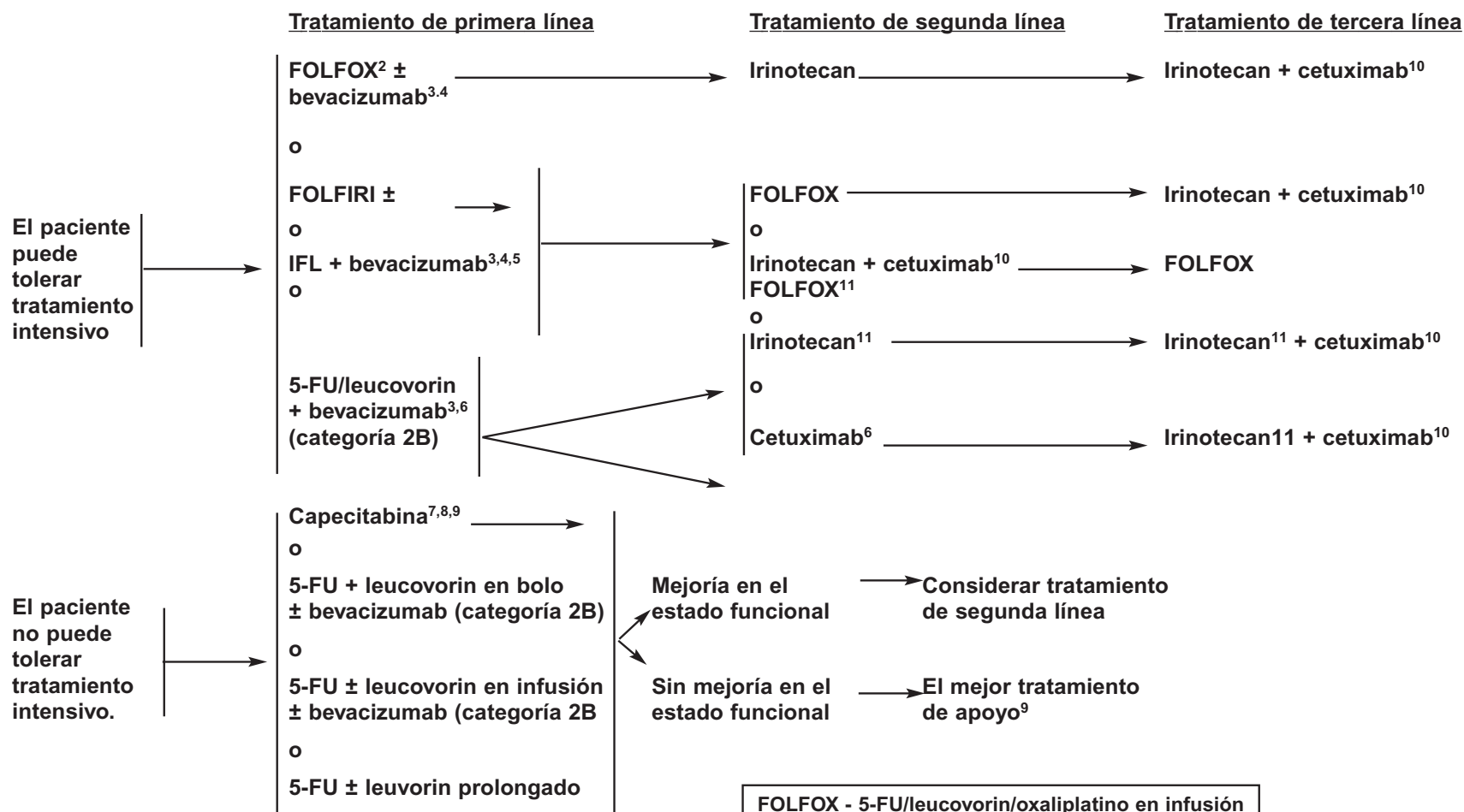
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA:1 (PÁGINA 1 DE 5)



FOLFOX - 5-FU/leucovorin/oxaliplatino en infusión
 FOLFIRI - 5-FU/leucovorin/irinotecan en infusión
 IFL - 5-FU/leucovorin/irinotecan en bolo.

Ver pies de página en la página 2 de 5 COL-B

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA:1 (PÁGINA 2 DE 5)

- ¹ Para referencias de quimioterapia, [ver Regímenes de quimioterapia y referencias \(página 3 de 5 COL-B\)](#).
- ² El régimen de 5-FU/leucovorin/oxaliplatino ha mostrado ser superior al 5-FU/leucovorin/irinotecan en bolo como tratamiento de primera línea. Goldberg R, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22(1):23-30.
- ³ El bevacizumab, utilizado en combinación con quimioterapia basada en 5-FU IV está aprobado como tratamiento de primera línea. Los datos de respuesta al bevacizumab/FOLFOX no están disponibles. Los pacientes ancianos tienen riesgo aumentado de accidente cerebrovascular y otros eventos arteriales.
- ⁴ No hay evidencia de continuar bevacizumab como agente único en el salvamento.
- ⁵ El 5-FU/leucovorin/irinotecan (IFL) en bolo es un régimen inferior. Si se utiliza, debe ser en combinación con bevacizumab.
- ⁶ Opción de tratamiento en los pacientes que no toleran el oxaliplatino o el irinotecan.
- ⁷ No hay datos para apoyar el uso de bevacizumab y capecitabina.
- ⁸ El tratamiento de combinación con capecitabina no puede recomendarse como tratamiento convencional hasta que se disponga de los datos de los estudios de fase III.
- ⁹ Los pacientes con disminución de la depuración de creatinina pueden requerir modificación de la dosis de capecitabina.
- ¹⁰ El cetuximab está indicado en combinación con el tratamiento basado en irinotecan en pacientes refractarios a la quimioterapia basada en irinotecan o como agente único en pacientes que no toleran el irinotecan.
- ¹¹ Si los pacientes toleran estos agentes.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA:1 (PÁGINA 3 DE 5)

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA

**FOLFOX
FOLFOX4**

Oxaliplatino 85 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
 Leucovorin 200 mg/m² IV en 2 horas, los días 1 y 2
 5-FU 400 mg/m² IV en bolo, luego 600 mg/m² IV en
 22 horas en infusión continua, los días 1 y 2
 Repetir cada 2 semanas¹

FOLFOX6

Oxaliplatino 100 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
 Leucovorin* 400 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
 5-FU 400 mg/m² IV en bolo el día 1, luego 2.4-3.0 g/m² IV
 en 46 horas en infusión continua
 Repetir cada 2 semanas^{2,3}

mFOLFOX6

Oxaliplatino 85 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
 Leucovorin* 350 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
 (Leucovorin* 400 mg/m² es la dosificación actualmente
 utilizada en los estudios de Intergrupos en EEUU)
 5-FU 400 mg/m² IV en bolo el día 1, luego 2.4g/m² IV
 en 46 horas en infusión continua
 Repetir cada 2 semanas^{4,5}

FOLFOX7

Oxaliplatino 130 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
 Leucovorin* 400 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
 5-FU 2.4g/m² IV en infusión continua, los días 1 y 2
 Repetir cada 2 semanas⁶

FOLFIRI^{7,8}

Irinotecan 180 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
 Leucovorin* 400 mg/m² IV en 2 horas antes del 5-FU,
 los días 1 y 2
 5-FU 400 mg/m² IV en bolo, luego 600 mg/m² IV en 22 horas
 en infusión continua, los días 1 y 2
 Repetir cada 2 semanas

Irinotecan 180 mg/m² IV en 90 minutos, el día 1

Leucovorin* 400 mg/m² IV en infusión en 2 horas durante la
 administración de irinotecan, el día 1
 5-FU 400 mg/m² IV en bolo, luego 2.4-3 g/m²
 en 46 horas en infusión continua
 Repetir cada 2 semanas

Bevacizumab + regímenes que contienen 5FU:^{9,10}

Bevacizumab 5 mg/kg IV cada 2 semanas +
 5-FU y leucovorin
 o IFL
 o FOLFOX
 o FOLFIRI

IFL¹¹ en combinación con bevacizumab^{12,13}

Irinotecan 125 mg/m² IV en 90 minutos, los días 1, 8, 15, 22
 Leucovorin 20 mg/m² IV los días 1, 8, 15, 22
 5-FU 500 mg/m² IV los días 1, 8, 15, 22
 Repetir cada 6 semanas

*La dosis de leucovorin en Europa es de 200 mg/m² y en EEUU es de 400 mg/m², de acuerdo al isómero utilizado.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA:1 (PÁGINA 3 DE 5)

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA

Capecitabina¹⁴

2,500 mg/m²/día VO en dos dosis divididas, los días 1-14
seguido por 7 días de descanso
Repetir cada 3 semanas

Régimen Mayo^{15,16}

5-FU/leucovorin en bolo o infusión
Leucovorin 20 mg/m² IV en bolo, los días 1-5
5-FU 425 mg/m² IV en bolo una hora después de iniciar
el leucovorin, los días 1-5
Repetir cada 4 semanas

Régimen Roswell-Park¹⁷

Leucovorin 500 mg/m² IV a pasar en 2 horas los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36
5-FU 500 mg/m² IV en bolo una hora después de iniciar
Leucovorin los días 1, 8, 15, 22, 29, 36
Repetir cada 6 semanas

de Gramont¹⁸

Leucovorin* 400 mg/m² IV a pasar en 2 horas, los días 1 y 2
5-FU 400 mg/m² en 2 horas, luego 600 mg/m² IV, en infusión
continua para 22 horas, los días 1 y 2
Repetir cada 2 semanas

5-FU IV prolongado¹⁹

5-FU 300 mg/m²/d en infusión IV prolongada

Irinotecan^{20,21}

Irinotecan 125 mg/m² IV en 90 minutos, los días 1, 8, 15, 22
Repetir cada 6 semanas

Irinotecan 300-350 mg/m² IV en 90 minutos el día 1
Repetir cada 3 semanas

Cetuximab ± irinotecan²²

Cetuximab 400 mg/m² 1a. Infusión, luego 250 mg/m² semanalmente
±
Irinotecan
o
350 mg/m² IV cada 3 semanas
180 mg/m² IV cada 2 semanas
o
125 mg/m² cada semana x 4 semanas
Cada 6 semanas

*La dosis de leucovorin en Europa es de 200 mg/m² y en Estados Unidos es de 400 mg/m², de acuerdo al isómero utilizado.

[Ver pies de página en la página 5 de 5 COL-B](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA:1 (PÁGINA 5 DE 5)

REFERENCIAS DE QUIMIOTERAPIA

- 1 Goldberg R, Sargent DJ, Morton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23-30.
- 2 Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):229-237.
- 3 Maindault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *Eur J Cancer* 1999;35:1338-1342.
- 4 Cheeseman S, Joel S, Chester J, et al. A "modified de Gramont" regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2002;87:393-399.
- 5 Welles L, Hochster H, Ramanathan R et al. Preliminary results of a randomized study of safety and tolerability of three oxaliplatin-based regimens as first-line treatment for advanced colorectal cancer ("Tree" study). *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings*;22(14S):3537.
- 6 de Gramont A, Cervantes A, Andre T et al. OPTIMOX study: FOLFOX7/LV5FU2 compared to FOLFOX4 in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings*;22(14S):3525.
- 7 Douillard J, Cunningham D, Roth A et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041-1047.
- 8 Andre T, Louvet C, Maindault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- 9 Mass RD, Fyfe G, Hambleton, et al. Bevacizumab in combination with 5-FU/leucovorin improves survival in patients with metastatic colorectal cancer: a combined analysis. *J Clin Oncol 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings*;22(14S):3616.
- 10 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth J, et al. Bevacizumab in combination with 5-fluorouracil and leucovorin: A promising regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium 2004 [abstr 286]*.
- 11 Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-914.
- 12 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2335-2342.
- 13 Hedrick E, Hurwitz H, Sarkar S, et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:249 [abstr 3517].
- 14 VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106.
- 15 Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:1967-1972.
- 16 O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for six months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-250.
- 17 Petrelli N, Herrera L, Rustum Y et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1559-1565.
- 18 de Gramont A, Bosset C, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-815.
- 19 Lokich J, Ahlgren J, Gullo J et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989;7:425-432.
- 20 Cunningham D, Pyrhonen S, James R et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 1998;352:1413-1418.
- 21 Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(5):807-814.
- 22 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

PRINCIPIOS DE LA VALORACIÓN DEL RIESGO DE LA ENFERMEDAD EN ESTADIO II^{1,2,3}

- Preguntar al paciente cuánta información quisiera conocer respecto al pronóstico.
- Discusión entre el paciente y el médico referente a los riesgos potenciales del tratamiento en comparación con los beneficios potenciales. Esta debería incluir la discusión de las evidencias que apoyan el tratamiento, las suposiciones del beneficio a partir de las evidencias indirectas, la morbilidad asociada al tratamiento, las características pronósticas de alto riesgo y las preferencias del paciente.
- Al determinar si debe administrarse terapia adyuvante, se deben tomar en consideración los siguientes:
 - ⌘ El número de ganglios linfáticos analizados después de la cirugía
 - ⌘ Las características de mal pronóstico (p.ej., lesión T4, perforación, afección linfovascular peritumoral, histología pobremente diferenciada)
 - ⌘ Valoración de otras enfermedades coexistentes y esperanza de vida anticipada.
- El beneficio de la quimioterapia adyuvante no mejora la supervivencia más de 5 por ciento.

- ¹ Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;16(22):3408-3419.
- ² Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the cancer care Ontario program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004;16(22):3395-3407.
- ³ Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22(10):1797-1806.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

COL-C

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA ADYUVANTE (1 DE 3)

5-FU/leucovorin

- Leucovorin 500 mg/m² en infusión de 2 h y repetir semanalmente x 6
- 5-FU 500 mg/m² en bolo 1 h después de iniciar el leucovorin y repetir semanalmente x 6.
- Cada 8 semanas por 4 ciclos¹
- 5-FU 425 mg/m² + leucovorin 20 mg/m² diariamente x 5, cada 4-5 sem por 6 ciclos^{1,2}
- 5-FU 370-400 mg/m² + leucovorin 400* mg/m² diariamente x 5 d, cada 28 d x 6 ciclos³

Capecitabina⁴

Capecitabina 1250 mg/m² dos veces al día los días 1-14 cada 3 sem x 24 sem

FOLFOX⁵

Leucovorin 200 mg/m² en 2 h, seguido de 5-FU 400 mg/m² en bolo, luego 5-FU 600 mg/m² en infusión de 22 h en 2 días consecutivos cada 14 días x 12 ciclos.
Oxaliplatino 85 mg/m² en 2 h el día 1 simultáneamente con el leucovorin

FOLFOX6

Oxaliplatino 100 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
Leucovorin* 400 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
5-FU 400 mg/m² IV en bolo el día 1, luego 2.4-3.0 g/m² IV en 46 horas en infusión continua
Repetir cada 2 semanas.^{6,7}

mFOLFOX6

Oxaliplatino 85 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
Leucovorin 350 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
(leucovorin* 400 mg/m² es la dosis actual utilizada en EEUU en los estudios de Intergrupos)
5-FU 400 mg/m² IV en bolo el día 1, luego 2.4 g/m² IV en 46 horas en infusión continua
Repetir cada 2 semanas^{8,9}

FOLFOX7

Oxaliplatino 130 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
Leucovorin 400 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
5-FU IV 2.4 g/m² IV en 46 horas en infusión continua¹⁰

5-FU/leucovorin + RT¹¹

*La dosis de leucovorin en Europa es de 200 mg/m² y en Estados Unidos es de 400 mg/m², de acuerdo al isómero utilizado.

[Ver pies de página en la página 2 de 3 COL-D](#)

[Ver principios adicionales de terapia adyuvante en la página 3 de 3 COL-D](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA ADYUVANTE (2 DE 3)

- ¹ Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ. Fluorouracil, leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:256A [abstr 982].
- ² O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-250.
- ³ Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International multicentre pooled analysis of colon cancer trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345(8955):939-944.
- ⁴ Cassidy J, Scheithauer W, McKengrick J et al. Capecitabine vs bolus 5-FU/leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 [abstr 3509].
- ⁵ Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
- ⁶ Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):229-237.
- ⁷ Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *Eur J Cancer* 1999;35:1338-1342.
- ⁸ Cheeseman S, Joel S, Chester J, et al. A "modified de Gramont" regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2002;87:393-399.
- ⁹ Welles L, Hochster H, Ramanathan R et al. Preliminary results of a randomized study of safety and tolerability of three oxaliplatin-based regimens as first-line treatment for advanced colorectal cancer ("Tree" study). *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings*;22(14S):3537.
- ¹⁰ DeGramont A, Cervantes A, Andre T et al. OPTIMOX study: FOLFOX7/LV5FU2 compared to FOLFOX4 in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings*;22(14S):3525.
- ¹¹ Willet CG, Fung CY, Kaufman DS, et al. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1112-1117.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA ADYUVANTE (3 DE 3)

- La capecitabina parece ser equivalente al 5-FU/leucovorin en bolo en los pacientes en estadio III.¹ Esta es una extrapolación de los datos disponibles.
- FOLFOX parece ser superior en los pacientes en estadio III pero los datos no apoyan la superioridad estadística en los pacientes en estadio II.²
- El 5-FU/leucovorin/irinotecan en bolo no debe utilizarse en la terapia adyuvante.³ No se dispone todavía de datos de la infusión de 5-FU/leucovorin/irinotecan (FOLFIRI) o de los regímenes de combinación con capecitabina.

¹ Cassidy J, Scheithauer W, McKengrick J et al. Capecitabine vs bolus 5-FU/leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2004 [Abstr 3509].

² Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.

³ Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL in stage III colon cancer (Intergroup trial CALGB C89803). Proc Am Soc Oncol 2004;23:246 [abstr 3500].

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

PRINCIPIOS DE LA RADIOTERAPIA

- Los campos de la radiación deben incluir el lecho del tumor, que debe definirse mediante imagen radiológica preoperatoria y/o clips quirúrgicos.
- Las dosis de radiación deben ser:
 - ‰ 45-50 Gy en 25-28 fracciones.
 - ‰ La dosis para el intestino delgado debe limitarse a 45 Gy.
 - ‰ La quimioterapia basada en 5-fluorouracilo debe administrarse concurrentemente con la radiación
- Se debe considerarse RTIO, si está disponible, en pacientes con cánceres en T4 o recurrentes como un refuerzo adicional. Se prefiere la radiación preoperatoria en estos pacientes para ayudar a la resecabilidad. Si no está disponible la RTIO, se puede considerar radiación con haz externo antes de la quimioterapia adyuvante.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

"Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org"

COL-E

Estadificación

Cuadro 1

Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC) del Sistema de Estadificación TNM para el cáncer colorrectal*

Tumor primario (T)

- TX El tumor primario no puede ser valorado
 T0 No hay evidencia de tumor primario
 Tis Carcinoma *in situ*: intraepitelial o invasión de la lámina propia[†]
 T1 El tumor invade la submucosa
 T2 El tumor invade la muscularis propia
 T3 El tumor invade a través de la muscularis propia a la subserosa, o en los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados
 T4 El tumor invade directamente otros órganos o estructuras, y/o perfora el peritoneo visceral[‡]

Ganglios linfáticos regionales (N)[§]

- NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados
 N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
 N1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
 N2 Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis distantes (M)

- MX Las metástasis distantes no pueden ser valoradas
 M0 No hay metástasis distantes
 M1 Metástasis distantes

Grupo de estadificación

Estadio	T	N	M	DukesIII	MACIII
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Cualquier T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	—	D

Grado histológico (G)

- GX El grado no puede ser valorado
 G1 Bien diferenciado
 G2 Moderadamente diferenciado
 G3 Pobremente diferenciado
 G4 Indiferenciado

*Utilizado con autorización del Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria de esta información es el Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC, Sexta Edición (2002) publicado por Springer-Verlag Nueva York. (Para mayor información, visite www.cancerstaging.net). Cualquier cita de este material debe acreditarse al AJCC como fuente primaria. La inclusión de esta información aquí no autoriza a reutilizarla o a una mayor distribución sin el permiso escrito expreso de Springer-Verlag Nueva York, Inc., a nombre del AJCC.

[†]Tis incluye células de cáncer confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la lámina propia (intramucosa) sin extensión a través de la muscularis mucosae a la submucosa.

[‡]La invasión directa en T4 incluye invasión de otros segmentos del colon recto a través de la serosa; por ejemplo, invasión del colon sigmoidees por un carcinoma del ciego. El tumor adherente macroscópicamente a otros órganos o estructuras es clasificado como T4. Sin embargo, si no hay tumor microscópico en la adhesión la clasificación debería ser pT3. La subestadificación V y L debe usarse para identificar la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática.

[§]Un nódulo tumoral en el tejido adiposo pericólorrectal de un carcinoma primario sin evidencia histológica de ganglio linfático residual en el nódulo es clasificado en la categoría pN como una metástasis en el ganglio linfático regional si el nódulo tiene la forma y el contorno liso de un ganglio linfático. Si el nódulo tiene un contorno irregular, debe clasificarse en la categoría T y codificarse como V1 (invasión venosa microscópica) o como V2 (si es macroscópicamente evidente), porque hay una fuerte probabilidad de que represente invasión venosa.

[¶]Dukes B es un compuesto de mejores (T3 N0 M0) y peores (T4 N0 M0) grupos pronósticos, como Dukes C (Cualquier T N1 M0 y cualquier T N2 M0). MAC es la clasificación modificada de Astler-Coller.

Manuscrito

Categorías de consenso de la NCCN

Categoría 1: Hay consenso uniforme de la NCCN, basado en un alto nivel de evidencia, que la recomendación es apropiada.

Categoría 2A: Hay consenso uniforme de la NCCN, basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, que la recomendación es apropiada.

Categoría 2B: No hay consenso uniforme de la NCCN (pero no hay desacuerdo mayor), basado en un menor nivel de evidencia incluyendo experiencia clínica, que la recomendación es apropiada.

Categoría 3: Hay desacuerdo mayor de la NCCN que la recomendación es apropiada.

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Visión general

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres y mujeres en Estados Unidos. En 2005 habrá un estimado de 104,950 casos nuevos de cáncer del colon. Durante el mismo año, se calcula que 56,290 personas morirán por cáncer del colon y del recto.¹ A pesar de estas estadísticas, la mortalidad por cáncer del colon ha disminuido en los últimos 30 años, posiblemente debido a un diagnóstico más temprano por el escrutinio y mejores tratamientos.

Este manuscrito resume las guías de práctica de la NCCN para manejar el cáncer del colon. Las guías empiezan con la presentación clínica del paciente al médico de atención primaria o al gastroenterólogo, y discute el diagnóstico, estadio patológico, manejo quirúrgico, tratamiento adyuvante, manejo de la enfermedad recurrente y metastásica, y la vigilancia del paciente. Al revisar estas

guías, los clínicos deben estar conscientes de varias cosas. Primero, estas guías se adhieren al sistema de estadificación TNM (tumor/ganglio/metástasis) ([Cuadro 1](#)).² Además, todas las recomendaciones están clasificadas como categoría 2A excepto cuando se hace notar en el texto o en el algoritmo (ver Categorías de consenso). El panel avala unánimemente dar prioridad al tratamiento de los pacientes en un estudio clínico sobre el tratamiento convencional o aceptado. Esto es especialmente cierto en los casos de enfermedad avanzada y en pacientes con cáncer colorrectal localmente agresivo que están recibiendo una modalidad de tratamiento combinado.

Etapificación

La sexta edición del Comité Americano Conjunto de Cáncer del Manual de estadificación del cáncer del AJCC incluye varias modificaciones al sistema de estadificación del colon y recto. En esta versión del sistema de estadificación, los nódulos metastásicos lisos en la grasa pericólica o perirrectal son considerados metástasis de ganglios linfáticos y deben ser incluidos en la estadificación N. Los nódulos metastásicos de contorno irregular en la grasa peritumoral son considerados invasión vascular.

El estadio II se subdivide ahora en IIA (si el tumor primario es T3) y IIB (para las lesiones T4). El estadio III se subdivide en IIIA (T1 a T2, N1, M0), IIIB (T3 a T4, N1, M0), y IIIC (cualquier T, N2, M0). La diferencia entre la enfermedad N1 y N2 está en el número de ganglios involucrados: las lesiones N1 tienen 1 a 3 ganglios linfáticos regionales positivos, mientras que los tumores N2 tienen cuatro o más ganglios regionales positivos. La diferencia en la supervivencia a cinco años es sustancial: en el estadio IIIA es de 59.8%, en el estadio IIIB es de 42.0%, y en el estadio IIIC es de 27.3%.³ Además, la estadificación actual sugiere que el cirujano marque el área del espécimen en la penetración más profunda del tumor para que el patólogo pueda valorar directamente el margen radial. Se alienta al

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. Las guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

cirujano a calificar lo completo de la resección como (1) R0 para la resección completa con todos los márgenes negativos; (2) R1 para la resección incompleta del tumor con afección microscópica de un margen; y (3) R2 para la resección incompleta del tumor con tumor residual macroscópico no resecado.

Valoración del riesgo

Los parientes de primer grado de pacientes con adenomas de nuevo diagnóstico⁴ o carcinoma invasor⁵ tienen riesgo aumentado de cáncer colorrectal. Por lo tanto, los pacientes con cáncer del colon, especialmente si tienen 50 años de edad o menos y aquellos en que se sospecha cáncer del colon hereditario sin poliposis (CCHSP), poliposis adenomatosa familiar (PAF), o PAF atenuada deben recibir consejo respecto a su historia familiar, como se detalla en las [Guías de práctica clínica de la NCCN del escrutinio del cáncer colorrectal](#).

Presentación clínica y tratamiento

Manejo del cáncer polipoides

Antes de tomar una decisión respecto a la resección quirúrgica de un pólipo adenomatoso o de un adenoma vellosos endoscópicamente resecado, los médicos deben revisar la patología y consultar con los pacientes.⁶ El panel recomienda marcar el sitio del pólipo durante la resección endoscópica. Los pólipos que tienen cambios carcinomatosos confinados a la mucosa (carcinoma in situ o displasia severa) no tienen potencial metastásico y son tratados adecuadamente con polipectomía competa. Si un pólipo ha sido completamente resecado en la polipectomía y muestra carcinoma invasor (p.ej., cáncer que ha penetrado la muscularis mucosae a la submucosa) sin características adversas, no requiere cirugía adicional.⁷ Si ha ocurrido invasión profunda en el tallo o si tiene características adversas (como lesiones grado 3 a 4, invasión linfática, o márgenes positivos), está indicada una colectomía en bloque.^{6,8,9} En forma similar,

si el paciente tiene un adenoma vellosos de base amplia o un adenoma velloglandular, o si el espécimen está fragmentado, puede ser necesaria una colectomía.⁷ La cirugía laparoscópica es una opción (ver abajo). En todos los pacientes en que se han resecado pólipos se debe practicar colonoscopia total para descartar otros pólipos sincrónicos, así como endoscopia de vigilancia de seguimiento apropiada.¹⁰ No está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con lesiones en estadio I.

Manejo del cáncer del colon invasor

Los pacientes que se presentan con cáncer del colon invasor requieren un estudio completo de estadificación, incluyendo revisión histológica del tejido, colonoscopia total, biometría hemática completa, plaquetas, química sanguínea, determinación del antígeno carcinoembrionario (ACE), radiografía del tórax y estudio de tomografía computarizada (TC) del abdomen y de la pelvis.¹¹ Para el cáncer de colon resecable, el procedimiento quirúrgico de elección es la colectomía con extirpación en bloque de los ganglios linfáticos regionales.¹² La colectomía laparoscópica se ha avanzado a un enfoque para el manejo quirúrgico del cáncer del colon. Un estudio europeo ha mostrado alguna ventaja en la supervivencia del enfoque laparoscópico, pero el número de pacientes fue pequeño.¹³ Recientemente se reportaron los primeros resultados de un estudio aleatorizado en EEUU que comparó la cirugía laparoscópica con la cirugía abierta para el cáncer del colon curable.¹⁴ Un total de 872 pacientes con adenocarcinoma de colon (sin enfermedad avanzada) fueron distribuidos en forma aleatoria a colectomía abierta o laparoscópica. Después de una mediana de 4.4 años de seguimiento, se observaron tasas similares de recurrencia en los dos grupos. Basado en este estudio así como en la experiencia clínica, el panel recomienda los siguientes criterios cuando se considera la colectomía laparoscópica (COL-A): Las operaciones laparoscópicas colorrectales deben practicarse por un cirujano con experiencia^{15,16}; ausencia de lesiones en el recto, colon transversos, y adherencias

abdominales prohibitivas; ausencia de enfermedad local avanzada o metastásica; sin obstrucción intestinal aguda o perforación por el cáncer; y requiere una exploración abdominal completa.¹⁷ Para el cáncer del colon resecable que está causando obstrucción, se recomienda también resección con derivación, seguida de colectomía o inserción de stent seguida de colectomía. Si el cáncer es irresecable se debe considerar una colostomía de derivación seguida por una resección paliativa.

Quimioterapia adyuvante para el cáncer del colon resecable

Después del tratamiento quirúrgico primario, el panel recomienda 6 meses de 5-FU (5-fluorouracilo)/leucovorin (categoría 1),¹⁶⁻²¹ capecitabina,²² o quimioterapia adyuvante con FOLFOX (5-FU/leucovorin/oxaliplatino en infusión)²³ en pacientes con carcinoma del colon en estadio III (ganglios positivos). Puede considerarse también 5-FU/leucovorin combinado con radioterapia en la enfermedad T4, N1-2.²⁴ En el cáncer del colon en estadio II no se considera estándar la quimioterapia adyuvante post-operatoria. El Estudio de Intergrupo 0035 mostró una tendencia hacia la disminución de la tasa de recurrencia con quimioterapia versus cirugía sola, pero no se encontraron ventajas en la supervivencia.²⁵ El Análisis Multicéntrico Internacional Acumulado de Estudios de Cáncer del Colon B2 incluyó datos de 1016 pacientes con cáncer en estadio II que fueron distribuidos en forma aleatoria a recibir 5-FU mas leucovorin o a observación. Las tasas de supervivencia libres de eventos fueron de 76% y 73%, respectivamente (Índice de riesgo a 5 años, 0.83; IC 90%, 0.72 a 1.07).²⁶ Sin embargo, los pacientes en estadio II con alto riesgo, definidos como los que tienen características de mal pronóstico, incluyendo un grado histológico avanzado (lesiones grado 3 o 4), invasión linfovascular peritumoral, obstrucción intestinal en la presentación, perforación del colon en el sitio del tumor, y ganglios inadecuadamente muestreados, pueden considerarse para quimioterapia adyuvante con 5-FU/leucovorin, capecitabina, o FOLFOX.^{21,27,28} (Ver en [COL-C](#) los principios de la valoración del

riesgo para la enfermedad en estadio II). Estos pacientes deben ingresar en un estudio clínico si es posible, o pueden ser observados. La quimioterapia post-operatoria con radiación podría beneficiar a los pacientes en T4, N0, a los pacientes que tienen lesiones en T3 con perforación localizada, indeterminada, o ganglios positivos.²⁴ Para los principios de la radioterapia ver [COL-E](#)).

El uso de la terapia de combinación con irinotecan/5-FU/leucovorin u oxaliplatino/5-FU/leucovorin como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer del colon resecado ha despertado considerable interés. Debido a que ambos regímenes de combinación han mostrado una mejor respuesta y supervivencia en el cáncer del colon avanzado, se espera que la terapia de combinación muestre beneficios en la supervivencia en los pacientes que reciben irinotecan u oxaliplatino como terapia adyuvante. El estudio Europeo MOSAIC valoró la eficacia de FOLFOX4 comparado con 5-FU/leucovorin como adyuvante en pacientes con cáncer del colon resecado estadio II o III.²³ Después de tres años, se observó una mejoría significativa de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) con el régimen FOLFOX4 (78.2% vs. 72.9%; un 23% de reducción del riesgo en el grupo que recibió FOLFOX4). Es demasiado pronto para observar diferencias en la supervivencia global (SG). Recientemente se reportó un análisis de los datos de pacientes individuales de 12,915 pacientes de 15 estudios clínicos aleatorizados adyuvantes, que sugirió que la SLE después de 3 años de seguimiento es un objetivo primario apropiado para los estudios clínicos del colon basados en 5-FU como adyuvante, aunque la mejoría marginalmente significativa en la SLE a 3 años puede no indicar beneficios significativos en la SG a los 5 años.²⁹ En este punto, el panel recomienda que se considere el régimen FOLFOX en circunstancias de quimioterapia adyuvante. El estudio de Intergrupos de EE.UU. CALBG C89803 examinó el irinotecan mas fluorouracilo/leucovorin (IFL) versus 5-FU/leucovorin (FL) en el cáncer del colon en estadio III.³⁰ Los resultados preliminares presentados en la reunión anual de

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

ASCO 2004 no mostraron mejoría de la supervivencia global ($p=9.88$) o de la supervivencia libre de enfermedad ($p=9.84$) con el régimen IFL, comparado con el régimen FL. Sin embargo, el perfil de toxicidad muestra que el tratamiento con IFL se asocia a un mayor grado de neutropenia, fiebre neutropénica, y muerte. Se concluyó que el régimen IFL en bolos semanales no debe utilizarse en el manejo del cáncer del colon en estadio III. El resultado de otros estudios de tratamiento adyuvante para el cáncer del colon en EE.UU., el estudio NSABP (oxaliplatino/5-FU/leucovorin) está pendiente. En la actualidad, es razonable considerar tratamiento para el cáncer del colon resecado con alto riesgo así como cuando existen múltiples ganglios positivos o perforación.

Manejo de la enfermedad metastásica localizada

Los pacientes con cáncer de colon en estadio IV o enfermedad recurrente pueden presentarse con metástasis hepáticas localizadas como única manifestación de su enfermedad diseminada. Si un paciente es candidato para cirugía y las metástasis hepáticas se consideran resecables, el panel recomienda colectomía seguida de resección hepática³¹ o colectomía con quimioterapia neoadyuvante con FOLFIRI o FOLFOX (categoría 2B) y una resección hepática estadiificada, ver principios de cirugía ([COL-A](#)). El tratamiento de las metástasis hepáticas mediante resección tiene como resultado 38% de supervivencia a cinco años.³² Si la lesión hepática se considera irresecable, se debe considerar resección limitada del colon si el paciente tiene un riesgo sustancial de obstrucción o si la carga hepática es baja.³³ La terapia ablativa³⁴ de la enfermedad hepática utilizando ablación con radiofrecuencia o criocirugía puede considerarse al tiempo de la cirugía (categoría 2B).

En los pacientes en que se han resecado completamente las metástasis hepáticas se debe ofrecer 4 a 6 meses de quimioterapia adyuvante. Un estudio mostró que la combinación de fluorodesoxiuridina (FUDR) en infusión en la arteria hepática mas quimioterapia sistémi-

ca fue superior a la quimioterapia sistémica sola después de la resección hepática.³⁵ Por lo tanto, se recomienda el tratamiento con infusión en la arteria hepática con o sin 5-FU/leucovorin (categoría 2B), o con infusión continua IV de 5-FU.

Opciones adicionales de terapia adyuvante incluyen regímenes con actividad sobre la enfermedad metastásica diseminada, 5-FU/leucovorin sistémico,³⁶ FOLFOX,³⁷ infusión continua de 5-FU, FOLFIRI,^{39,40} o capecitabina en monoterapia.⁴¹ Aunque los resultados de los estudios de fase III son prometedores,^{42,43} la terapia de combinación con capecitabina no puede recomendarse como tratamiento convencional hasta que se disponga de los datos de los estudios de fase III. Se considera la observación en pacientes que han completado la quimioterapia neoadyuvante. En este punto, el bevacizumab, un anticuerpo anti-VEGF, no se recomienda en circunstancias adyuvantes porque los datos de seguridad de este fármaco no están disponibles todavía. La quimioterapia intraperitoneal se considera investigacional, en vista de la ausencia de evidencia de que prolongue la vida.⁴⁴ Los pacientes con metástasis hepáticas irresecables deben recibir terapia de salvamento.

La enfermedad metastásica puede presentarse también en el pulmón. Los pacientes con una lesión única en el pulmón que pueden ser sometidos a resección, deben considerarse para colectomía con extirpación en bloque de los ganglios seguida de toracotomía y resección del nódulo pulmonar estadiificada. La resección pulmonar y hepática combinada de la enfermedad metastásica resecable se ha utilizado en casos selectivos.⁴⁵ Un periodo de espera biológica hasta de 2 meses puede distinguir a los pacientes que tienen mayor probabilidad de beneficiarse con la metastasectomía debido a la enfermedad indolente. La quimioterapia neoadyuvante utilizando FOLFOX o FOLFIRI, con o sin bevacizumab, puede considerarse para metástasis múltiples, con objeto de hacer posible la resección. La terapia adyuvante post-operatoria en pacientes con metástasis

pulmonares incluye 5-FU, leucovorin, FOLFIRI, FOLFOX, infusión continua de 5-FU, y capecitabina. La observación se considera en pacientes tratados con terapia neoadyuvante. Si un paciente no puede someterse a resección o si tiene lesiones múltiples irresecables, se debe considerar una resección del colon limitada seguida de terapia de salvamento. La cirugía en pacientes con obstrucción inminente incluye resección del colon, colostomía de derivación, o desviar la obstrucción inminente.

Terapia de salvamento

El manejo actual del cáncer del colon metastásico diseminado utiliza varios fármacos activos, tanto en combinación como agentes únicos: 5-FU/leucovorin, irinotecan, oxaliplatino, capecitabina, bevacizumab y cetuximab. La selección del tratamiento se basa en la consideración del tipo y tiempo del tratamiento previo que ha sido administrado y los diferentes perfiles de toxicidad de los fármacos.

Como tratamiento primario de la enfermedad metastásica en un paciente con buena tolerancia del tratamiento intensivo, las guías recomiendan terapia de combinación consistente en fluoropirimidinas: FOLFOX o FOLFIRI, con o sin bevacizumab; 5-FU/leucovorin/irinotecan en bolos con bevacizumab; 5-FU/leucovorin con bevacizumab (categoría 3B).^{37,39,46-50} Para la selección preferida de la secuencia, se puede consultar la quimioterapia de la enfermedad avanzada o metastásica ([COL-B](#)). Las guías proporcionan las referencias de los hallazgos preliminares del estudio de la NCCTG/Intergupo N9741 en el que se encontró que el grupo de oxaliplatino/FU/leucovorin mostró mejoría de la supervivencia global en comparación con la combinación de irinotecan/FU/leucovorin (18.6 vs. 14.1 meses, $P = .002$).⁵¹ Estos hallazgos no se consideran definitivos porque hay complejidades en la interpretación de los resultados debido a la falta de disponibilidad de oxaliplatino como agente de cruzamiento y el uso de 5-FU en infusión en el grupo de oxaliplatino en comparación con 5-FU en bolos en la combinación con irinotecan.⁵² Si se utiliza la

combinación de irinotecan/5-FU/leucovorin, las guías advierten sobre la posible toxicidad que se ha asociado con este régimen.⁵³ Si la recurrencia está confinada al hígado, se puede considerar tratamiento dirigido al hígado.⁵⁴ La combinación de bevacizumab con quimioterapia basada en 5-FU IV está aprobada como tratamiento de primera línea; sin embargo, se requiere precaución porque los pacientes ancianos tienen riesgo aumentado de accidente cerebrovascular y de otros eventos arteriales. El cetuximab, un anticuerpo anti-EGFR, debe combinarse con irinotecan. Sin embargo, en los pacientes que no toleran irinotecan, se puede considerar el tratamiento con cetuximab como agente único.⁵⁵

En pacientes que no toleran el manejo agresivo de primera línea, las guías recomiendan FU/leucovorin en bolos o en infusión,^{36,56} con o sin bevacizumab (categoría 3B),^{48,49} capecitabina como agente único,⁴¹ o infusión prolongada de FU57 con o sin leucovorin. Al planear el tratamiento de segunda línea, se debe notar que el irinotecan puede utilizarse como agente único si el paciente ha recibido 5-FU/leucovorin previamente, mientras que se debe administrar oxaliplatino con 5-FU porque el agente único tiene poca actividad en estas circunstancias.⁵¹ Los pacientes con cáncer metastásico con un estado de desempeño de 3 o 4 deben recibir los mejores cuidados de apoyo.

Vigilancia post-tratamiento

La vigilancia post-tratamiento de los pacientes con cáncer de colon sigue siendo controvertida.⁵⁸ Un meta-análisis reciente sugiere cierto beneficio del escrutinio más agresivo, pero aspectos metodológicos relacionados con los estudios analizados hacen difícil una determinación definitiva.⁵⁹ Además, el meta-análisis no proporciona información respecto a cuál componente de la vigilancia intensa proporcionó el beneficio. Los oncólogos llevan a cabo vigilancia en estos pacientes para valorar las complicaciones terapéuticas, descubrir una recurrencia potencialmente resecable para curación, identificar

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. Las guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

nuevas neoplasias metacrónicas en un estadio preinvasor, y tranquilizar al paciente. En los pacientes tratados con éxito que no tienen enfermedad residual, el panel recomienda historia clínica y exploración física cada 3 meses los primeros 2 años y después cada 6 meses un total de 5 años.

Para lesiones en T2 o más, se recomienda una prueba de ACE basal y cada 3 meses durante 2 años, y después cada 6 meses los siguientes 2 a 5 años si el clínico determina que el paciente es un candidato potencial para cirugía agresiva curativa.⁶⁰⁻⁶² La colonoscopia está indicada el primer año de la resección (o en los primeros 3 a 6 meses si no se practicó antes de la operación debido a obstrucción) y se repite anualmente si se observan pólipos neoplásicos; se recomienda vigilancia colonoscópica por lo menos cada 2-3 años si el colon está libre de pólipos.⁶³ Los datos muestran que los pacientes con historia de cáncer colorrectal tienen riesgo aumentado de desarrollar segundos cánceres,⁶⁴ y las colonoscopías de vigilancia están dirigidas a extirpar los pólipos metacrónicos. La TC puede considerarse en pacientes con alto riesgo de recurrencia, p.ej., los que tienen invasión perineural o venosa o tumores pobremente diferenciados.⁶⁵

Manejo de un nivel creciente del antígeno carcinoembrionario

El manejo de los pacientes con un nivel elevado de ACE después de la resección debe incluir colonoscopia; TC torácica, abdominal y pélvica; y exploración física cuidadosa. Si el estudio es normal en presencia de un ACE creciente, está indicado repetir los estudios cada 3 meses si se presentan síntomas. Además, puede utilizarse una tomografía con emisión de positrones para determinar si pueden demostrarse metástasis aisladas.⁶⁶ El panel no recomienda la llamada “exploración abdominal ciega” en los pacientes cuyos estudios son negativos.⁶⁷ El panel consideró pero no recomendó, el uso de gammagrafía radiomarcada con anti-ACE.⁶⁸ La tomografía con emisión de positrones debe considerarse antes de la resección quirúrgica en

pacientes con sospecha de recurrencia o si se detecta una lesión aislada, resecable, confinada a un órgano.⁶⁹ Cuando se identifica enfermedad recurrente en el sitio de la anastomosis del intestino, es posible cirugía curativa. En la misma forma, las lesiones únicas en el hígado o el pulmón pueden resecarse para curación.

Resumen

El panel de la Guías del Cáncer del Colon/Recto/Ano de la NCCN considera que es necesario un enfoque multidisciplinario para manejar el cáncer colorrectal. El panel avala el concepto de que el tratamiento de los pacientes en un estudio clínico tiene prioridad sobre el tratamiento convencional o aceptado.

El procedimiento quirúrgico recomendado para el cáncer del colon resecable es una resección en bloque. En los pacientes con enfermedad en estadio III se recomienda terapia adyuvante basada en 5-FU. Un paciente que tiene enfermedad metastásica en el hígado o en el pulmón debe considerarse para resección quirúrgica si es candidato a cirugía y si la cirugía puede prolongar la supervivencia. La cirugía debe seguirse con quimioterapia adyuvante. El panel recomienda un programa conservador de vigilancia post-tratamiento en los pacientes con carcinoma del colon. Las determinaciones seriadas del ACE son apropiadas si el paciente es candidato para resección quirúrgica agresiva, si se quiere detectar recurrencia. La TC abdominal y pélvica debe utilizarse únicamente cuando hay indicaciones clínicas de posible recurrencia. Los pacientes cuya enfermedad progresa durante el tratamiento basado en 5-FU deben ser tratados con quimioterapia de combinación consistente en 5-FU/leucovorin e irinotecan u oxaliplatino.

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
2. Greene FL, Page DL, Fleming I et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
3. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer 2002. *Am Surg* 2002;236:416-442.
4. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900-905.
5. Bonelli L, Martines H, Conio M et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumors of the large bowel: A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-517.
6. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps, clinical pathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665.
7. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin* 1997;47:93-112.
8. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas. Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336.
9. Crawley JP, Petras RE, Carey WD et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive cancer? *Gastroenterology* 1986;91:419-427.
10. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
11. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D et al. Carcinoma of the colon: Detection and Preoperative staging by CT. *AJR* 1988;150:301-306.
12. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991;18:381-387.
13. Lacy AM, Garcia-Valdecasa JC, Delgado S et al. Laparoscopy assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:2224-2229.
14. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050-2059.
15. Wishner JD, Baker JW Jr, Hoffman GC et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9(11):1179-1183.
16. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;(19):51-56.
17. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994:208-213.
18. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results of from

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 1999;17:3553-3559.

19. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid. International multicenter pooled analysis of colon cancer trials (impact) investigators. Lancet 1995;345:939-944.

20. Haller DG, Catalano PJ, MacDonald JS et al. Fluorouracil (FU), Leucovorin (LV), and Levamisole (LEV) adjuvant chemotherapy for colon cancer: five year final report of INT-0089. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:256A.

21. Moore HCF, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer. Semin Oncol 1999;26:545-555.

22. Cassidy J, Scheithauer W, McKengrick J et al. Capecitabine vs bolus 5-FU/leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the XACT study): positive efficacy results of a phase III trial. J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S):3509.

23. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350(23):2343-2351.

24. Willett CG, Fung CY, Kaufman DS et al. Postoperative radiation therapy for high-risk colon cancer. J Clin Oncol 1993;11:1112-1117.

25. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/ Dukes' B2 Colon Cancer. J Clin Oncol 1995;13:2936-2943.

26. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. J Clin Oncol 1999;17:1356-1363.

27. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;22(16):3408-3419.

28. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):979-994.

29. Sargent DJ, Wieand S, Benedetti J et al. Disease-free survival (DFS) vs. overall survival (OS) as a primary endpoint for adjuvant colon cancer studies: Individual patient data from 12,915 patients on 15 randomized trials. J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S):3502.

30. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S):3500.

31. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastases. Semin Oncol 1999;26:514-523.

32. Fong J, Cohen AM, Fortner JG et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938-946.

33. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. J Am Coll Surg 2003;196:722-728.

34. Fraker DL, Soulen M. Regional therapy of hepatic metastases. Hematol Onc Clin N Am 2002;16:947-967.

35. Kemeny N, Huang Y, Cohen A et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med 1999;341:2039-2048.

36. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:14-20.
37. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
38. Leichman CG, Leichman L, Spears CP et al. Prolonged continuous infusion of fluorouracil with weekly bolus leucovorin: A phase II study in patients with disseminated colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:41-44.
39. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-914.
40. Saltz LB, Locker PK, Piroha N et al. Weekly irinotecan (CPT-11) leucovorin (LV) and fluorouracil (FU) is superior to daily x5 LV/ FU in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 1999;18:233a.
41. VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large Phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106.
42. VanCutsem E, Twelves C, Tabernero J et al. Capecitabine and oxaliplatin in combination (Xelox) as first line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: results of an international multicenter Phase II study. *Proceedings ASCO* 2003;(abstract 1023).
43. Patt Y, Lin E, Leibmann et al. Capecitabine plus irinotecan for chemotherapy-naïve patients with metastatic colorectal cancer: U.S. multicenter Phase II study. *Proceedings ASCO* 2003; (abstract 1130).
44. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of colon cancer. *Semin Oncol* 1999;26:536-539.
45. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thor Surg* 2001;71:975-979.
46. Douillard J, Cunningham D, Roth A et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047.
47. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III study. *J Clin Oncol* 2003;21:2059-2069.
48. Mass RD, Fyfe G, Hambleton et al. Bevacizumab in combination with 5-FU/leucovorin improves survival in patients with metastatic colorectal cancer: a combined analysis. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings;22(14S):3616.
49. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-2342.
50. Hedrick E, Hurwitz H, Sarkar S et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S):3517.
51. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23-30.

52. Engstrom PF, Saltz LB. Update: colorectal cancer guidelines. JNCCN 2003;1 [Suppl 3]:S9-S16.

53. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin PA et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: Summary finding of an independent panel. J Clin Oncol 2001;19:3801-3807.

54. Kemeny NE, Ron IG. Hepatic arterial chemotherapy in metastatic colorectal patients. Semin Oncol 1999;26:524-535.

55. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-345.

56. DeGramont A, Bosset C, Milan C et al. Randomized trial comparing monthly low dose leucovorin and fluorouracil bolus and bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French Intergroup study. J Clin Oncol 1997;15:808-815.

57. Lokich J, Ahlgren J, Gullo J et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal cancer: a Mid-Atlantic Oncology Program study. J Clin Oncol 1989;7:425-432.

58. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. Sem Oncol 2003;30:349-360.

59. Renehan AG, Matthias E, Saunders MP et al. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2002;324:1-8.

60. Benson III AB, Desch CE, Flynn PJ et al. 2000 Update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 2000;18:3586-3588.

61. Desch CE, Benson AB III, Smith TJ et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1999;17:1312-1321.

62. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: Pros and cons. Semin Oncol 1999;26:556-560.

63. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale- Update based on new evidence. Gastroenterology 2003;124:544-580.

64. Green RJ, Metlay JP, Propert K et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. Ann Int Med 2002;136:261-269.

65. Pfister DG, Benson AB, Somerfield MR. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2375-2382.

66. Libutti SK, Alexander Hr, Choyke et al. A prospective study of 2-[18F] fluoro-deoxy-D-glucose/positron emission scan, 99mTclabeled arcitumomab (ACE scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrences in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. Ann Surg Onc 2001;8:779-786.

67. Martin EN, Minton JP, Carey LC. ACE-directed second-look surgery in the asymptomatic patients after primary resection of colorectal carcinoma. Ann Surg 1985;202:310-317.

68. Moffat FL Jr, Pinsky CM, Hammershaimb L et al. Clinical utility of external immunoscintigraphy with IMMU-4 technetium-99m Fab1 antibody fragment in patients undergoing surgery for carcinoma of colon and rectum: Results of a pivotal, phase II trial. J Clin Oncol 1996;14:2295-2305.

69. Akhurst T, Larson SM. Positron emission tomography imaging of colorectal cancer. Semin Oncol 1999;26:577-583.

Bibliografía recomendada

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047.

Green FL. Laparoscopic management of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 1999;49:221-228.

Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol* 1999;26:505-513.

Kodner IJ, Gilley MT, Shemesh EI et al. Radiation therapy as definitive treatment for selected invasive rectal cancer. *Surgery* 1993;114:850-857.

Minsky BD. Adjuvant therapy of rectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:540-544.

Minsky BD, Cohen AM, Enker WE et al. Sphincter preservation in rectal cancer by local excision and post-operative radiation therapy. *Cancer* 1991;67:908-914.

Rothenberg ML, Blanke CD. Topoisomerase I inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:632-639.

Sargent DJ, Niedzwiecki D, O'Connell MJ et al. Recommendations for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:144-145.

Tempero M, Brand R, Haldeman K et al. New imaging techniques in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1995;22:448-471.

Tepper JE, O'Connell M, Hollis D et al. Analysis of surgical salvage after failure of primary therapy in rectal cancer: results from Intergroup Study 0114. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3623-3628.

Wagman R, Minsky BD, Cohen AM et al. Sphincter preservation with pre-operative radiation therapy (RT) and coloanal anastomoses: Long term follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:51-57.

Willetts CG, Compton CC, Shelleto PC et al. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 1994;73:2716-2720.

Willetts CG, Fung CY, Kaufman DS et al. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1112-1117.

Cáncer del recto

Versión 4.2005

Miembros del panel de cáncer del recto de la NCCN

*** Paul F. Engstrom, MD/Chair**
Fox Chase Cancer Center

*** Al B. Benson, III, MD**
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Yi-Jen Chen, MD, PhD
City of Hope Cancer Center

Michael A. Choti, MD
The Sidney Kimmel
Comprehensive Cancer Center at
Johns Hopkins

Raza A. Dilawari, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee
Cancer Institute

Charles A. Enke, MD
UNMC Eppley Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Marwan Fakih, MD
Roswell Park Cancer Institute

Charles Fuchs, MD
Dana-Farber/Partners Cancer Care

*** Krystyna Kiel, MD**
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

James A. Knol, MD
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

*** Lucille A. Leong, MD**
City of Hope Cancer Center

Kirk A. Ludwig, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Edward W. Martín, Jr., MD
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

Sujata Rao, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

M. Wasif Saif, MD
University of Alabama at
Birmingham Comprehensive
Cancer Center

Leonard Saltz, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center

*** John M. Skibber, MD**
The University of Texas M.D.
Anderson Cancer Center

Alan P. Venook, MD
UCSF Comprehensive Cancer
Center

Timothy J. Yeatman, MD
H. Lee Moffitt Cancer Center &
Research Institute at the University
of South Florida

*** Miembro del Comité de Redacción**

Contenido

[Miembros del panel de cáncer del recto de la NCCN](#)

Presentaciones clínicas:

[Lesión rectal, Estudio diagnóstico y estadificación clínica \(REC-1\)](#)

- [T1-2, N0: Tratamiento primario y adyuvante, Vigilancia \(REC-2\)](#)
- [T3, N0 o cualquier T, N1-2: Tratamiento primario y adyuvante, Vigilancia \(REC-3\)](#)
- [Lesión rectal, T4: Tratamiento y vigilancia \(REC-3\)](#)
- [Lesión rectal, T4: Tratamiento y vigilancia \(REC-3\)](#)
- [Cualquier T, cualquier N, M1: Metástasis resecables Tratamiento y vigilancia \(REC-4\)](#)
- [Cualquier T, cualquier N, M1: Tratamiento de metástasis irresecables \(REC-5\)](#)

[Recurrencia y estudio diagnóstico \(REC-6\)](#)

[Elevación postoperatoria del ACE \(REC-6\)](#)

[Principios de cirugía \(REC-A\)](#)

[Principios de la terapia adyuvante \(REC-B\)](#)

[Principios de radioterapia \(REC-C\)](#)

[Índice de guías](#)

[Imprimir la guía del cáncer del recto](#)

[Ordenar la versión para el paciente de la guía del cáncer del recto](#)

[Para ayuda para utilizar estos documentos, hacer clic aquí](#)

[Etapificación](#)

[Manuscrito](#)

[Referencias](#)

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo para cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se alienta especialmente la participación en estudios clínicos.

Para encontrar estudios clínicos en línea en las instituciones que pertenecen a la NCCN, [hacer clic aquí](#): nccn.org/clinical_trials/physician.html

Categorías de consenso de la NCCN: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente. Ver [Categorías de Consenso NCCN](#)

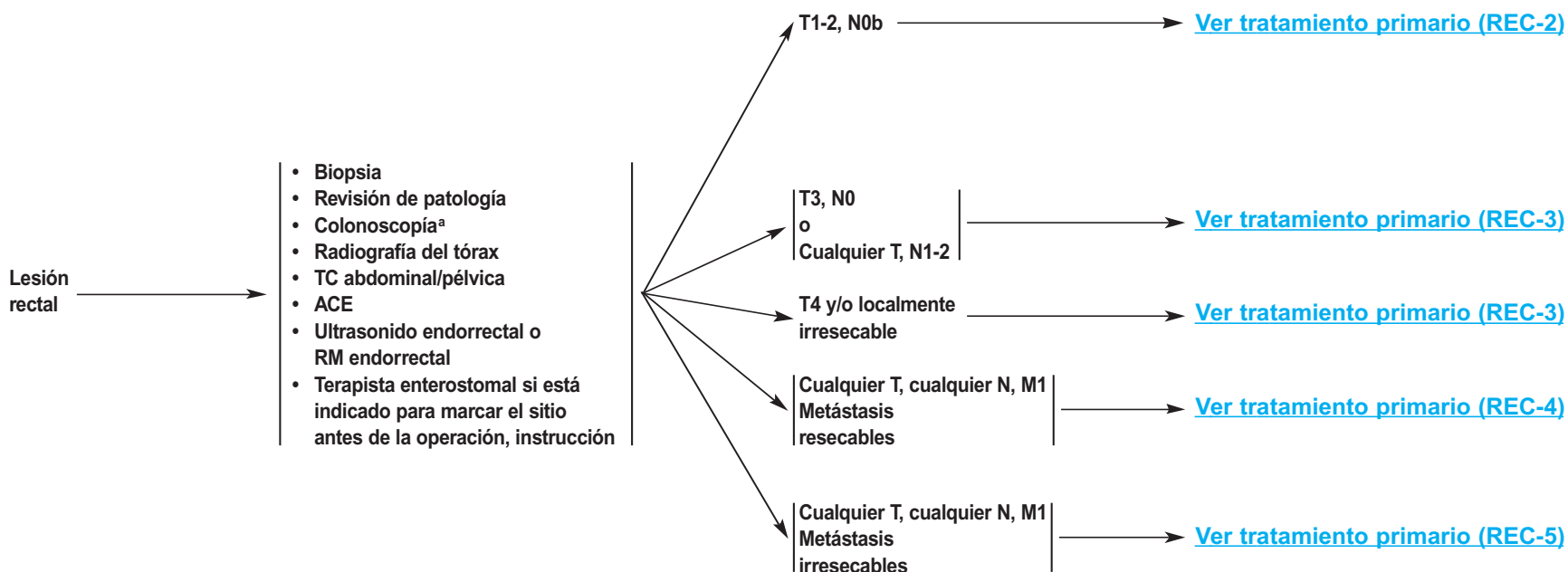
Estas guías son una declaración de consenso de los puntos de vista de los autores de los enfoques de tratamiento actualmente aceptados. Se espera que cualquier clínico que busca aplicar o consultar estas guías use su juicio médico independiente en el contexto de circunstancias individuales para determinar los cuidados o el tratamiento del paciente. La Red Nacional Integral de Cáncer no hace representaciones o garantías de ninguna clase respecto al uso o aplicación de su contenido y se desliga de cualquier responsabilidad de su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías tienen copyright de National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones incluidas no pueden ser reproducidas en ninguna forma sin la autorización expresa por escrito de la NCCN. © 2005.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

PRESENTACIÓN CLÍNICA^a

ESTUDIO DIAGNÓSTICO

ESTADIO CLÍNICO



^a A todos los pacientes con cáncer del colon se les debe aconsejar respecto a la historia familiar. Para los pacientes con sospecha de cáncer del colon hereditario sin poliposis (CCHSP), poliposis adenomatosa familiar (PAF) y PAF atenuada, ver las [guías de escrutinio colorrectal NCCN](#).

^b T1-2, N0 debe basarse en la valoración del ultrasonido o RM endorrectal.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

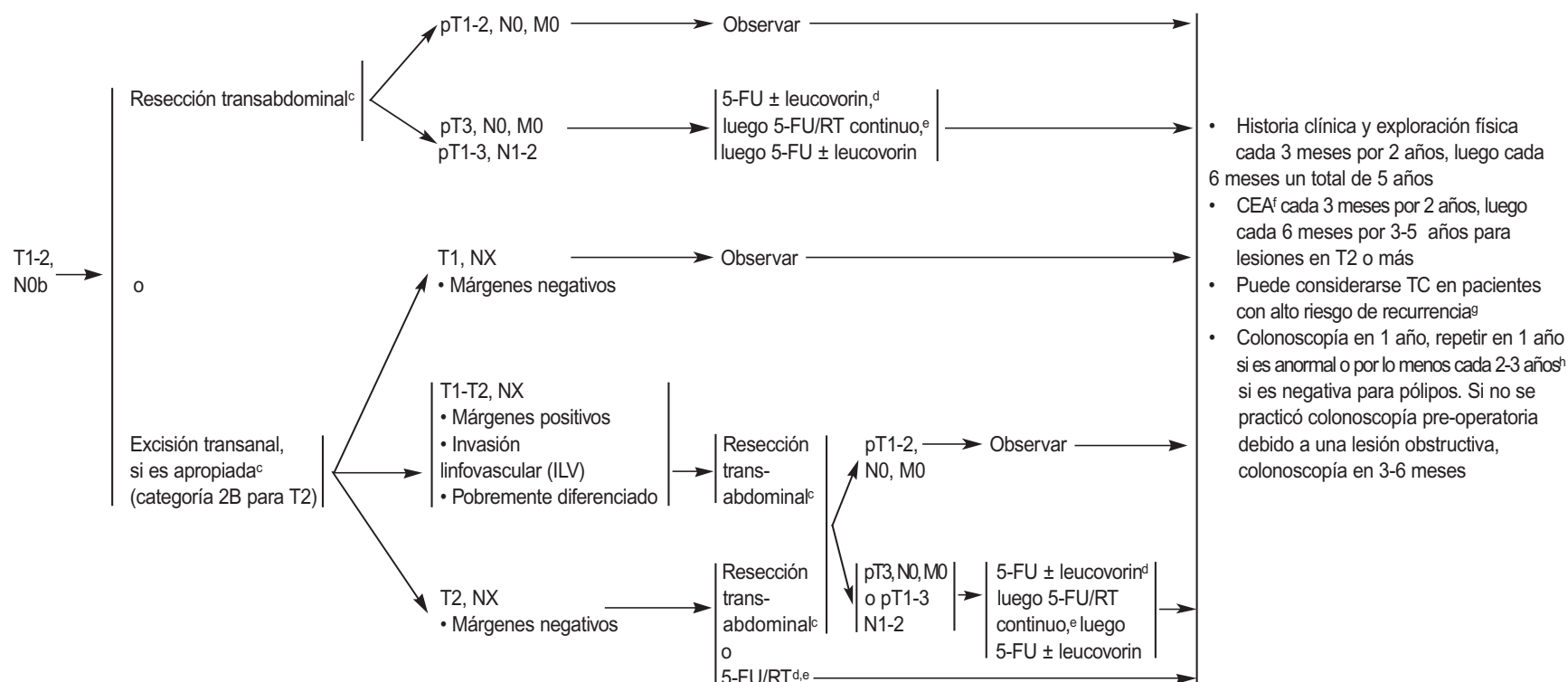
Se alienta especialmente la participación en estudios clínicos.

[Regresar a otras
presentaciones
\(Tabla del contenido\)](#)

ESTADIO TRATAMIENTO PRIMARIO
CLÍNICO

TRATAMIENTO ADYUVANTE

VIGILANCIA



^b T1-2, N0 debe basarse en la valoración del ultrasonido o RM endorrectal.

^c Ver Principios de cirugía (REC-A).

^d Ver Principios de cirugía (REC-B).

^e Ver Principios de cirugía (REC-C).

^f Si el paciente es candidato potencial de resección de metástasis aisladas.

^g La TC puede ser útil en pacientes con alto riesgo de recurrencia (invasión perineural o venosa del tumor o tumores pobremente diferenciados).

^h La incidencia de segundos cánceres colorrectales primarios es mayor que en la población general en pacientes con historia de pólipos adenomatosos.

Green RJ, Matlay

JP, Probert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of intergroup 0089. Ann Intern Med 2002;136:261-269

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

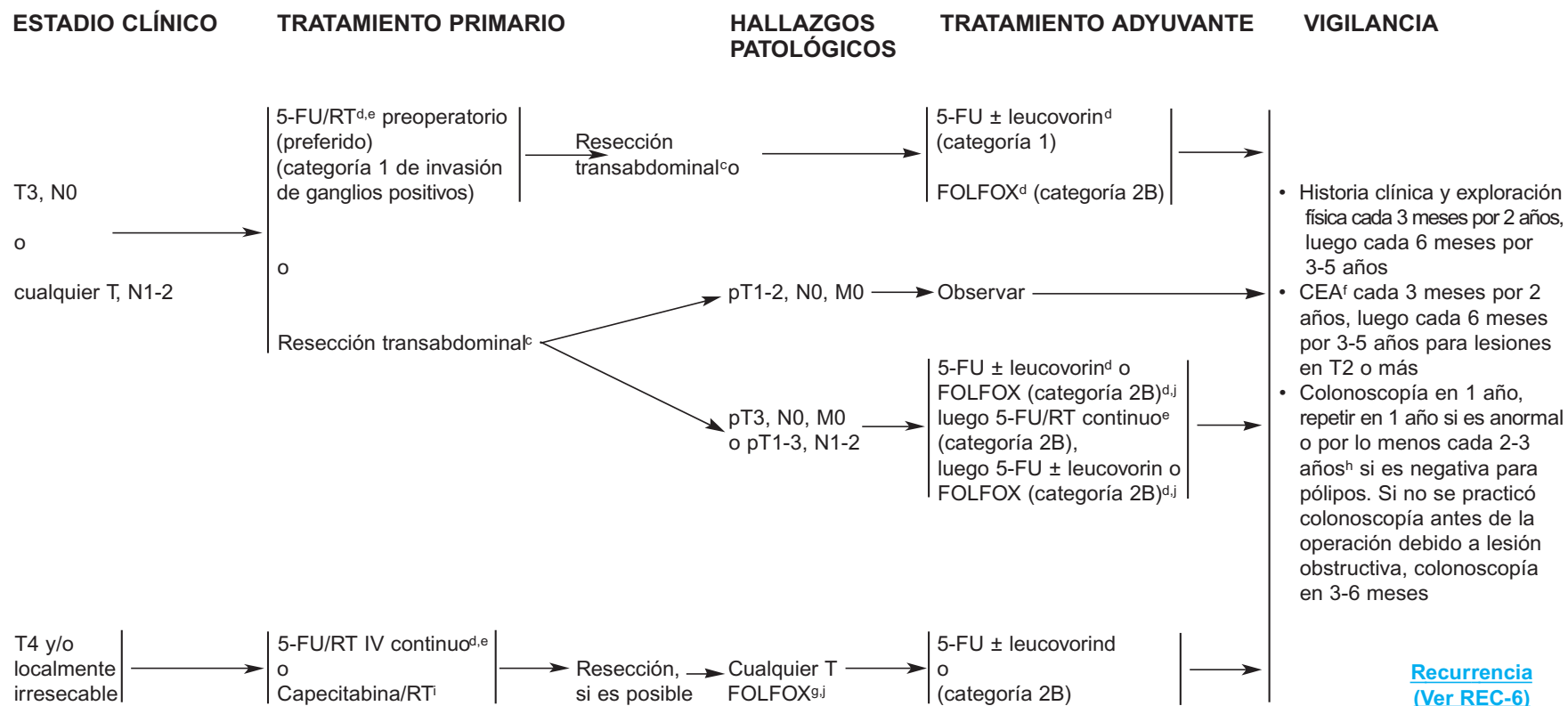
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

[Regresar a otras
presentaciones clínicas
\(Tabla del Contenido\)](#)

Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

REC-2

^c Ver Principios de cirugía (REC-A).^d Ver Principios de la terapia adyuvante (REC-B).^e Ver Principios de radioterapia (REC-C).^f Si el paciente es candidato potencial de resección de metástasis aisladas.^g La TC puede ser útil en pacientes con alto riesgo de recurrencia (invasión perineural o venosa del tumor o tumores pobremente diferenciados).^h La incidencia de segundos cánceres colorrectales primarios es mayor que en la población general en pacientes con historia de pólipos adenomatosos. Green RJ, Matlay JP, Probert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of intergroup 0089. Ann Intern Med 2002;136:261-269.ⁱ Los datos respecto al uso de capecitabina/RT son limitados y no se dispone de datos aleatorizados de estudios de fase III. Los estudios están pendientes. Kim J-Sang, Kim J-Sung, Cho, M et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;54(2)403-408.^j Un estudio de Intergrupos está comparando 5-FU/leucovorin, FOLFOX, y FOLFIRI después de cirugía.**Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.****Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.****Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.**

Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

ESTADIO CLÍNICO	TRATAMIENTO PRIMARIO	HALLAZGOS PATOLÓGICOS	TRATAMIENTO ADYUVANTE	VIGILANCIA
Cualquier T, Cualquier N, M1 Metástasis resecables	5-FU/RT pélvico ^e IV continuo o	Resección de metástasis y lesión rectal	5-FU ± leucovorind o FOLFOX (categoría 2B) o FOLFIRI	• Historia clínica y exploración física cada 3 meses por 2 años, por un total de 5 años • CEA^f cada 3 meses por 2 años, luego cada 6 meses por 3-5 años para lesiones en T2 o más • Se puede considerar TC en pacientes con alto riesgo de recurrencia^g • Colonoscopia en 1 año, repetir en 1 año si es anormal o por lo menos cada 2-3 años^h si es negativa para pólipos. Si no se practicó colonoscopia debido a una lesión obstructiva, practicar colonoscopia en 3-6 meses
	Quimioterapia de combinación (FOLFOX ± bevacizumab o FOLFIRI ± bevacizumab o IFL + bevacizumab) ^k o Resección de metástasis ^c + lesión rectal	Resección de metástasis ^c y lesión rectal	Considerar 5-FU/RT pélvico ^e	
		T1-2, N0, M1	5-FU ± leucovorind x 6 meses o FOLFOX X 4-6 meses o FOLFIRI x 4-6 meses	
		T3-4, cualquier N o cualquier T, N1-2	5-FU ± leucovorin o FOLFOX (categoría 2B), ^{d,j} luego 5-FU/RT continuo, ^e luego 5-FU ± leucovorin o FOLFOX (categoría 2B) ^{d,j}	

FOLFOX - Infusión de 5-FU/leucovorin/oxaliplatino
FOLFIRI – 5-FU/leucovorin/irinotecan en infusión

Recurrencia
(Ver REC-6)

^c [Ver Principios de cirugía \(REC-A\).](#)

^d [Ver Principios de la terapia adyuvante \(REC-B\).](#)

^e [Ver Principios de radioterapia \(REC-C\).](#)

^f Si el paciente es candidato potencial de resección de metástasis aisladas.

^g La TC puede ser útil en pacientes con alto riesgo de recurrencia (invasión perineural o venosa del tumor o tumores pobremente diferenciados).

^h La incidencia de segundos cánceres colorrectales primarios es mayor que en la población general en pacientes con historia de pólipos adenomatosos. Green RJ, Matlay JP, Probert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of intergroup 0089. Ann Intern Med 2002;136:261-269.

ⁱ Los datos respecto al uso de capecitabina/RT son limitados y no se dispone de datos aleatorizados de estudios de fase III. Los estudios están pendientes. Kim J-Sang, Kim J-Sung, Cho, M et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;54(2):403-408.

^j Un estudio de Intergrupos está comparando 5-FU/leucovorin, FOLFOX, y FOLFIRI después de cirugía.

^k La seguridad de administrar bevacizumab pre o postoperatoriamente, en combinación con regímenes basados en 5-FU no ha sido adecuadamente valorada. Los pacientes ancianos tienen riesgo aumentado de accidente cerebrovascular y otros eventos arteriales.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

REC-4

ESTADIO CLÍNICO

TRATAMIENTO PRIMARIO

Cualquier T, cualquier N, M1
Metástasis irresecables

Resección del segmento rectal involucrado
o
Recanalización con laser
o
Colostomía de derivación
o
Stent
o
5-FR/RT o capecitabina/RTi
o
Quimioterapia solaⁱ

[Ver Quimioterapia para la enfermedad
avanzada o metastásica \(REC-D\)](#)^j

ⁱ Los datos referentes al uso de capecitabina/RT son limitados y no se dispone de datos de estudios aleatorizados de fase III. Los estudios están pendientes. Kim J. Sang, Kim J-Sung, Cho, M et al Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;54(2):403-408

^j [Ver Quimioterapia para la enfermedad avanzada o metastásica \(REC-D\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

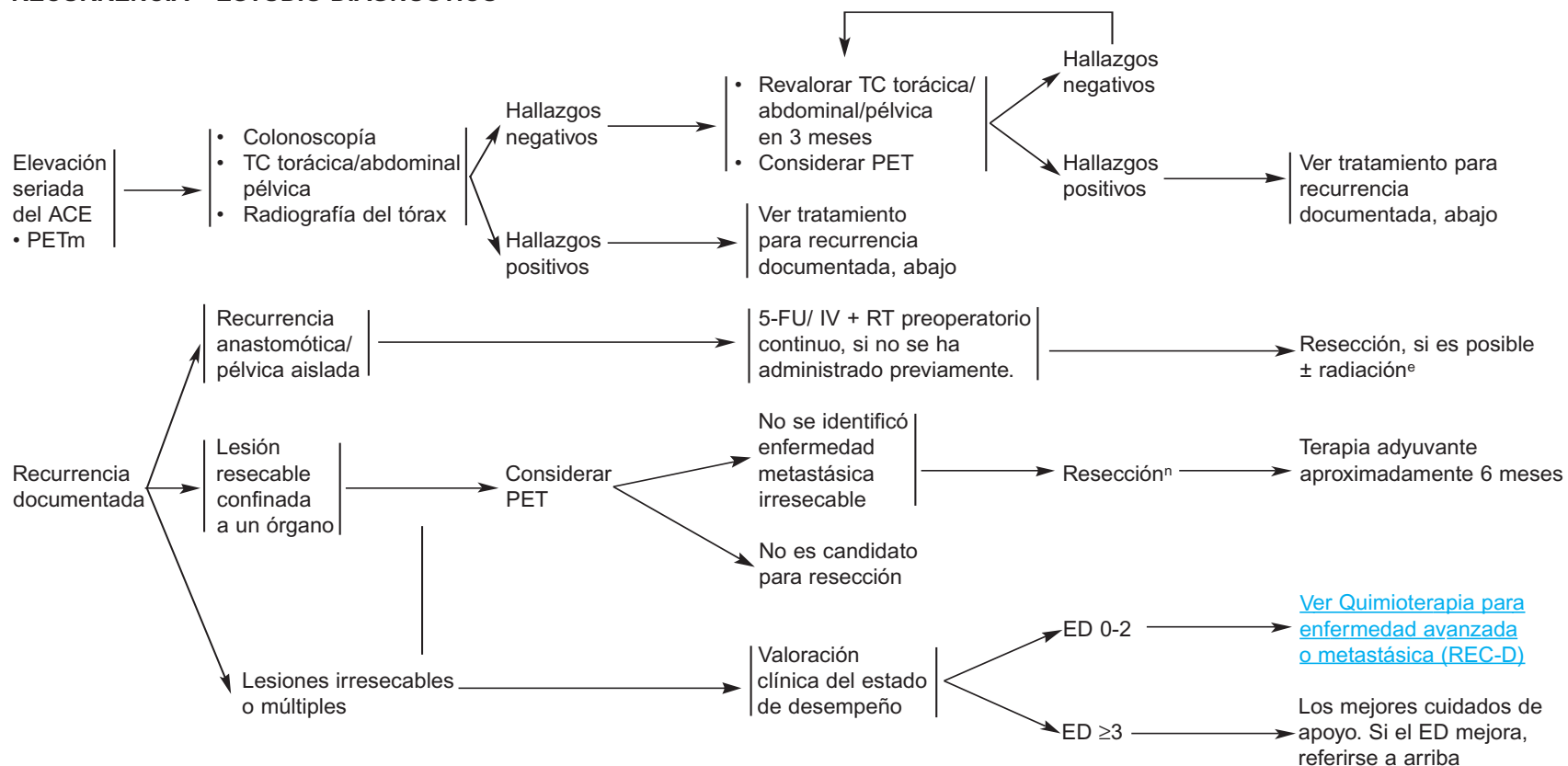
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

ⁱ Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

REC-5

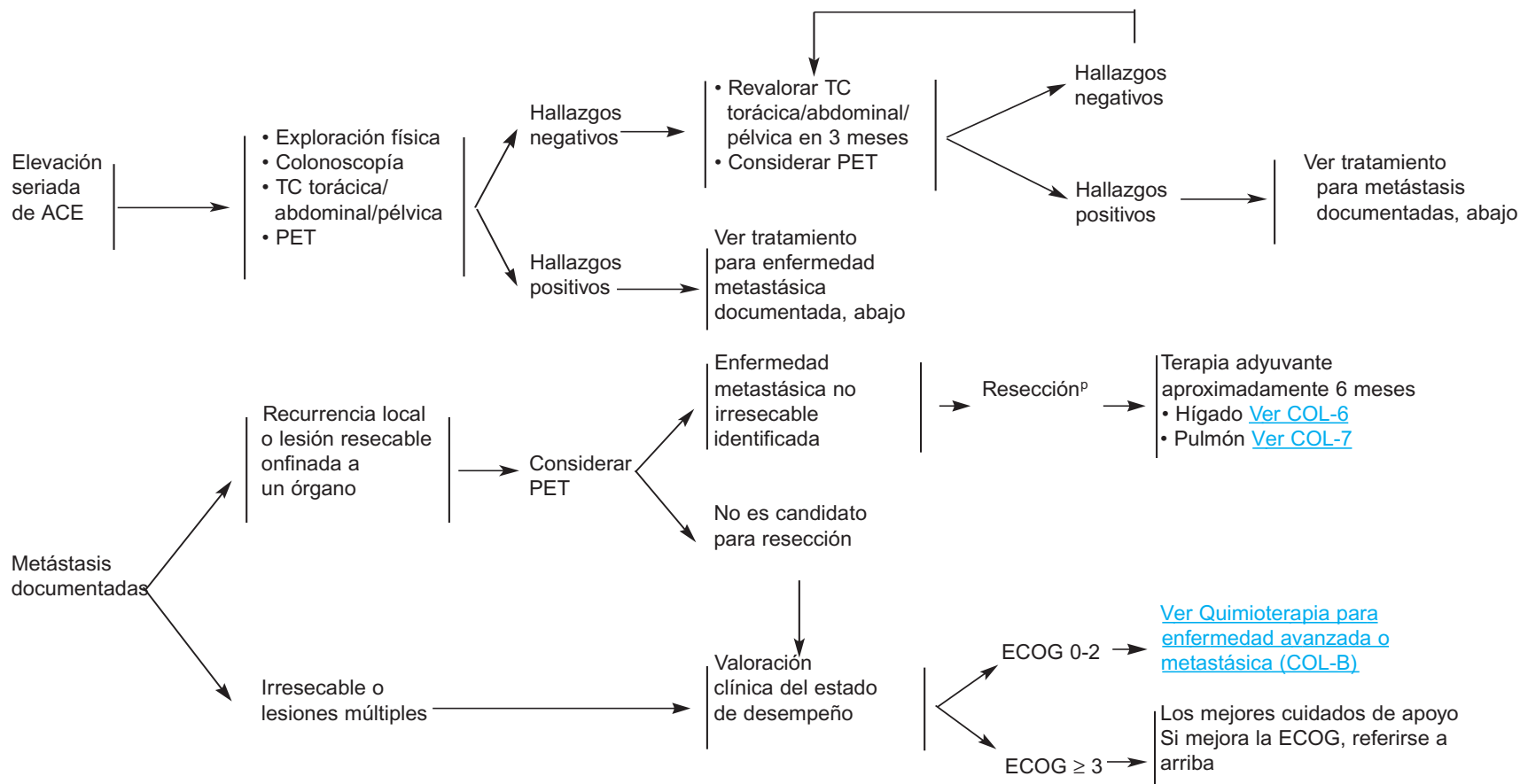
RECURRENCIA ESTUDIO DIAGNÓSTICO

^e [Ver Principios de la radioterapia \(REC-C\).](#)^m Cuando se sospecha recurrencia pélvica y se está considerando cirugía de salvamento.ⁿ Considerar la quimioterapia de combinación como tratamiento neoadyuvante.**Nota:** Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.**Estudios clínicos:** La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.**Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.**

Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

RECURRENCIA

ESTUDIO DIAGNÓSTICO



^P Considerar quimioterapia de combinación como tratamiento neoadyuvante.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

REC-7

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA (1 DE 3)

Excisión transanal:• **Criterios**

- ‡ <30% de circunferencia intestinal
- ‡ <3 cm de tamaño
- ‡ Margen limpio (>3 mm)
- ‡ Móvil, no fijo
- ‡ Dentro de 8 cm del margen anal
- ‡ T1 o T2 (tener precaución en T2, debido a la tasa elevada de recurrencia)
- ‡ Pólipo fragmentado con cáncer, o patología indeterminada (puede iniciarse un estudio completo si la excisión local revela cáncer invasor)
- ‡ Sin invasión linfovascular (ILV) o perineural
- ‡ Bien o moderadamente diferenciado
- ‡ Sin evidencia de linfadenopatía en la imagen pretratamiento

Resección transabdominal: Resección abdominoperineal o resección anterior baja o anastomosis coloanal usando excisión mesorrectal total.• **Principios de manejo**

- ‡ El cirujano debe practicar endoscopia antes de iniciar el tratamiento.
- ‡ Extirpar el tumor primario con márgenes adecuados.
- ‡ Tratamiento de los linfáticos drenantes.
- ‡ Restauración de la integridad del órgano, si es posible.

• **Excisión mesorrectal**

- ‡ Reduce el margen radial positivo.
 - ‡ Se extiende 4-5 cm por debajo del borde distal de los tumores para una excisión mesorrectal adecuada.
 - ‡ La movilización rectal completa permite un margen distal negativo y una excisión mesorrectal adecuada.
- **Disección de ganglios linfáticos^{1,2}**
 - ‡ Biopsiar o extirpar los ganglios clínicamente sospechosos más allá del campo de resección si es posible.
 - ‡ La resección extendida no está indicada en ausencia de ganglios clínicamente sospechosos.
 - ‡ Se requiere examinar un mínimo de 4 ganglios linfáticos para considerar ganglios negativos.

[Ver Criterios de resecabilidad de las metástasis en la página 2 de 3 REC-A](#)

¹ Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JB, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a potential analysis. J Clin Oncol 2004;22(10):1785-1796.

² Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis. J Clin Oncol 2004;22(10):1778-1784.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. Las guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA (2 DE 3)
CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE LAS METÁSTASIS**Hígado**

- La resección completa debe ser de acuerdo a bases anatómicas y extensión de la enfermedad, se requiere mantenimiento de la función hepática noble.^{1,2}
- No debe haber sitios extrahepáticos irresecables de enfermedad.^{3,4,5}
- Se puede considerar re-evaluación para resección en pacientes irresecables después de terapia neoadyuvante.^{6,7}
- La resección hepática es el tratamiento de elección de las metástasis hepáticas resecables del cáncer colorrectal.⁸
- Las técnicas de ablación deben considerarse en combinación con resección en pacientes irresecables.⁸

Pulmón

- Se requiere resección completa basada en la localización anatómica y la extensión de la enfermedad con mantenimiento de una función adecuada.
- Las metástasis extrapulmonares resecables no excluyen la resección.¹³⁻¹⁶
- El tumor primario debe estar controlado.
- Se puede considerar re-resección en pacientes seleccionados.¹⁷

[Ver pies de página en la página 3 de 3 REC-A](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

REC-A
(2 de 3)

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA (3 DE 3)
CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE LAS METÁSTASIS – REFERENCIAS

- ¹ Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. Surgery 1988;103(3):278-288.
- ² Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 1986;100(2):278-284.
- ³ Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15(3):938-946.
- ⁴ Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Surgical resection of liver metastases from colo-rectal cancers. Int Surg 1987;72(2):70-72.
- ⁵ Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999;230(3):309-318; discussion 318-321.
- ⁶ Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol 2001;8(4):347-353.
- ⁷ Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. Cancer 2002;95(11):2283-2292.
- ⁸ Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004;239(6):818-825; discussion 825-7.
- ⁹ McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. Ann Thorac Surg 1992;53(5):780-785; discussion 785-786.
- ¹⁰ Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. Ann Thorac Surg 1998;66(1):214-218; discussion 218-219.
- ¹¹ Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg 2000;70(2):380-383.
- ¹² Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. Chest 2001;119(4):1069-1072.
- ¹³ Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21(5):906-912.
- ¹⁴ Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. Can J Surg 2001;44(3):217-221.
- ¹⁵ Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer 1998;82(2):274-278.
- ¹⁶ Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106(5):875-879.
- ¹⁷ Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. Acta Chir Belg 2001;101(6):267-272.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA ADYUVANTE (1 DE 2)

La terapia adyuvante para el cáncer rectal consiste en regímenes que incluyen tanto quimioterapia/RT concurrente como quimioterapia adyuvante. La quimioterapia/RT puede administrarse pre o postoperatoriamente.

Quimioterapia adyuvante postoperatoria en pacientes que reciben quimioterapia/RT preoperatoria:

- 5-FU 380 mg/m²/día los días 1-5 ± leucovorin IV 20 mg/m² los días 1-5 cada 28 días x 4 ciclos¹
- 5-FU 500 mg/m² IV en bolo 1 h después del inicio de la infusión de leucovorin, una vez por semana por 6 sem x 3 ciclos

Leucovorin 500 mg/m² IV en 2 h una vez por sem x 6 semanas x 3 ciclos.²

Regímenes adyuvantes postoperatorios en pacientes que no reciben terapia preoperatoria:

- 5-FU + leucovorin x 1 ciclo, luego quimioterapia/XRT concurrente (ver abajo los regímenes), luego 5-FU/leucovorin x 2 ciclos²
 - ‰ 5-FU 500 mg/m² IV en bolo una h después del inicio de la infusión de leucovorin, una vez por semana x 6 sem + leucovorin 500 mg/m² IV en 2 h una vez por sem por 6 sem
 - ‰ Un ciclo consiste en 6 semanas, seguidas por 2 semanas de descanso.
- 5-FU + leucovorin x 2 ciclos, luego quimioterapia/XRT concurrente (ver abajo los regímenes), luego 5-FU/leucovorin x 2 ciclos¹
 - ‰ 5-FU 425 mg/m²/d y leucovorin 20 mg/m²/d, los días 1-5 y 29-33 antes de la RT y 5-FU 380 mg/m²/d y leucovorin 20 mg/m²/d por 5 días consecutivos x 2 ciclos
- FOLFOX (CATEGORÍA 2b)
 - ‰ FOLFOX4
 - Leucovorin 400* mg/m² en 2 h, seguido de 5-FU 400 mg/m² en bolo, luego 5-FU 600 mg/m² en infusión de 22 h administrado en 2 días consecutivos cada 14 días x 12 ciclos. Oxaliplatino 85 mg/m² en 2 h el día 1, simultáneamente con el leucovorin.³
 - ‰ FOLFOX6
 - Oxaliplatino 100 mg/m² IV en 2 horas el día 1
 - Leucovorin* 400 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
 - 5-FU 400 mg/m² IV en bolo el día 1, luego 2.4-3.0 g/m² IV en 46 horas en infusión continua
 - Repetir cada 2 semanas^{4,5}
- mFOLFOX6
 - Oxaliplatino 85 mg/m² IV en 2 horas el día 1
 - Leucovorin 350 mg/m² IV en 2 horas, el día 1 (leucovorin* 400 mg/m² es la dosis actualmente utilizada en EE.UU en estudios Intergrupos).
 - 5-FU 400 mg/m² IV en bolo el día 1, luego 2.4 g/m² IV en 46 horas en infusión continua
 - Repetir cada 2 semanas^{6,7}
- FOLFOX7
 - Oxaliplatino 85 mg/m² IV en 2 horas el día 1
 - Leucovorin 400 mg/m² IV en 2 horas, el día 1
 - 5-FU 2.4 g/m² IV en 46 horas en infusión continua.⁸

Esquemas de dosificación de la quimioterapia/RT concurrente:

- XRT + 5-FU en infusión continua⁹
 - 5-FU 225 mg/m² en 24 h 7 d/sem durante XRT
- XRT + 5-FU/leucovorin¹
 - 5-FU 400 mg/m² + leucovorin 20 mg/m² por 4 d durante la sem 1 y 5 de XRT

*La dosis de leucovorin en Europa es de 200 mg/m² y en Estados Unidos es de 400 mg/m², de acuerdo al isómero utilizado.

[Ver pies de página en la página 2 de 2 REC-B](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

REC-B
(1 de 2)

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA ADYUVANTE (2 DE 2)
REFERENCIAS

- 1 Tepper JE, O'Connell M, Hollis D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114. J Clin Oncol 2003;21(19):3623-3628.
- 2 Petrelli N, Herrera L, Rustum Y et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1987;5:1559-1565.
- 3 Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer: N Engl J Med 2004;350(23): 2343-2351.
- 4 Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22(2):229-237.
- 5 Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). Eur J Cancer 1999;35:1338-1342.
- 6 Cheeseman S, Joel S, Chester J, et al. A "modified de Gramont" regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Brit J Cancer 2002;87:393-399.
- 7 Welles L, Hochster H, Ramanathan R et al. Preliminary results of a randomized study of safety and tolerability of three oxaliplatinbased regimens as first-line treatment for advanced colorectal cancer ("Tree" study). J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings;22(14S):3537.
- 8 de Gramont A, Cervantes A, Andre T et al. OPTIMOX study: FOLFOX7/LV5FU2 compared to FOLFOX4 in patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings;22(14S):3525.
- 9 O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994; 331:502-507.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

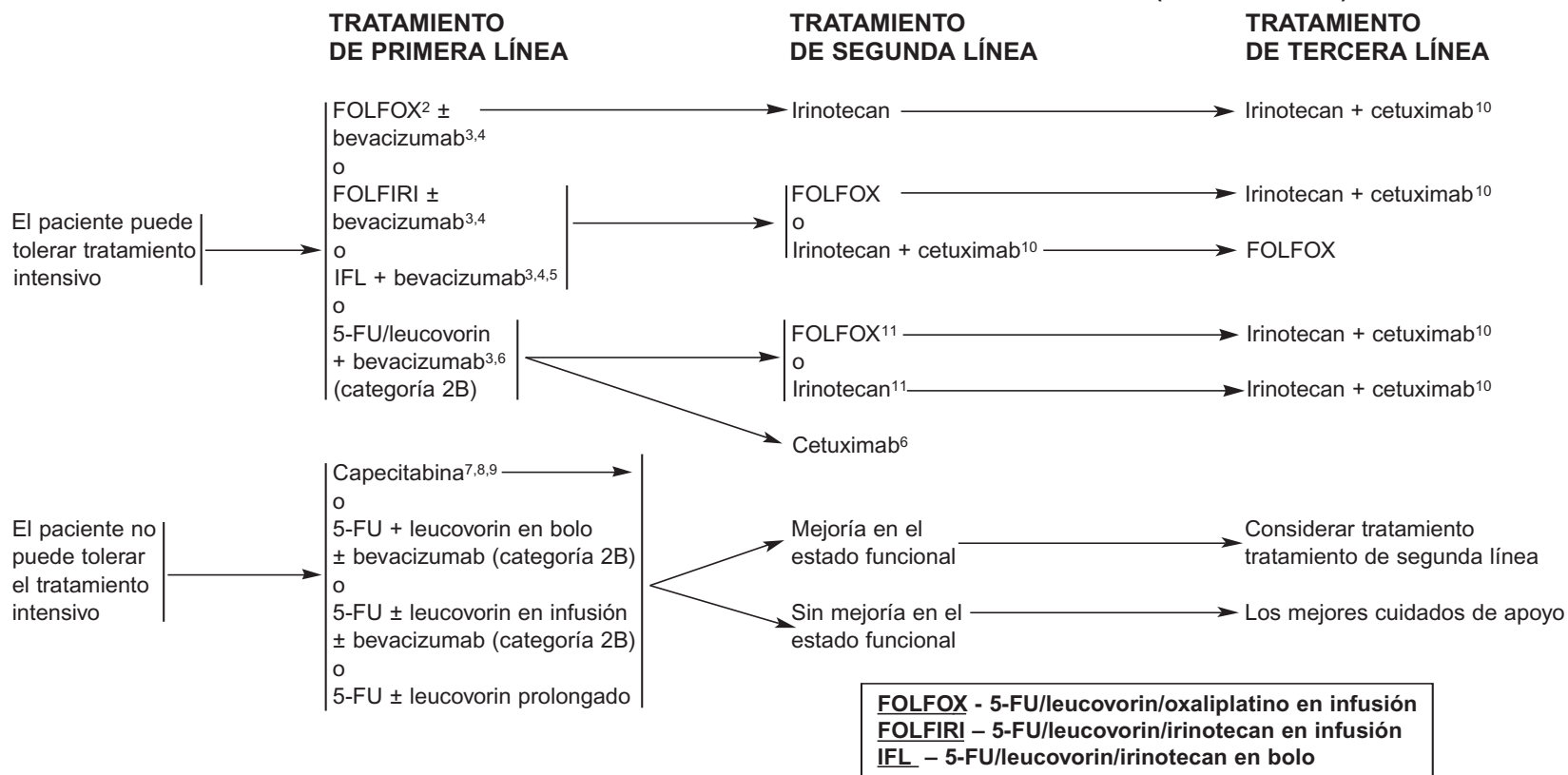
*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

REC-B
(2 de 2)

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

- Los campos de la radioterapia deben incluir el tumor con un margen de 2-5 cm, los ganglios presacros, y los ganglios iliacos internos.
- Se deben utilizar múltiples campos de radioterapia (generalmente una técnica de 3 o 4 campos).
- Se debe alentar el posicionamiento y otras técnicas para minimizar el volumen de intestino delgado en los campos.
- En los pacientes postoperados tratados con resección abdominoperineal, la herida perineal debe incluirse dentro de los campos.
- Dosis de radiación:
 - ⌘ 45-50 Gy en 25-28 fracciones a la pelvis.
 - ⌘ Para cánceres resecables, después de 45 Gy un refuerzo al lecho tumoral con un margen de 2 cm de 5.4 Gy en 3 fracciones puede considerarse para radiación preoperatoria y 5.4-9.0 Gy en 3-5 fracciones para radiación postoperatoria.
 - ⌘ La dosis para el intestino delgado debe limitarse a 45 Gy.
- La RTIO, si está disponible, debe considerarse para márgenes muy cercanos o positivos después de la resección, como un refuerzo adicional, especialmente en pacientes con cánceres en T4 o recurrentes. Si la RTIO no está disponible, se podrían considerar 10-20 Gy de radiación con haz externo a un volumen limitado poco después de la cirugía, antes de la quimioterapia adyuvante.
- En cánceres irresecables pueden requerirse dosis mayores de 54 Gy.
- La quimioterapia basada en 5-Fluorouracilo debe administrarse concurrentemente con la radiación

QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA:¹ (PAGINA 1 DE 5)



[Ver pies de página en la página 2 de 5 REC-D](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.
Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
 Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA (PAGINA 2 DE 5)

- ¹ Para referencias de quimioterapia, ver Regímenes y referencias de quimioterapia (página 3 de 5 REC-D).
- ² 5-FU/leucovorin/oxaliplatino ha mostrado ser superior a 5-FU/leucovorin/irinotecan en bolo como tratamiento de primera línea. Goldberg R, Sargent DJ, Morton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22(1):23-30.
- ³ Bevacizumab, utilizado en combinación con quimioterapia basada en 5-FU IV está aprobado como tratamiento de primera línea. Los datos de la respuesta de bevacizumab/FOLFOX no están disponibles. Los pacientes ancianos tienen riesgo aumentado de accidente cerebrovascular y otros eventos arteriales.
- ⁴ No hay evidencia para continuar bevacizumab como agente único en el salvamento.
- ⁵ 5-FU/leucovorin/irinotecan (IFL) en bolo es un régimen inferior. Si se va a utilizar, debe ser en combinación con bevacizumab.
- ⁶ Opción de tratamiento en pacientes que no toleran oxaliplatino o irinotecan.
- ⁷ No hay datos que apoyen el uso de bevacizumab y capecitabina.
- ⁸ El tratamiento de combinación con capecitabina no puede recomendarse como tratamiento convencional hasta que se disponga de los datos de los estudios de fase III.
- ⁹ Los pacientes con disminución de la depuración de creatinina pueden requerir modificación de la dosis de capecitabina.
- ¹⁰ Cetuximab está indicado en combinación con tratamiento basado en irinotecan en pacientes refractarios a la quimioterapia basada en irinotecan o como agente único en pacientes que no toleran irinotecan.
- ¹¹ Si los pacientes pueden tolerar estos agentes.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

REC-D
(2 de 5)

QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA (PAGINA 3 DE 5)

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA

FOLFOX**FOLFOX4**Oxaliplatino 85 mg/m² IV en 2 horas, el día 1Leucovorin* 400 mg/m² IV en 2 horas, los días 1 y 25-FU 400 mg/m² IV en bolo, luego 600 mg/m² IV en 22 horas en infusión continua, los días 1 y 2Repetir cada 2 semanas¹**FOLFOX6**Oxaliplatino 100 mg/m² IV en 2 horas, el día 1Leucovorin* 400 mg/m² IV en 2 horas, el día 15-FU 400 mg/m² IV en bolo, luego 2.4-3.0 g/m² IV en 46 horas en infusión continuaRepetir cada 2 semanas^{2,3}**mFOLFOX6**Oxaliplatino 85 mg/m² IV en 2 horas, el día 1Leucovorin 350 mg/m² IV en 2 horas, el día 1(leucovorin* 400 mg/m² es la dosis actual utilizada en los estudios de Intergrupos en EE.UU.)5-FU 400 mg/m² IV en bolo, luego 2.4-3.0 g/m² IV en 46 horas en infusión continuaRepetir cada 2 semanas^{4,5}**FOLFOX7**Oxaliplatino 130 mg/m² IV en 2 horas, el día 1Leucovorin 400 mg/m² IV en 2 horas, el día 15-FU 2.4 g/m² IV en 46 horas en infusión continuaRepetir cada 2 semanas⁶**FOLFIRI^{7,8}**Irinotecan 180 mg/m² IV en 2 horas, el día 1Leucovorin* 400 mg/m² IV en 2 horas antes del 5-FU, los días 1 y 25-FU 400 mg/m² IV en bolo, luego 600 mg/m² IV en 22 horas en infusión continua, los días 1 y 2

Repetir cada 2 semanas

Irinotecan 180 mg/m² IV en 90 minutos, el día 1Leucovorin* 400 mg/m² IV en 2 horas en infusión durante el irinotecan, el día 15-FU 400 mg/m² IV en bolo, luego 2.4-3 g/m² IV en 46 horas en infusión continua

Repetir cada 2 semanas

Bevacizumab + regímenes que contienen 5-FU:^{9,10}

Bevacizumab 5 mg/kg IV cada 2 semanas +

5-FU y leucovorin

o IFL

o FOLFOX

o FOLFIRI

IFL11 en combinación con bevacizumab^{12,13}Irinotecan 125 mg/m² IV en 90 minutos, los días 1, 8, 15, 22Leucovorin 20 mg/m² IV, los días 1, 8, 15, 225-FU 500 mg/m² IV, los días 1, 8, 15, 22

Repetir cada 6 semanas

*Las dosis de leucovorin en Europa es de 200 mg/m² y en Estados Unidos es de 400 mg/m², de acuerdo al isómero utilizado.[Ver pies de página en la página 5 de 5 REC-D](#)[Ver Regímenes adicionales de quimioterapia 4 de 5 REC-D](#)**Nota:** Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA (PAGINA 4 DE 5)

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA

Capecitabina¹⁴

2,500 mg/m²/día VO en dos dosis divididas, los días 1-14, seguido de 7 días de descanso

Repetir cada 3 semanas

Régimen Mayo^{15,16}

5-FU/leucovorin en bolo o infusión

Leucovorin 20 mg/m² IV en bolo, los días 1-5

5-FU 425 mg/m² IV en bolo una hora después de iniciar el leucovorin, los días 1-5

Repetir cada 4 semanas

Régimen Roswell-Park¹⁷

Leucovorin 500 mg/m² IV en 2 horas,

5-FU 500 mg/m² IV en bolo una hora después de iniciar el leucovorin, los días 1, 8, 15, 22, 29, 36

Repetir cada 6 semanas

De Gramont¹⁸

Leucovorin* 400 mg/m² IV en bolo, los días 1 y 2

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

Repetir cada 2 semanas

5-FU IV prolongado¹⁹

5-FU 300 mg/m²/d en infusión IV prolongada

Irinotecan^{20,21}

Irinotecan 125 mg/m² IV en 90 minutos, los días 1, 8, 15, 22

Repetir cada 6 semanas

Irinotecan 300-350 mg/m² IV en 90 minutos, el día 1

Repetir cada 3 semanas

Cetuximab ± irinotecan²²

Cetuximab 400 mg/m² 1a. Infusión, luego 250 mg/m² semanalmente ±

Irinotecan

350 mg/m² IV cada 3 semanas

o

180 mg/m² IV cada 2 semanas

o

125 mg/m² cada semana x 4 semanas

Cada 6 semanas

*Las dosis de leucovorin en Europa es de 200 mg/m² y en Estados Unidos es de 400 mg/m², de acuerdo al isómero utilizado.

[Ver pies de página en la página 5 de 5 REC-D](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

REC-D
(4 de 5)

QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA: (PÁGINA 5 DE 5)

REFERENCIAS DE QUIMIOTERAPIA

- 1 Goldberg R, Sargent DJ, Morton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23-30.
- 2 Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):229-237.
- 3 Maindault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *Eur J Cancer* 1999;35:1338-1342.
- 4 Cheeseman S, Joel S, Chester J, et al. A "modified de Gramont" regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2002;87:393-399.
- 5 Welles L, Hochster H, Ramanathan R et al. Preliminary results of a randomized study of safety and tolerability of three oxaliplatin-based regimens as first-line treatment for advanced colorectal cancer ("Tree" study). *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings*;22(14S):3537.
- 6 de Gramont A, Cervantes A, Andre T et al. OPTIMOX study: FOLFOX7/LV-5FU2 compared to FOLFOX4 in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings*;22(14S):3525.
- 7 Douillard J, Cunningham D, Roth A et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1041-1047.
- 8 Andre T, Louvet C, Maindault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- 9 Mass RD, Fyfe G, Hambleton, et al. Bevacizumab in combination with 5-FU/leucovorin improves survival in patients with metastatic colorectal cancer: a combined analysis. *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings;22(14S):3616.
- 10 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth J, et al. Bevacizumab in combination with 5-fluorouracil and leucovorin: A promising regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium* 2004 [abstr 286].
- 11 Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-914.
- 12 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-2342.
- 13 Hedrick E, Hurwitz H, Sarkar S, et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:249 [abstr 3517].
- 14 VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106.
- 15 Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:1967-1972.
- 16 O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for six months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-250.
- 17 Petrelli N, Herrera L, Rustum Y et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1559-1565.
- 18 de Gramont A, Bosset C, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-815.
- 19 Lokich J, Ahlgren J, Gullo J et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989;7:425-432.
- 20 Cunningham D, Pyrhonen S, James R et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 1998;352:1413-1418.
- 21 Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(5):807-814.
- 22 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico.

Se debe alertar especialmente la participación en estudios clínicos.

Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

Estadificación

Cuadro 1

Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC) del Sistema de Estadificación TNM para el cáncer colorrectal*

Tumor primario (T)

- TX El tumor primario no puede ser valorado
- T0 No hay evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma *in situ*: intraepitelial o invasión de la lámina propia†
- T1 El tumor invade la submucosa
- T2 El tumor invade la muscularis propia
- T3 El tumor invade a través de la muscularis propia a la subserosa, o en los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados
- T4 El tumor invade directamente otros órganos o estructuras, y/o perfora el peritoneo visceral‡

Ganglios linfáticos regionales (N)§

- NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados
- N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
- N2 Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis distantes (M)

- MX Las metástasis distantes no pueden ser valoradas
- M0 No hay metástasis distantes
- M1 Metástasis distantes

Grupo de estadificación

Estadio	T	N	M	Dukes¶	MAC¶
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Cualquier T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	—	D

Grado histológico (G)

- GX El grado no puede ser valorado
- G1 Bien diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3 Pobremente diferenciado
- G4 Indiferenciado

*Utilizado con autorización del Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria de esta información es el Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC, Sexta Edición (2002) publicado por Springer-Verlag Nueva York. (Para mayor información, visite www.cancerstaging.net). Cualquier cita de este material debe acreditarse al AJCC como fuente primaria. La inclusión de esta información aquí no autoriza a reutilizarla o a una mayor distribución sin el permiso escrito expreso de Springer-Verlag Nueva York, Inc., a nombre del AJCC.

†Tis incluye células de cáncer confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la lámina propia (intramucosa) sin extensión a través de la muscularis mucosae a la submucosa.

‡La invasión directa en T4 incluye invasión de otros segmentos del colon-recto a través de la serosa; por ejemplo, invasión del colon sigmoidees por un carcinoma del ciego. El tumor adherente macroscópicamente a otros órganos o estructuras es clasificado como T4. Sin embargo, si no hay tumor microscópico en la adhesión la clasificación debería ser pT3. La subestadificación V y L debe usarse para identificar la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática.

§Un nódulo tumoral en el tejido adiposo pericólorrectal de un carcinoma primario sin evidencia histológica de ganglio linfático residual en el nódulo es clasificado en la categoría pN como una metástasis en el ganglio linfático regional si el nódulo tiene la forma y el contorno liso de un ganglio linfático. Si el nódulo tiene un contorno irregular, debe clasificarse en la categoría T y codificarse como V1 (invasión venosa microscópica) o como V2 (si es macroscópicamente evidente), porque hay una fuerte probabilidad de que represente invasión venosa.

¶Dukes B está formado por grupos pronósticos mejores (T3 N0 M0) y peores (T4 N0 M0), como Dukes C (Cualquier T N1 M0 y cualquier T N2 M0). MAC es la clasificación modificada de Astler-Coller.

Manuscrito

Categorías de consenso de la NCCN

Categoría 1: Hay consenso uniforme de la NCCN, basado en un alto nivel de evidencia, que la recomendación es apropiada.

Categoría 2A: Hay consenso uniforme de la NCCN, basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, que la recomendación es apropiada.

Categoría 2B: No hay consenso uniforme de la NCCN (pero no hay desacuerdo mayor), basado en un menor nivel de evidencia incluyendo experiencia clínica, que la recomendación es apropiada.

Categoría 3: Hay desacuerdo mayor de la NCCN de que la recomendación es apropiada.

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique algo diferente.

Visión general

En 2005, un estimado de 40,340 casos nuevos de cáncer del recto ocurrirán en Estados Unidos (23,530 casos en hombres; 16,810 casos en mujeres). Durante el mismo año, se calcula que 56,290 personas morirán por cáncer del recto y del colon.¹ Aunque el cáncer colorrectal es el tercer cáncer diagnosticado más frecuentemente en hombres y mujeres, la mortalidad por cáncer del recto ha disminuido durante los últimos 30 años. Esta disminución puede ser debida tanto a un diagnóstico más temprano por el escrutinio como a mejores tratamientos.

Las recomendaciones de estas guías de práctica clínica se clasifican como categoría 2A excepto cuando se indica algo diferente, lo que significa que hay un consenso uniforme de la NCCN basado en una evidencia de menor nivel (incluyendo experiencia clínica) de que

la recomendación es apropiada. El panel avala unánimemente la participación del paciente en un estudio clínico sobre el tratamiento convencional o aceptado. Esto es especialmente cierto para los casos de enfermedad avanzada y para los pacientes con cáncer colorrectal localmente agresivo que están recibiendo tratamiento combinado. Las guías de práctica clínica para manejar el carcinoma rectal se superponen considerablemente a las Guías para el cáncer del colon de la NCCN. Los parientes de primer grado de pacientes con adenomas de nuevo diagnóstico² o carcinoma invasor³ tienen riesgo aumentado de cáncer colorrectal. Por lo tanto, los pacientes con cáncer del recto, especialmente si tienen 50 años de edad o menos deben recibir consejo respecto a su historia familiar, como se detalla en las

[Guías de práctica clínica de la NCCN del escrutinio del cáncer colorrectal.](#)

Estadificación

Las guías de la NCCN para el cáncer rectal se adhieren al sistema TNM de estadificación actual ([Tabla 1](#))^{4,5} En esta versión del sistema de estadificación, los nódulos metastásicos lisos en la grasa pericólica o perirrectal son considerados metástasis de ganglios linfáticos y deben ser incluidos en la estadificación N. Los nódulos metastásicos de contorno irregular en la grasa peritumoral son considerados invasión vascular. El estadio II se subdivide ahora en IIA (si el tumor primario es T3) y IIB (para las lesiones T4). El estadio III se subdivide en IIIA (T1 a T2, N1, M0), IIIB (T3 a T4, N1, M0), y IIIC (cualquier T, N2, M0). Además, la estadificación actual sugiere que el cirujano marque el área del espécimen en la penetración más profunda para que el patólogo pueda valorar directamente el margen radial. Se alienta al cirujano a calificar lo completo de la resección como (1) R0 para la resección completa con todos los márgenes negativos; (2) R1 para la resección incompleta del tumor con afección microscópica de un margen; y (3) R2 para la resección incompleta del tumor con tumor macroscópico residual no resecado.

*Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para Cáncer de colon (versión 4.2005) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. La guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org

Evaluación clínica

El carcinoma del recto debe estadificarse completamente. Los especímenes de las biopsias endoscópicas de la lesión deben ser revisados cuidadosamente en busca de evidencia de invasión en la muscularis mucosa. Si está disponible, el ultrasonido endorrectal o la resonancia magnética pueden ayudar al cirujano a determinar la extensión de la enfermedad.⁶ Estas modalidades han sido útiles para valorar la profundidad de la invasión y el estado de los ganglios linfáticos.⁷ Se recomienda tomografía computarizada (TC) del abdomen y pelvis porque podría proporcionar información adicional de la extensión de la enfermedad. Si se considera la extirpación del recto, se recomienda la consulta temprana con un terapeuta de enterostomía para marcar el sitio antes de la operación y para proporcionar instrucciones al paciente.

Tratamiento

Tratamiento de las lesiones en T1 y T2 con características favorables

En lesiones en T1 y T2 seleccionadas sin márgenes positivos ni características adversas (p.ej., sin invasión linfovascular [ILV] o sin invasión perinervial; tamaño <3 cm; bien o moderadamente diferenciado), la excisión local podría proporcionar resultados comparables a la resección anterior-posterior.⁸ La excisión transanal es el procedimiento preferido para los tumores pequeños dentro de 8 cm del borde anal y limitado a 30% de la circunferencia rectal (categoría 2B para los tumores en T2). Las tasas de recurrencia local para las lesiones en T2 han sido de 25% en diferentes estudios.⁹ La resección transabdominal debe utilizarse cuando las lesiones no son adecuadas para cirugía transanal. Si la revisión patológica postquirúrgica después de la excisión local revela una histología pobremente diferenciada, márgenes positivos, o ILV, se debe practicar resección

transabdominal. Una lesión en T2 con márgenes negativos y sin factores de mal pronóstico puede ser tratada con resección transabdominal o con 5-fluorouracilo/radioterapia (5-FU/RT). Ver Principios de cirugía en [REC-A](#).

Tratamiento del carcinoma invasor

En los pacientes con lesiones en T1 o T2 no tributarias de excisión local se requiere una resección radical. Para las lesiones en la región media o superior del recto el tratamiento de elección es una resección anterior baja. Para las lesiones rectales bajas se requiere resección abdominoperineal o anastomosis coloanal. Para disminuir el riesgo de recurrencia local, se debe practicar una disección pélvica óptima con excisión mesorrectal, incluyendo el mesenterio distal al tumor como una unidad intacta.¹⁰ No está indicada la terapia adyuvante en pacientes con hallazgos histológicos de lesiones en T1 o T2. Los pacientes con lesiones en T3 o en T4 con ganglios negativos o cualquier cáncer con ganglios positivos deben recibir quimioterapia adyuvante postoperatoria con 5-FU (o 5-FU/leucovorin), seguida de 5-FU y RT concurrente, luego 5-FU (o 5-FU/leucovorin). En el Estudio del Intergrupo 0114, todos los pacientes recibieron 6 ciclos de quimioterapia postoperatoria mas RT concurrente durante los ciclos 3 y 4. Después de una mediana de seguimiento de 4 años, ni la tasa de control local ni la supervivencia fueron diferentes entre las 3 diferentes combinaciones de quimioterapia con 5-FU.¹¹ Además, el estudio Mayo/NCCETG 86-47-51 mostró que un agente único, 5-FU en infusión continua tenía mayor beneficio que el 5-FU en bolo. Como resultado, el 5-FU en infusión continua mas radioterapia o el 5-FU en bolo más radioterapia es un régimen de quimiorradiación aceptable.¹² Los pacientes con carcinomas rectales en T3 o T4 deben considerarse para tratamiento combinado. Un objetivo mayor del tratamiento preoperatorio es disminuir el volumen del tumor primario, y por lo tanto, aumentan la preservación del esfínter.¹³ Los pacientes que reciben radioterapia preoperatoria deben recibir quimioterapia adyuvante preoperatoria con 5-FU con o sin leucovorin (categoría 1 para tumor-

res en T3 N0 o cualquier T N1-2), o con 5-FU/leucovorin/oxaliplatino en infusión (FOLFOX, categoría 2B). En pacientes en que no está indicada la resección radical por razones médicas, se recomienda la quimioterapia adyuvante después de la excisión local para disminuir las tasas de recurrencia local.¹⁴ Los pacientes con lesiones en estadio IV pueden ser candidatos para resección paliativa con fulguración o radioterapia seguida de tratamiento sistémico. Referirse a los principios de terapia adyuvante y a los principios de radioterapia en [REC-B](#) y [REC-C](#), respectivamente.

Vigilancia y manejo de la recurrencia

El enfoque para la monitorización y vigilancia de los pacientes con carcinoma rectal es esencialmente el mismo que para el cáncer del colon. En los pacientes con sospecha de recurrencia (basada en un antígeno carcinoembrionario creciente o una TC sospechosa) se debe practicar tomografía con emisión de positrones, especialmente si se está considerando cirugía de salvamento. Los tratamientos de quimioterapia de salvamento para el cáncer rectal metastásico o recurrente son similares a las recomendaciones para el cáncer del colon (ver [REC-D](#)). Los pacientes con buen estado de desempeño que toleran el tratamiento intensivo deben considerarse para tratamiento de primera línea con FOLFOX o FOLFIRI (5-FU/leucovorin/irinotecan en infusión), con o sin bevacizumab, IFL (5-FU/leucovorin/irinotecan en bolo) o 5-FU/leucovorin con bevacizumab (categoría 2B para régimen de combinación con 5-FU/leucovorin).¹⁵⁻²⁰ El tratamiento de segunda línea recomendado incluye FOLFOX, irinotecan con o sin cetuximab. El cetuximab está indicado en combinación con tratamiento basado en irinotecan en pacientes refractarios a la quimioterapia basada en

irinotecan o como agente único en pacientes que no toleran irinotecan.²¹ Debido a que el 5-FU/leucovorin/irinotecan en bolo puede producir toxicidad gastrointestinal severa, los pacientes que reciben este régimen deben monitorizarse cuidadosamente durante los primeros 60 días de tratamiento. A los pacientes que no toleran el tratamiento intensivo se les debe ofrecer capecitabina,²² 5-FU intravenoso prolongado con o sin leucovorin, o 5-FU/leucovorin en bolo o en infusión con o sin bevacizumab. El tratamiento de combinación con capecitabina no puede recomendarse como tratamiento convencional hasta que se disponga de los datos de los estudios de fase III.^{23,24}

Resumen

El panel de las Guías del cáncer rectal de la NCCN considera que es necesario un enfoque multidisciplinario para tratar a los pacientes con cáncer colorrectal. Los pacientes con lesiones en T1 o T2 con ganglios negativos por ultrasonido endorrectal y que cumplen los criterios cuidadosamente definidos pueden manejarse con excisión transanal. La resección abdominal peritoneal o la resección anterior baja con excisión mesorrectal es apropiada para todas las demás lesiones rectales. La quimiorradiación preoperatoria o la quimiorradioterapia postoperatoria es el estándar para los pacientes con invasión serosa sospechada o comprobada (pT3) y/o afección regional de los ganglios. Los pacientes con enfermedad recurrente localizada deben considerarse para resección con o sin radioterapia. Los regímenes de quimioterapia que usan irinotecan u oxaliplatino deben considerarse en los pacientes con metástasis distantes. El panel avala el concepto de que el tratamiento de los pacientes en un estudio clínico tiene prioridad sobre el tratamiento convencional

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
2. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med 1998;128:900-905.
3. Bonelli L, Martinez H, Conio M et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. Int J Cancer 1988;41:513-517.
4. Greene FL, Page DL, Fleming et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
5. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer. Am Surg 2002;236:416-421.
6. Tempero M, Brand R, Haldeman K et al. New imaging techniques in colorectal cancer. Semin Oncol 1995;22:448-471.
7. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. Gastroenterol Clin N Am 2002;31:827-839.
8. Willett CG, Compton CC, Shelleto PC et al. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. Cancer 1994;73:2716-2720.
9. Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? Dis Colon Rectum 2001;44:1345-1361.
10. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. Semin Oncol 1999;26:505-513.
11. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: Initial results of intergroup 0114. J Clin Oncol 1997;15:2030-2039.
12. Minsky BD. Adjuvant therapy of rectal cancer. Semin Oncol 1999;26:540-544.
13. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM et al. Sphincter preservation with pre-operative radiation therapy (RT) and coloanal anastomoses: Long term follow up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:51-57.
14. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE et al. Sphincter preservation in rectal cancer by local excision and post-operative radiation therapy. Cancer 1991;67:908-914.
15. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22(1):23-30.
16. Mass RD, Fyfe G, Hambleton et al. Bevacizumab in combination with 5-FU/leucovorin improves survival in patients with metastatic colorectal cancer: a combined analysis. J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings;22(14S):3616.
17. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth J et al. Bevacizumab in combination with 5-fluorouracil and leucovorin: A promising regimen for first-line metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium 2004 [abstr 286].
18. Hedrick E, Hurwitz H, Sarkar S et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S):3517.
19. Saltz LB, Locker PK, Piroha N, et al. Weekly irinotecan (CPT-11)

leucovorin (LV) and fluorouracil (FU) is superior to daily x5 LV/ FU in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. Proc ASCO 1999;18:233a.

20. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-2947.

21. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-345.

22. VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine

compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large Phase III study. J Clin Oncol 2001;19:4097-4106.

23. VanCutsem E, Twelves C, Tabernero J et al. Capecitabine and oxaliplatin in combination (Xelox) as first line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: results of an international multicenter Phase II study. Proceedings ASCO 2003; (abstract 1023).

24. Patt Y, Lin E, Leibmann et al. Capecitabine plus irinotecan for chemotherapy-naïve patients with metastatic colorectal cancer: U.S. multicenter Phase II study. Proceedings ASCO 2003; (abstract 1130).

Cáncer del Canal Anal

Versión 2.2005

Miembros del Panel de Cáncer Anal del NCCN

*** Paul F. Engstrom, MD/Chair**
Fox Chase Cancer Center
Comprehensive Cancer Center at

*** Al B. Benson, III, MD**
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Yi-Jen Chen, MD, PhD
City of Hope Cancer Center

Michael A. Choti, MD
The Sidney Kimmel
Johns Hopkins

Raza A. Dilawari, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee
Cancer Institute

Charles A. Enke, MD
UNMC Eppley Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Marwan Fakih, MD
Roswell Park Cancer Institute

Charles Fuchs, MD
Dana-Farber/Partners CancerCare

Krystyna Kiel, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

James A. Knol, MD
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Lucille A. Leong, MD
City of Hope Cancer Center

Kirk A. Ludwig, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Edward W. Martin, Jr., MD
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

Sujata Rao, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

M. Wasif Saif, MD
University of Alabama at
Birmingham Comprehensive
Cancer Center

Leonard Saltz, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center

John M. Skibber, MD
The University of Texas M. D.
Anderson Cancer Center

Alan P. Venook, MD
UCSF Comprehensive Cancer
Center

Timothy J. Yeatman, MD
H. Lee Moffitt Cancer Center &
Research Institute at the University
of South Florida

***Miembro del Comité de Redacción**

Contenido

[Miembros del Panel de Cáncer de Canal Anal del NCCN](#)

[Estudios y Tratamiento -Lesiones del canal anal \(ANAL-1\)](#)

[Estudios y Tratamiento -Lesiones del margen anal \(ANAL-2\)](#)

[Terapia de Seguimiento y Vigilancia \(ANAL-3\)](#)

[Índice de guías](#)

[Imprimir la Guía de Cáncer del Canal Anal](#)

[Para ayuda en la utilización de estos documentos, dé un click aquí](#)

[Estadificación](#)

[Manuscrito](#)

[Referencias](#)

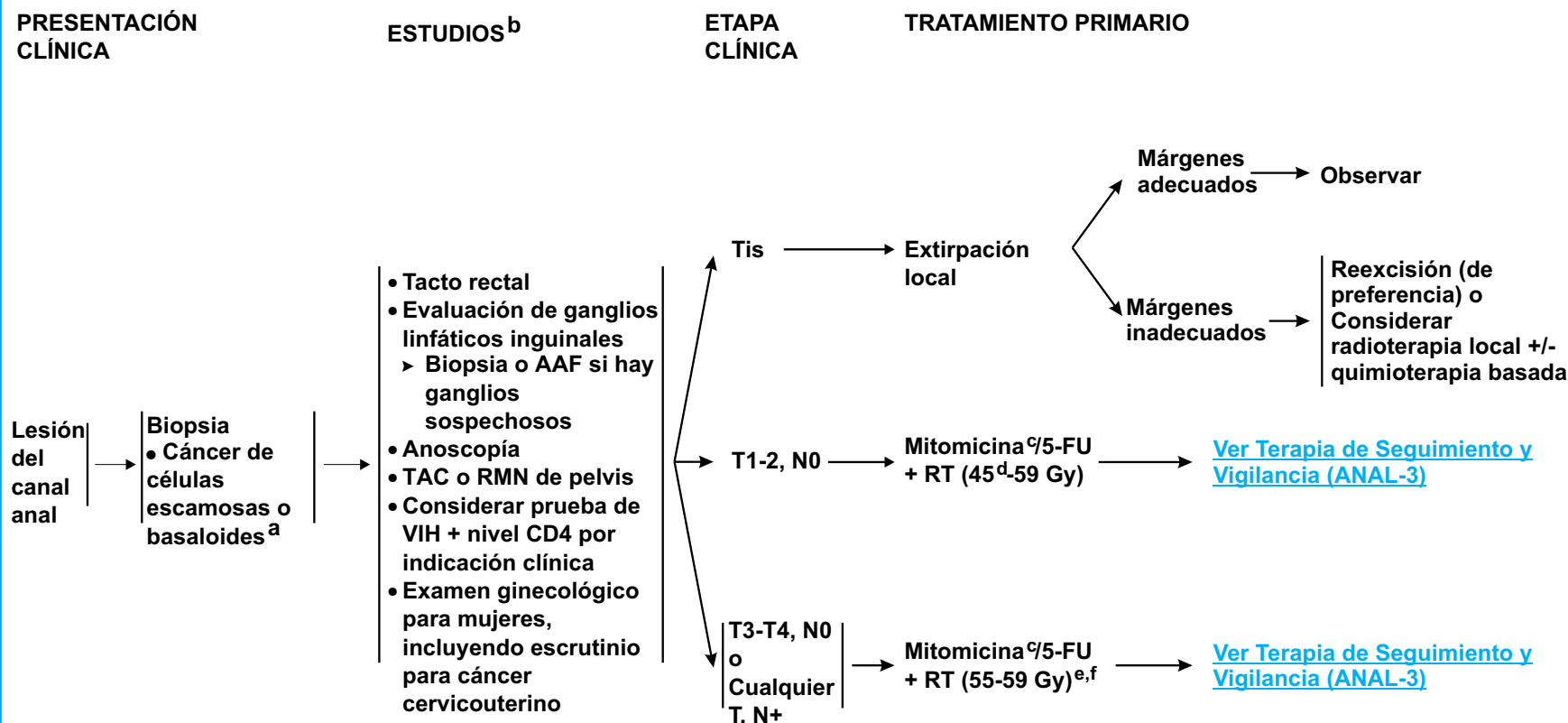
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Para encontrar estudios clínicos por internet en instituciones miembros del NCCN, [dé click aquí:](#)
nccn.org/clinical_trials/physician.html

Categorías de Consenso del NCCN: Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Ver [Categorías de Consenso del NCCN](#)

Estas guías son el producto del consenso de los autores respecto a sus opiniones sobre abordajes actualmente aceptados de tratamiento. Cualquier médico que busque aplicar o consultar estas guías debe utilizar criterio clínico independiente de acuerdo con el contexto de las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o tratamiento de cualquier paciente. El National Comprehensive Cancer Network no representa a nadie ni ofrece ningún tipo de garantía con respecto al uso o aplicación de su contenido y no asume ninguna responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con base en la Guía de Práctica Clínica en Oncología © de NCCN para cáncer de canal anal (versión 2.2005, 03/30/05) con permiso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Todos los derechos reservados. Las guías e ilustraciones no pueden ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin permiso escrito expreso de la NCCN. Para revisar las actualizaciones en inglés de cualquiera de las guías, visite www.nccn.org ©2005.



^a Para histología de melanoma, consultar las [Guías de Tratamiento de Melanoma del NCCN](#), para adenocarcinoma, consultar las [Guías de Tratamiento de Cáncer Rectal del NCCN](#).

^b La prueba de VPH no contribuye al manejo.

^c Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996;14:2527-2539. Un estudio intergrupo está definiendo el papel del cisplatino/5FU + RT para manejo de tumor primario.

^d Reevaluar después de 45 Gy, si la enfermedad persiste, la dosis debe aumentarse a 55-59 Gy.

^e Incluir cadenas ganglionares inguinal/pélvica baja bilaterales basado en el riesgo estimado de compromiso inguinal.

^f Los pacientes con cáncer anal como la primera manifestación de VIH/SIDA pueden recibir el mismo régimen de tratamiento que los pacientes sin VIH. Los pacientes con complicaciones activas relacionadas con VIH/SIDA o historia de complicaciones (p. ej. tumores, infecciones oportunistas) podrían no tolerar la terapia de dosis completa y requerir un ajuste de la dosis.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

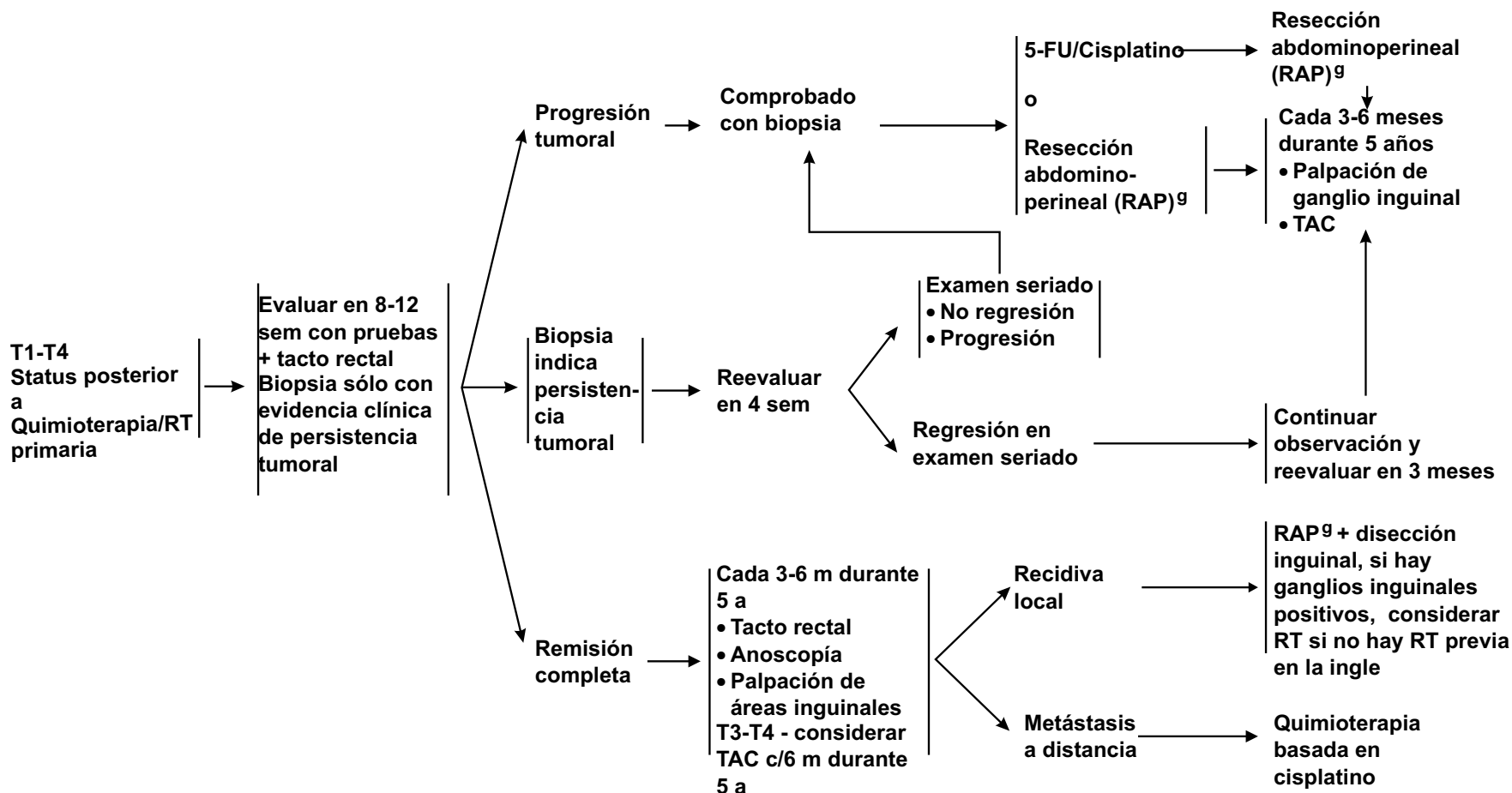
Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
2. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Medical Progress: Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 2000;342:792-800.
3. Klencke BJ, Palefsky JM. Anal cancer: an HIV-associated cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2003;17:859-872.
4. Greenall MJ, Quan SH, Urmacher C et al. Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. Surg Gynecol Obstet 1985;161:509-517.
5. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996;14:2527-2539.
6. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer; results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997;15:2040-2049.
7. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. Lancet 1996;348:1049-1054.
8. Hung A, Crane C, Delclos M et al. Cisplatin-based combination modality therapy for anal carcinoma. Cancer 2003;97:1195-1202.

TERAPIA DE SEGUIMIENTO

VIGILANCIA

ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA



⁹Considerar reconstrucción con colgajo muscular.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a
Contenido
Cáncer Anal](#)

Estadificación

Tabla 1

**2002 Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC)
Sistema de Estadificación para Cáncer Anal*****Tumor Primario (T)**

- TX** Tumor primario no evaluable
T0 Sin evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma in situ
T1 Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2 Tumor de más de 2 cm pero no más de 5 cm en su mayor dimensión
T3 Tumor de más de 5 cm en su mayor dimensión
T4 Tumor de cualquier tamaño que invade órganos adyacentes, por ejemplo, vagina, uretra, vejiga†

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

- NX** Ganglios linfáticos regionales no evaluables
N0 Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1 Metástasis en ganglios linfáticos perirrectales
N2 Metástasis en ganglios ilíacos, inguinales, unilaterales
N3 Metástasis en ganglios linfáticos perirrectales e inguinales y/o ganglios ilíacos y/o ganglios inguinales bilaterales

Metástasis a Distancia (M)

- MX** Presencia de metástasis a distancia no evaluable
M0 Sin metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia

Estadificación

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Etapa IIIB	T4	N1	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Grado Histopatológico (G)

- GX** Grado no evaluable
G1 Bien diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3 Mal diferenciado
G4 Indiferenciado

*Utilizado con el permiso del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria para esta información es el *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth edition* (2002) publicado por Springer-Verlag Nueva York. (Para mayor información, visite www.cancerstaging.net.) Toda cita o referencia a este material debe mencionar al AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información en este documento no autoriza su utilización o distribución posterior sin expresa autorización por escrito de Springer-Verlag Nueva York a nombre del AJCC.

†La invasión directa de la pared rectal, piel perirrectal, tejido subcutáneo o músculos del esfínter no se clasifican como T4.

Manuscrito

Categorías de Consenso del NCCN

Categoría 1: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de alto nivel, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2A: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2B: Hay un consenso no uniforme del NCCN (pero sin desacuerdos importantes), basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 3: Hay desacuerdos importantes dentro de la NCCN acerca de que la recomendación es apropiada.

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Panorama general

Se calcula que ocurrirán 3,990 casos nuevos de cáncer anal en el 2005, que corresponden a aproximadamente 1.6% de los cánceres del sistema digestivo en los Estados Unidos.¹ El canal anal se extiende del reborde anal a la mucosa rectal; células escamosas recubren el canal anal entre el reborde anal y la línea dentada, que es el área de transición entre el área escamosa y no escamosa (es decir, células de transición o mucosa rectal glandular). Por lo tanto, los tumores que se originan en el canal anal son carcinomas escamosos queratinizantes, mientras que aquellos en la mucosa de transición son transicionales no queratinizantes o carcinomas cloacogénicos. Las lesiones que se originan en el margen anal más

distal que está cubierto por epidermis se consideran melanomas y se tratan como tales.²

Presentación Clínica

La mayoría de los pacientes con carcinoma anal presenta sangrado rectal. El treinta por ciento presenta dolor o sensación de masa rectal. El carcinoma anal está asociado con infecciones con virus de papiloma humano (verrugas ano-genitales); un historial de coito anal receptivo o enfermedades de transmisión sexual; historial de cáncer cervical, vulvar, o vaginal; e inmunosupresión después de trasplante de órganos sólidos o infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH).³ El pronóstico depende directamente del tamaño del tumor primario y la probabilidad de extensión linfática del cáncer. Los tumores menores a 2 cm de diámetro se curan en el 80% de los casos, mientras que aquellos de 5 cm o más se curan en menos del 50% de los casos. El cáncer anal arriba de la línea dentada drena a los ganglios perirectales y paravertebrales como el adenocarcinoma rectal. Las lesiones debajo de la línea dentada drenan a los ganglios inguinales y femorales.

Las Guías del NCCN para el Cáncer del Canal Anal recomiendan una evaluación completa para cualquier paciente con una lesión sospechosa en el canal anal. Esto incluye un tacto rectal cuidadoso más un examen visual anoscópico con biopsia de lesiones sospechosas y palpación de los ganglios linfáticos inguinales. Es necesaria una TAC o RMN pélvica para evaluar ganglios linfáticos pélvicos o ganglios inguinales sospechosos. Se sugiere hacer prueba de VIH. Para las mujeres, se sugiere un examen ginecológico, incluyendo escrutinio para cáncer cervicouterino. Las guías se adhieren al sistema de estadificación actual del TNM

([Tabla 1](#)).

Tratamiento

Los pacientes con carcinoma in situ en el canal anal o una lesión en el margen anal, o lesión bien diferenciada en el margen anal T1N0, pueden tratarse con extirpación local si hay márgenes adecuados. Si los márgenes no son suficientes, se prefiere una segunda extirpación o radioterapia local con o sin quimioterapia que incluya 5-FU. Anteriormente, los pacientes con carcinoma anal invasivo se trataban rutinariamente con resección abdominoperineal; sin embargo, la sobrevida a 5 años era solamente del 40% al 75%, y la morbilidad con colostomía permanente era considerable.⁴ Las instituciones que pertenecen al NCCN recomiendan que los pacientes con una lesión anal T1-2N0 reciban radioterapia externa (45 to 59 Gy, si persiste el tumor, debe aumentarse la dosis a 55-59 Gy) más terapia combinada con mitomicina/5-FU. Los pacientes con lesiones del canal anal T3 a T4, o lesiones del margen anal T2 a T4, especialmente si los ganglios inguinales son positivos, deben recibir una combinación de mitomicina/5-FU y radioterapia (55-59 Gy) para incluir las regiones de ganglios linfáticos inguinales y pélvicos.

Estudios aleatorios apoyan el valor de la quimioterapia que incluya mitomicina y 5-FU combinada con radioterapia a comparación de radioterapia sola.⁵⁻⁷ En el estudio ECOG/RTOG,⁵ los pacientes que recibieron terapia combinada presentaron una tasa menor de colostomía (9% versus 22%; $P = .002$) y una mayor sobrevida sin enfermedad (73% vs 51%; $P = .0003$). La tasa de sobrevida a los 4 años fue la misma para ambos grupos, reflejando la capacidad de rescatar a los pacientes con resección abdominoperineal. Se han

probado combinaciones nuevas utilizando cisplatino y 5-FU y se ha encontrado que hay resultados equivalentes con menor toxicidad.⁸

Seguimiento y Vigilancia

Se reevalúa a los pacientes de 8 a 12 semanas después de que completan la terapia de modalidad combinada. Si hay evidencia de progresión durante el tacto rectal, debe hacerse una biopsia. Se advierte que si se encuentra que el paciente tiene una biopsia que indique persistencia tumoral y no se ve ninguna progresión, los pacientes pueden manejarse con seguimiento cuidadoso (cada 4 semanas) para ver si se presenta mayor regresión tumoral. Con cualquier señal de progresión, se debe continuar con el tratamiento intensivo. Los pacientes con progresión tumoral son candidatos para quimioterapia adicional que incluya 5-FU/cisplatino y resección abdominoperineal; debe considerarse la reconstrucción de colgajo muscular por la extensa radioterapia previa en el área. Los pacientes en remisión completa deben evaluarse cada 3-6 meses durante 5 años con tacto rectal, ansocopia, palpación inguinal, y TAC para tumores más avanzados. Los pacientes que desarrollan metástasis en ganglios inguinales y que no han tenido resección previa pueden ser considerados para resección abdominoperineal y disección inguinal. También se recomienda la RT si anteriormente no se ha recibido RT en la ingle. Los pacientes que desarrollan metástasis a distancia se tratan con quimioterapia que incluya platino o se consideran candidatos para un estudio clínico.

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
2. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Medical Progress: Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 2000;342:792-800.
3. Klencke BJ, Palefsky JM. Anal cancer: an HIV-associated cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2003;17:859-872.
4. Greenall MJ, Quan SH, Urmacher C et al. Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. Surg Gynecol Obstet 1985;161:509-517.
5. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996;14:2527-2539.
6. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer; results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997;15:2040-2049.
7. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. Lancet 1996;348:1049-1054.
8. Hung A, Crane C, Delclos M et al. Cisplatin-based combination modality therapy for anal carcinoma. Cancer 2003;97:1195-1202.

Cáncer de Ovario

Versión 1.2005

Miembros del Panel de Cáncer de Ovario del NCCN

* Dr. Robert Morgan Jr., Presidente
Centro de Oncología City of Hope

* Dr. Ronald D. Alvarez
Centro de Oncología Integral de Birmingham. Universidad
de Alabama

* Dra. Deborah K. Armstrong
Centro de Oncología Integral Sidney Kimmel
en Johns Hopkins

Dr. Lee-may Chen
Centro Oncológico Integral de UCSF

Larry Copeland, MD
Hospital de Oncología Arthur G. James y Richard J. Solove
Instituto de Investigación en la Universidad Estatal de Ohio

Dr. James Fiorica
Centro Oncológico H. Lee Moffitt e Instituto de Investigación
en la Universidad del Sur de Florida

Dr. David A. Fishman
Centro de Oncología Integral Robert H. Lurie de
la Universidad Northwestern

Dr. Jeff Fowler
Hospital de Oncología Arthur G. James y Richard J. Solove
Instituto de Investigación de la Universidad Estatal de Ohio

* Dr. David K. Gaffney
Instituto de Oncología Huntsman en la Universidad de Utah

* Dr. David Gershenson
Universidad de Texas
Centro de Oncología M. D. Anderson

* Dr. Benjamin E. Greer
Centro de Investigación Oncológica Fred Hutchinson y
Alianza de Atención Oncológica de Seattle

* Dra. Carolyn Johnston
Centro Integral de Oncología de la Universidad de
Michigan

* Dr. Shashikant Lele
Instituto de Oncología Roswell Park

* Dra. Ursula Matulonis
Dana-Farber/Partners Cancer Care

* Dra. Kelly Molpus
Centro de Oncología UNMC Eppley en el Centro
Médico de Nebraska

Dr. Robert F. Ozols
Centro de Oncología Fox Chase

Dr. Paul Sabbatini
Centro de Oncología Memorial Sloan-Kettering

* Dr. Joseph T. Santoso
Hospital Infantil de Investigación St. Jude /Instituto de
Oncología de la Universidad de Tennessee

Dr. John Soper
Centro Integral de Oncología de Duke

Dr. Nelson Teng
Hospital y Clínicas de Stanford

* Miembro del Comité de Redacción

Contenido

[Miembros del Panel de Cáncer de Ovario de NCCN](#)

Cáncer Epitelial de Ovario:

- [Presentación Clínica, Estudios, Tratamiento Primario \(OV-1\)](#)
- [Diagnóstico por Cirugía Previa: Hallazgos y Tratamiento Primario \(OV-2\)](#)
- [Estadificación Patológica, Quimioterapia Primaria/Adyuvante Primaria \(OV-3\)](#)
- [Adyuvante Secundaria \(OV-4\)](#)
- [Monitoreo/Seguimiento, Enfermedad Recidivante \(OV-5\)](#)
- [Terapia para Recidiva \(OV-6\)](#)

[Cáncer Epitelial Limítrofe de Ovario \(Bajo Potencial Maligno\) \(OV-7\)](#)

[Principios de Cirugía Primaria \(OV-A\)](#)

[Procedimientos Quirúrgicos Paliativos Auxiliares \(OV-B\)](#)

[Modalidades Aceptables en Recidiva \(OV-C\)](#)

[Histopatologías de Ovario Menos Comunes \(LCOH-1\)](#)

[Tumores de Células Germinales \(LCOH-2\)](#)

[Tumores Estromales de Ovario \(LCOH-4\)](#)

[Tumores Mullerianos Mixtos \(LCOH-5\)](#)

[Modalidades de Recidivas \(LCOH-A\)](#)

[Índice de Guías](#)

[Para ayuda en el uso de estos documentos, dé un click aquí](#)

[Estadificación](#)

[Manuscrito](#)

[Referencias](#)

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Para encontrar estudios clínicos por internet de instituciones miembros de NCCN [dé click aquí:](#)
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN Categorías de Consenso: Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estas guías son el producto del consenso de los autores respecto a sus opiniones sobre abordajes actualmente aceptados de tratamiento. Cualquier clínico que busque aplicar o consultar estas guías debe utilizar criterio médico independiente considerando las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o tratamiento de cualquier paciente. El National Comprehensive Cancer Network no representa a nadie ni ofrece ninguna garantía de ningún tipo respecto al uso o aplicación de su contenido y no asume ninguna responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías son propiedad del National Comprehensive Cancer Network. Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden reproducirse en

Cáncer Epitelial de Ovario

PRESENTACIÓN CLÍNICA

ESTUDIOS

TRATAMIENTO PRIMARIO

Masa pélvica sospechosa y/o ascitis, distensión abdominal, o síntomas sin otra malignidad evidente

- Enema de bario/colonoscopia si está clínicamente indicado
- Radiografía de tórax
- CA-125
- Biometría hemática
- Ultrasonido o TAC de abdomen/pelvis si está clínicamente indicado
- Perfil químico con PFH
- Considerar evaluación de historia familiar ([Ver Guías de Evaluación Genética/ Familiar de Alto Riesgo del NCCN](#))

Laparotomía/HTA/SOB con estadificación exhaustiva^b o SOU (Etapa Clínica 1A o 1C, todos los grados con estadificación exhaustiva si la paciente no desea fertilidad)

Cirugía citorreductora^b en etapa clínica II, III, o IV

Considerar quimioterapia neoadyuvante/citorreducción de intervalo en pacientes con enfermedad voluminosa etapa III/IV que no son candidatas a cirugía (diagnóstico por AAF o paracentesis)

[Ver Estadificación Patológica \(OV-3\)](#)

Diagnóstico por cirugía previa

- Radiografía de tórax
- CA-125
- Biometría Hemática
- Ultrasonido o TAC de abdomen/pelvis si está clínicamente indicado
- Perfil químico con PFH
- Considerar evaluación de historia familiar ([Ver Guías de Evaluación Genética/Familiar de Alto Riesgo del NCCN](#))
- Revisión patológica institucional

[Ver Hallazgos y Tratamiento Primario](#)

^aLa recomendación convencional incluye una evaluación de la paciente por un ginecólogo oncólogo.

^b[Ver Estadificación Quirúrgica \(OV-A\).](#)

[Regresar a Contenido Cáncer de Ovario](#)

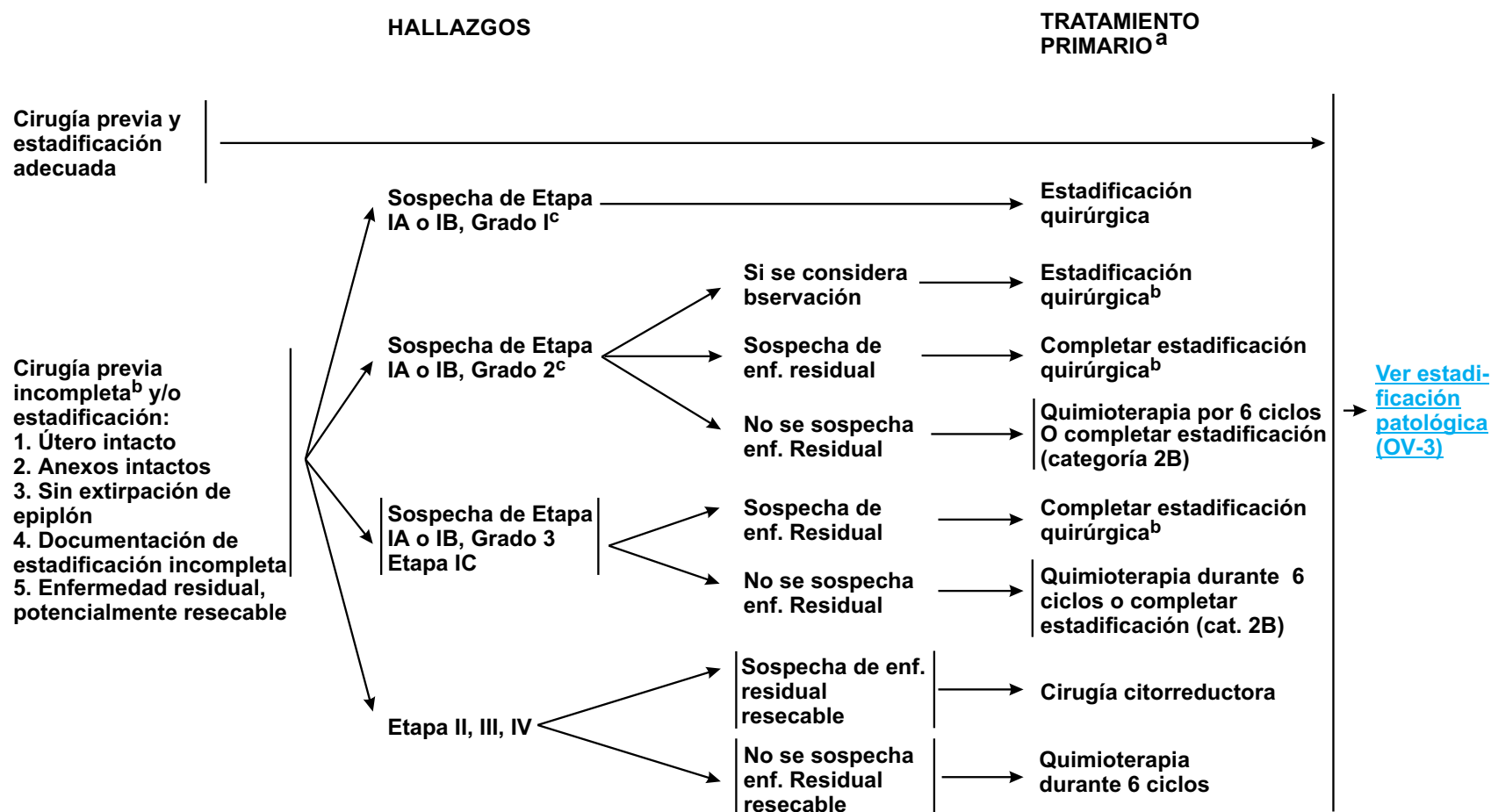
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Versión 1.2005, 11/01/04 © 2004 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.

OV-1

DIAGNÓSTICO POR CIRUGÍA PREVIA



^aLa recomendación convencional incluye una evaluación de la paciente por un ginecólogo oncólogo.

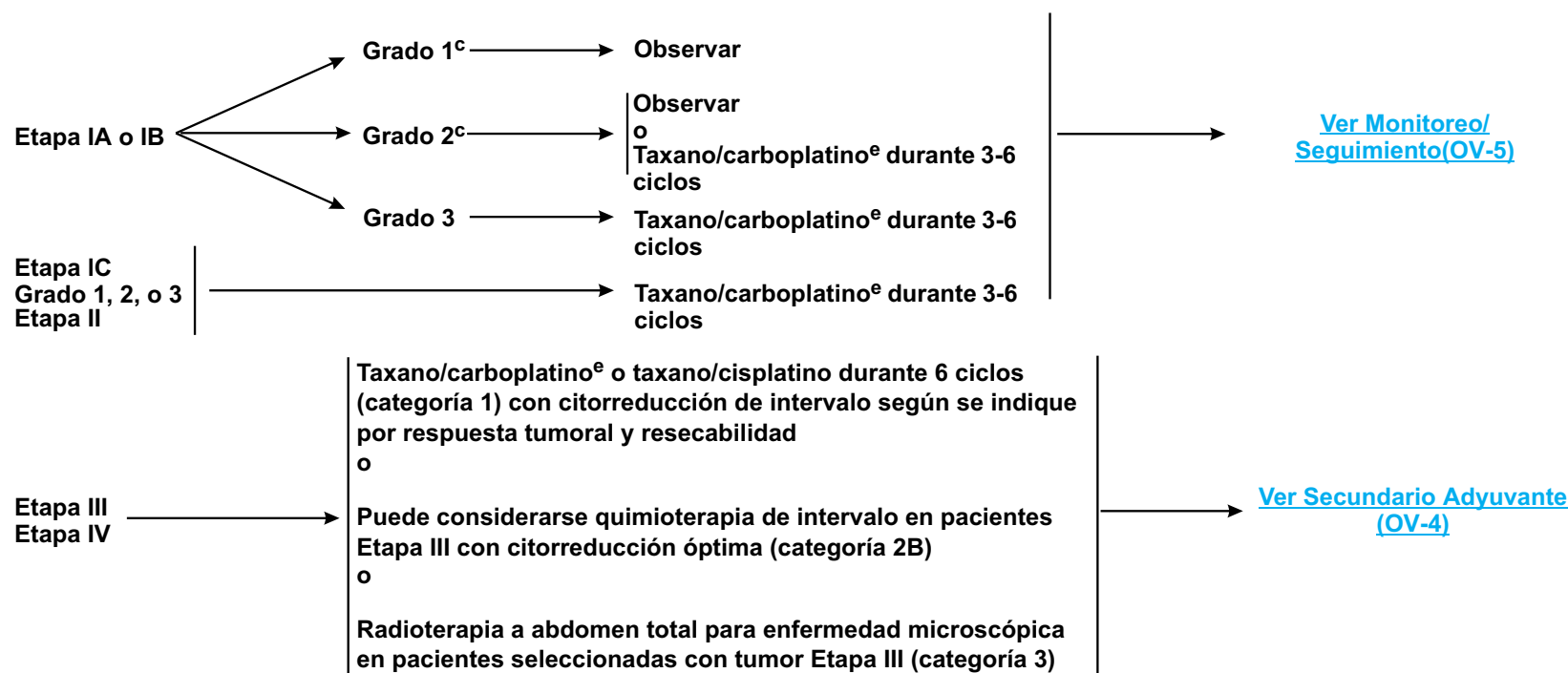
^b[Ver Estadificación Quirúrgica \(OV-A\).](#)

^cLa patología de células claras es grado 3.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido Cáncer de Ovario](#)

ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

QUIMIOTERAPIA PRIMARIA/PRIMARIA ADYUVANTE^d

^cLa patología de células claras es grado 3.

^dLas pacientes que reciben quimioterapia primaria serán monitoreadas como sigue:

1. Exámenes pélvicos por lo menos cada 2 ciclos
2. BHC ínterim con plaquetas de acuerdo con indicación clínica
3. Perfil químico según indicación clínica
4. Niveles de CA-125 antes de cada ciclo de quimioterapia, si son informativos
5. Radiología cuando esté indicada

^eEsquema preferido:

1. Paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas y carboplatino AUC 5.0-7.5 cada 3 semanas

Esquemas alternativos:

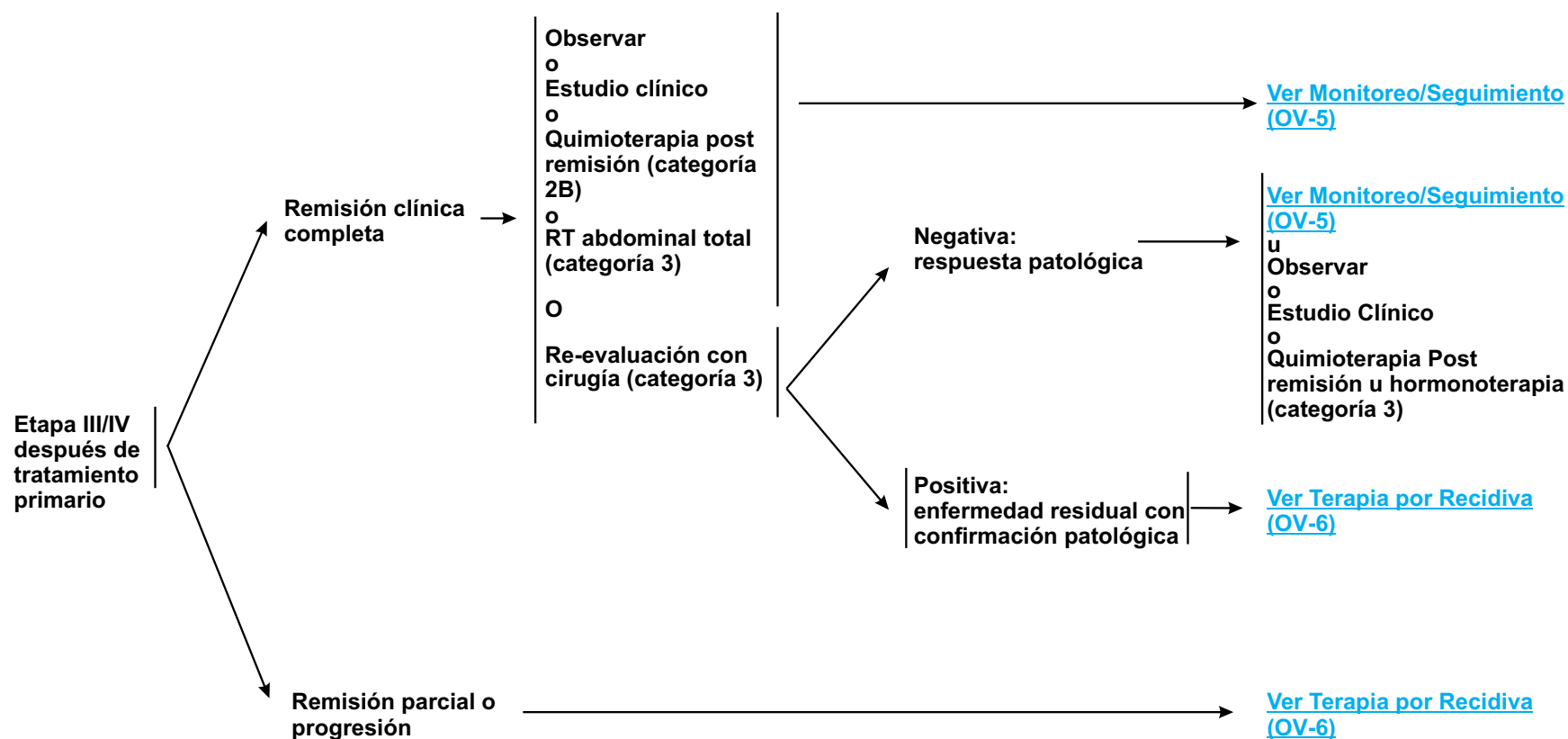
1. Docetaxel 75 mg/m² en 1 hora y carboplatino AUC 5-6 cada 3 semanas
2. Paclitaxel 135 mg/m² en 24 horas y cisplatino 75 mg/m², cada 3 semanas

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

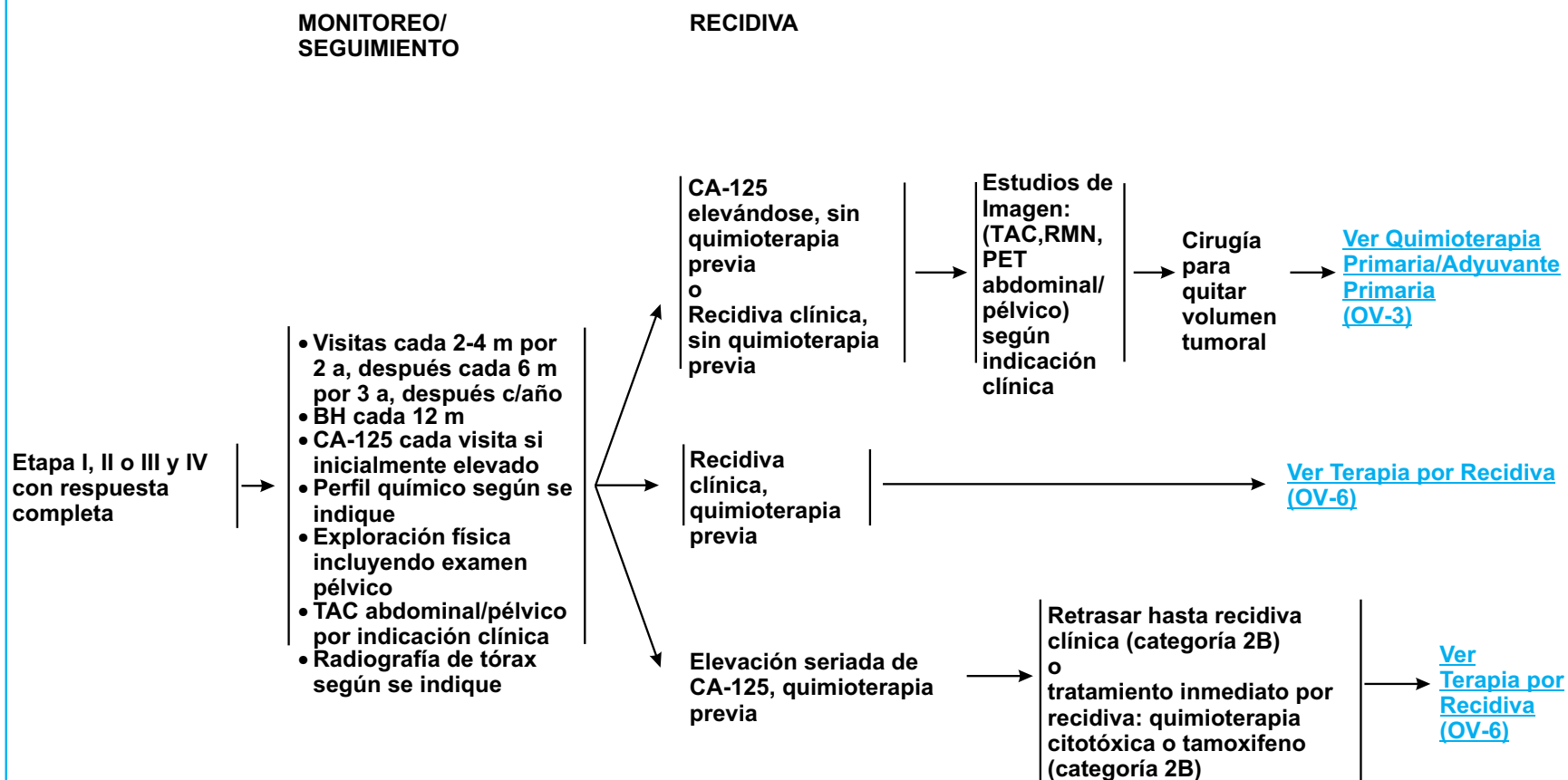
[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

ADYUVANTE SECUNDARIO



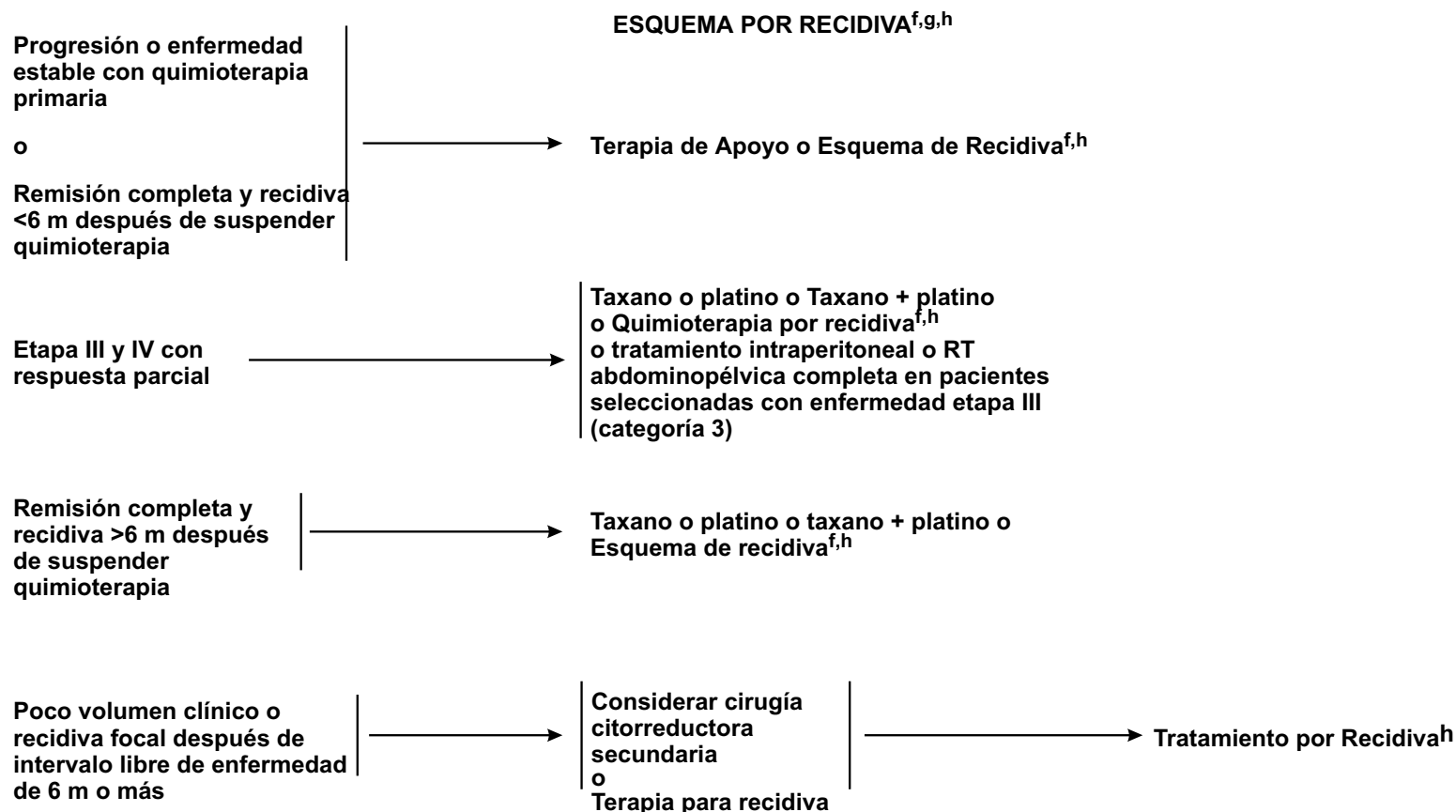
[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



[Regresar a Contenido Cáncer de Ovario](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



[Ver Cuidados Paliativos del NCCN](#)

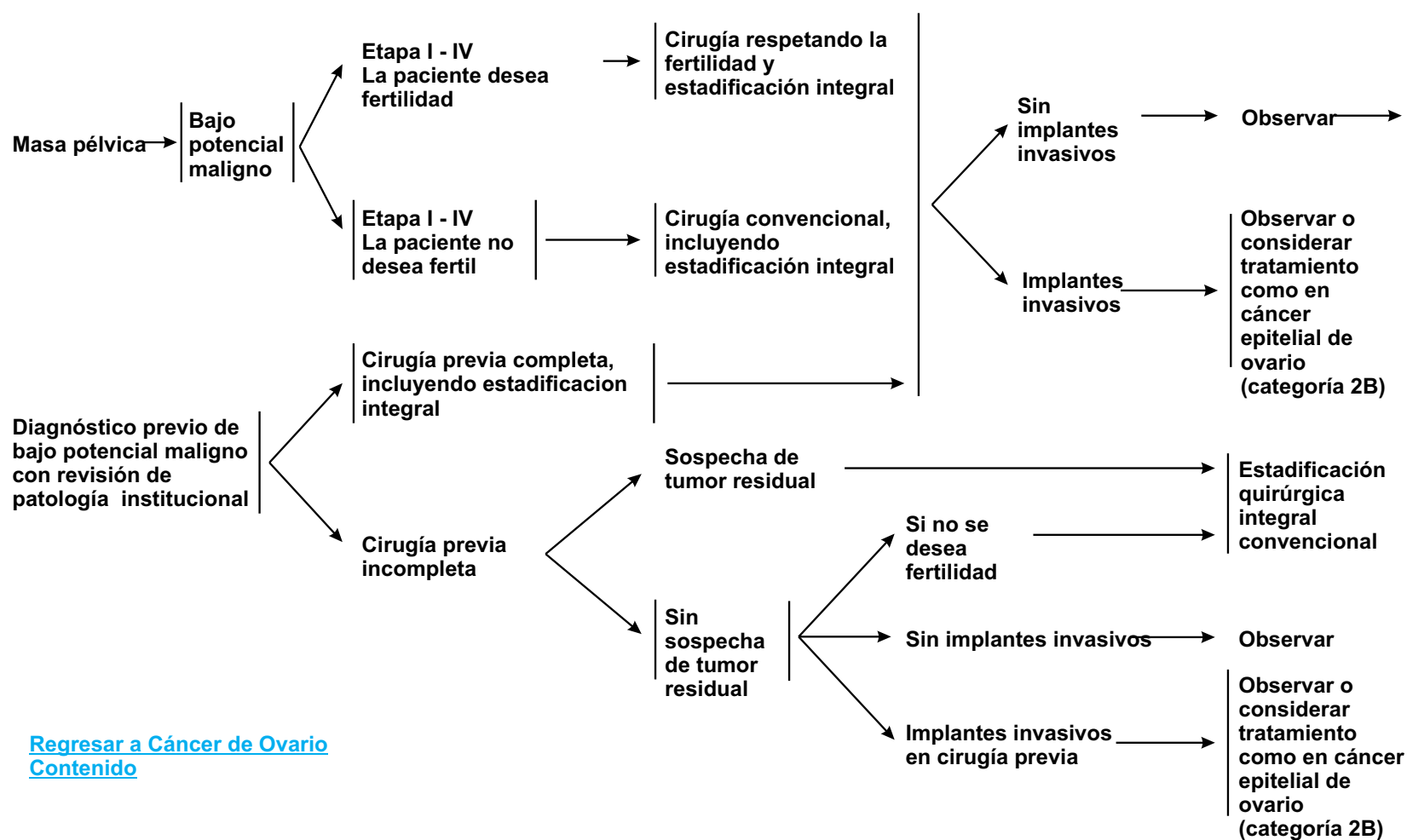
[Regresar a Contenido Cáncer de Ovario](#)

^fLas pacientes que progresan en dos esquemas consecutivos de quimioterapia sin evidencia de beneficios clínicos tienen una menor probabilidad de beneficiarse con quimioterapia adicional. Las decisiones de ofrecer terapia de apoyo, tratamiento adicional o estudios clínicos deben tomarse de manera individual.

^g [Ver Procedimientos Quirúrgicos Paliativos Auxiliares \(OV-B\).](#)

^h [Ver Modalidades Aceptables de Recidiva \(OV-C\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



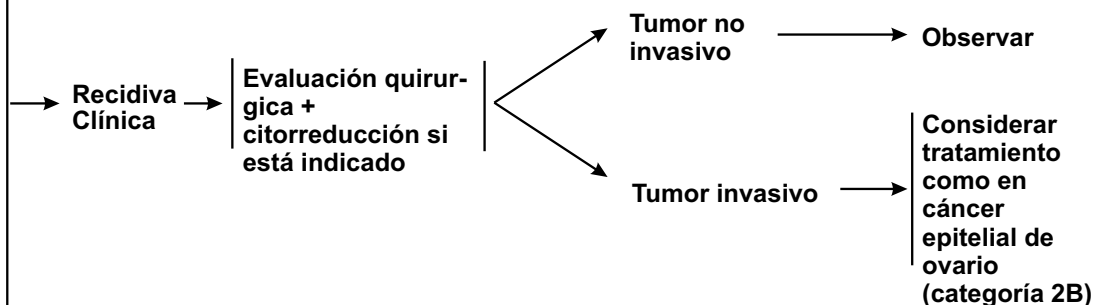
[Ver \(OV-8\)](#)

[Regresar a Cáncer de Ovario](#)
[Contenido](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

MONITOREO/SEGUIMIENTO

- Visitas cada 2-6 m por 2 a, después cada 3-6 m hasta 5 a, después cada año
- Ultrasonido por indicación en pacientes con cirugía que respete la fertilidad
- CA-125 cada visita si inicialmente estaba elevado
- BH o perfil químico por indicación clínica
- Considerar cirugía completa en pacientes que se sometieron a salpingo-ooforectomía unilateral una vez que se hayan embarazado (categoría 2B)
- Considerar antecedentes familiares ([Ver Guías de Evaluación Genética/ Familiar de Alto Riesgo del NCCN](#))



[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA PRIMARIA ^{1,2,3}

En general, debe utilizarse una incisión vertical.⁴

Al entrar al abdomen, se deberá aspirar la ascitis o hacer lavado peritoneal para exámenes citológicos. Se deben tomar muestras de:

- Pelvis
- Corredoras parietocólicas derecha e izquierda
- Superficies de hemidiafragma derecho e izquierdo
- Si es posible, deberá extirparse intacta una masa encapsulada.
- Se deberán encontrar y marcar las adherencias.
- Se deberán evaluar todas las superficies intestinales y tomar biopsia de cualquier área sospechosa.
- Se deberán hacer biopsias aleatorias peritoneales y omentectomía.
- Deberán tomarse muestras de ganglios aórticos desnudando tejido ganglionar de la vena cava y aorta hasta al menos el nivel de la arteria mesentérica inferior.
- Se deberán tomar muestras de ganglios pélvicos.
- Se deberá hacer histerectomía total, salpingectomía bilateral y ooforectomía bilateral.

Citorreducción quirúrgica

- Se deberá intentar siempre lograr máxima citorreducción en circunstancias apropiadas.
- Puede considerarse SOU en pacientes seleccionadas que deseen conservar fertilidad.
- Las pacientes con tumores estromales o limitrofes podrán desear cirugía que respete la fertilidad.

¹Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, et al: Epithelial ovarian cancer, in Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 2nd ed, chap 32, pp 939-941. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1997. Modificado por el comité.

²No todos los procedimientos pueden indicarse para todas las pacientes.

³Sin embargo, en tumor de Etapa I, pueden considerarse técnicas mínimamente invasivas para lograrlo. Esto sigue siendo un campo controversial y no es el abordaje convencional. La cirugía laparoscópica llevada a cabo por un ginecólogo oncólogo puede considerarse en pacientes selectas (categoría 2B)

⁴Se recomienda que un ginecólogo oncólogo lleve a cabo la cirugía primaria.

[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

CIRUGÍA PALIATIVA AUXILIAR*

- Paracentesis
 - Toracocentesis/pleurodesis/toracoscopia asistida con video
 - Stents ureterales/nefrostomía
 - Liberar obstrucción intestinal con cirugía
 - Sonda de alimentación enteral
 - Sonda de gastrostomía
 - Dispositivo de acceso vascular
 - Catéter a permanencia peritoneal o pleural
- * Estas medidas pueden ser apropiadas en pacientes seleccionadas

[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

MODALIDADES ACEPTABLES PARA RECIDIVAS

Tamoxifeno	Topotecan	Oxaliplatino
Etopósido Oral	Altretamina	Gemcitabina
Vinorelbina	Doxorubicina Liposomal	Ciclofosfamida
Paclitaxel	Carboplatino	Melfalán
Docetaxel	Cisplatino	Radioterapia

Se puede considerar terapia combinada basada en platino^{1,2}

¹Las pacientes que progresan en dos esquemas consecutivos de un solo agente sin evidencia de beneficios clínicos tienen una menor probabilidad de beneficiarse con esquemas de quimioterapia adicional, y se les puede ofrecer la mejor terapia de apoyo o estudios clínicos.

²Alguna evidencia sugiere que la terapia combinatoria que incluye platino puede ser eficaz.

[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

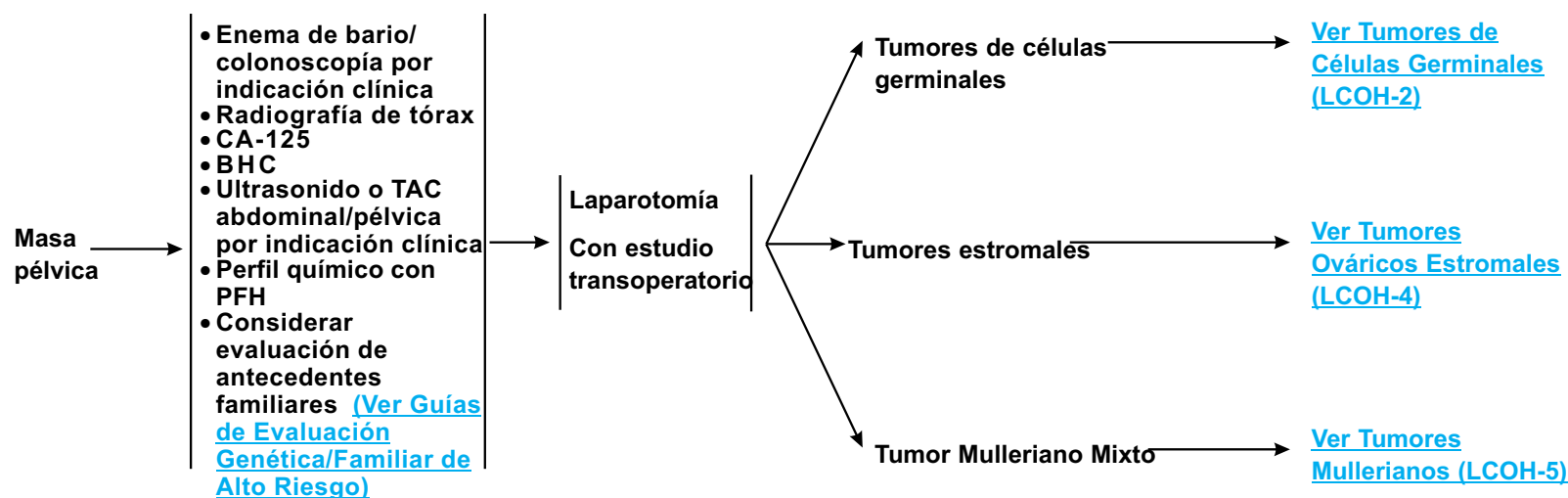
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

ESTUDIOS

DIAGNÓSTICO

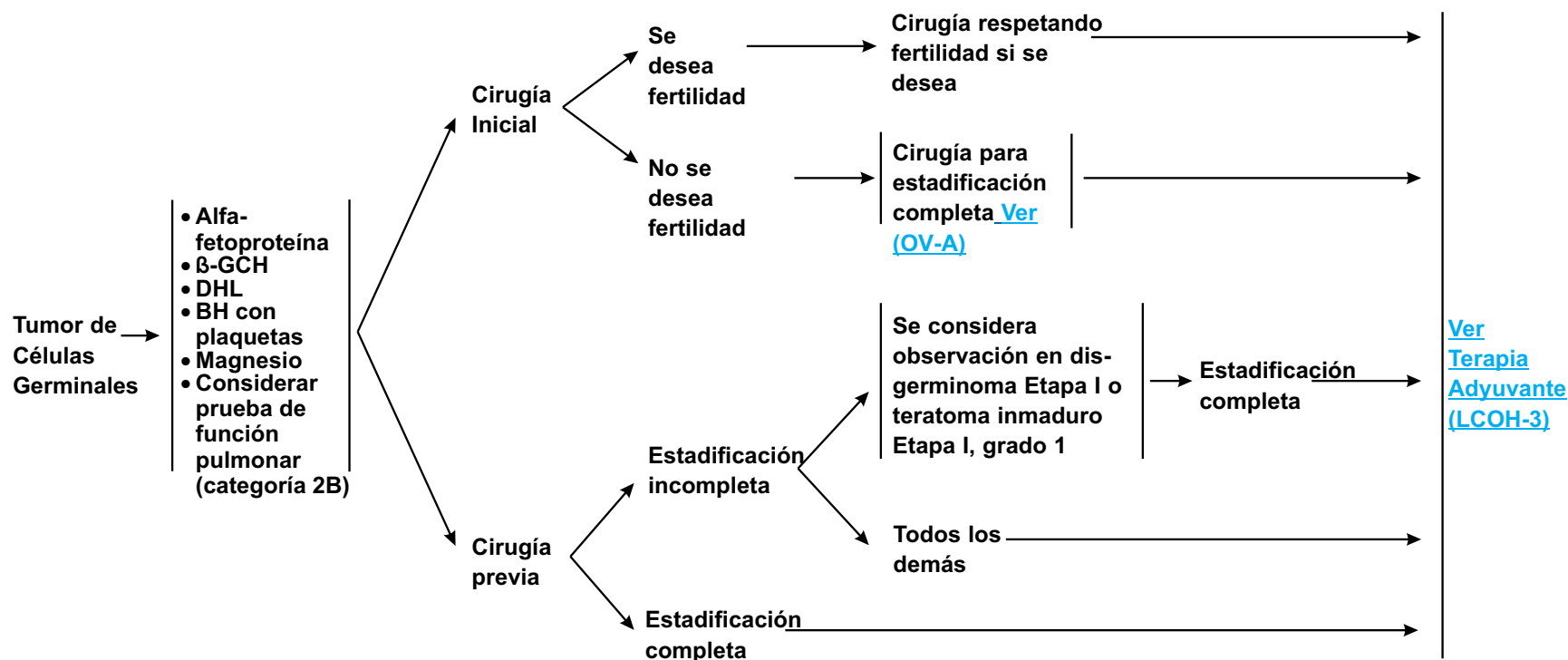


[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

ESTUDIOS

TRATAMIENTO



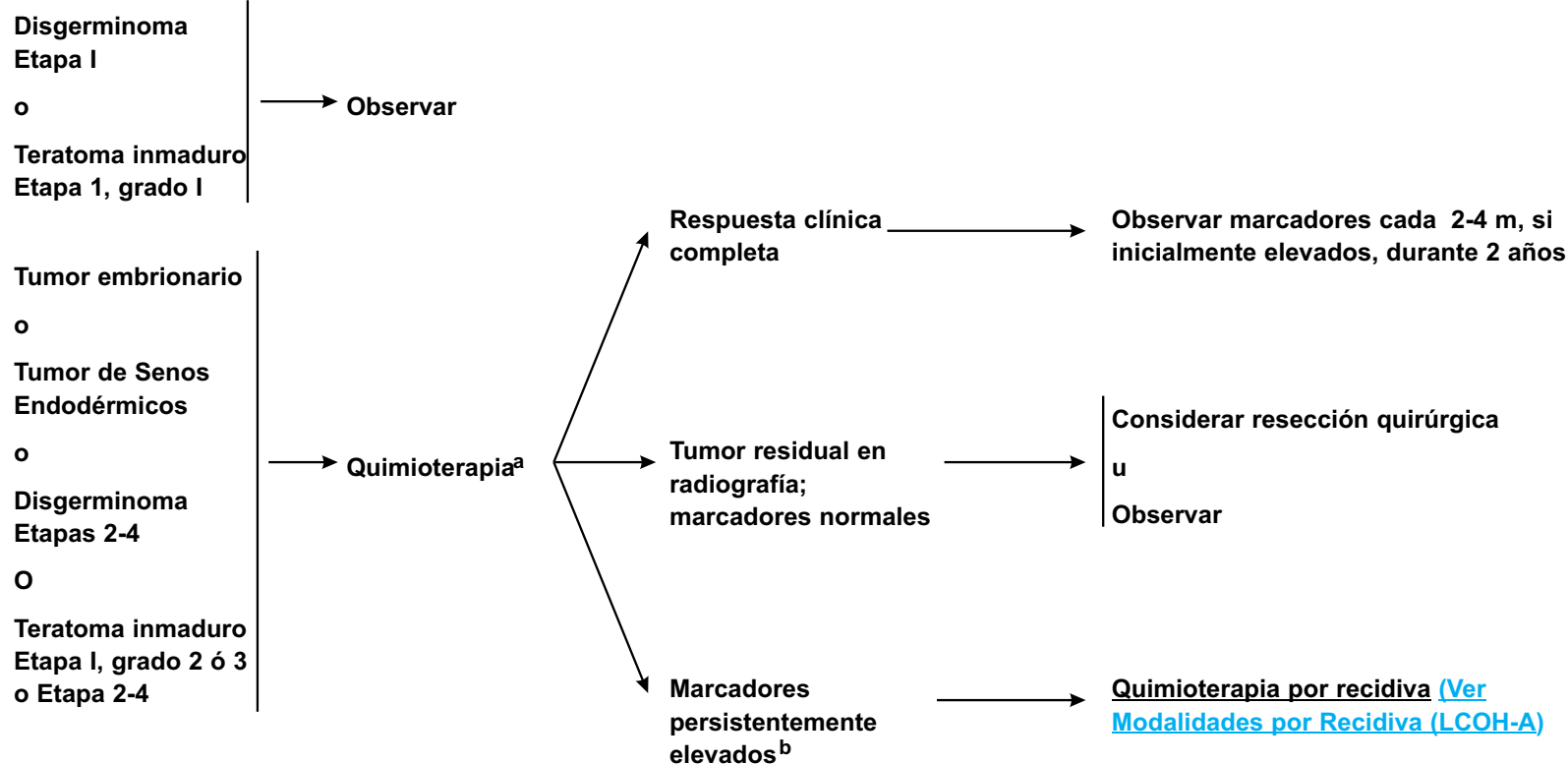
[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO

MONITOREO/SEGUIMIENTO



^aBEP (Bleomicina, 30 unidades por semana, Etopósido, 100 mg/m²/d diario durante los días 1-5, Cisplatino 20 mg/m²/d diario durante los días 1-5) por 3-4 ciclos. (categoría 2B para 3 vs. 4 ciclos)

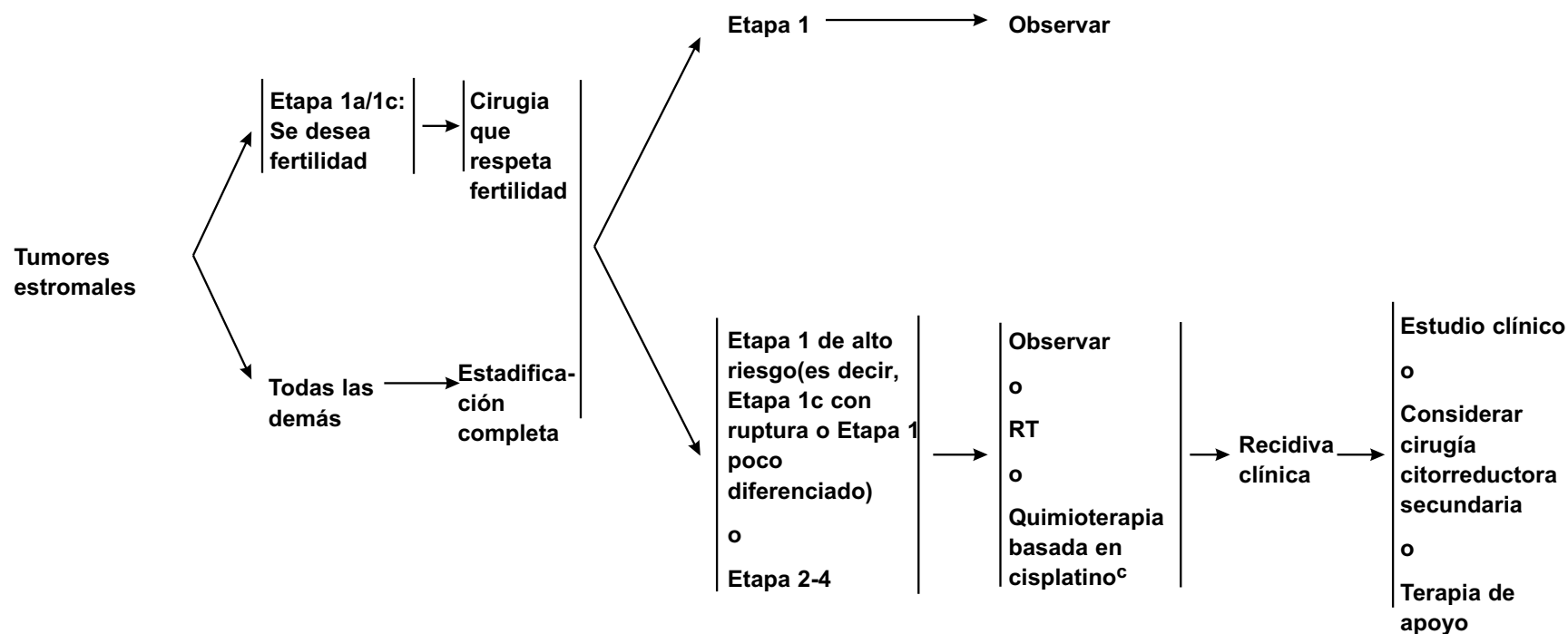
^b[Ver LCOH-2 para marcadores.](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO



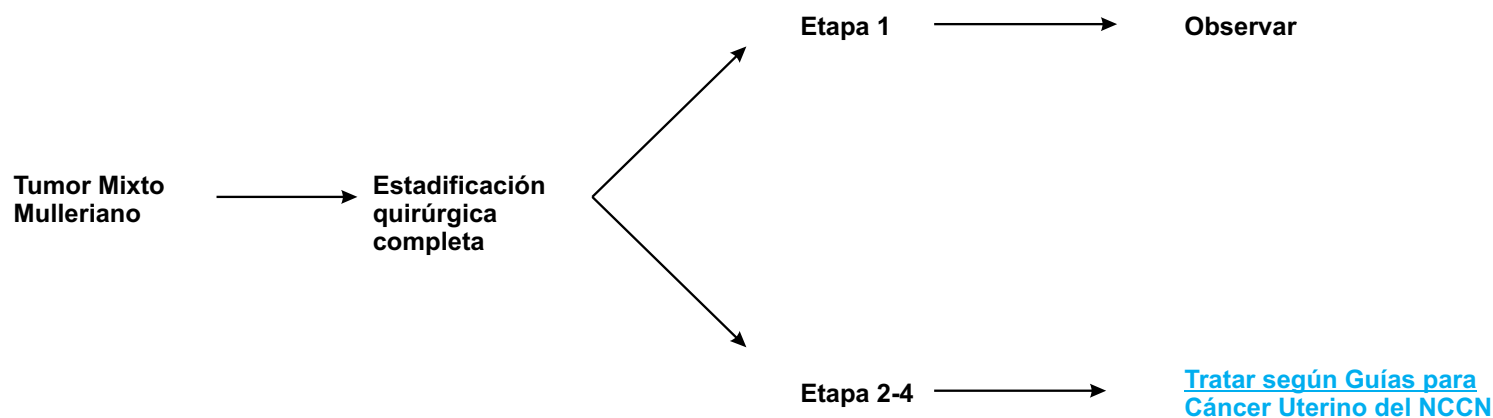
^cSe prefieren esquemas de células germinales.

[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO

[Regresar a Contenido
Cáncer de Ovario](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO ACEPTABLES EN RECIDIVA

Estudio clínico**Cisplatino/etopósido****VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino)****VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino)****VAC (vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida)****Paclitaxel****Docetaxel****Radioterapia****Terapia de Apoyo**[Regresar a Cáncer de Ovario](#)
[Índice de Contenido](#)**Nota:** Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario**Estudios Clínicos:** El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Estadificación

Tabla 1

Comité Americano Conjunto sobre Cáncer (AJCC)
Sistema de Estadificación TNM y FIGO para Cáncer de Ovario

Tumor Primario (T)

TNM FIGO

categorías etapas

TX No es posible evaluar tumor primario**T0** No hay evidencia de tumor primario**T1** I Tumor limitado a ovarios (uno o ambos)**T1a** IA Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, sin tumor en superficie ovárica. Sin células malignas en ascitis o lavados peritoneales***T1b** IB Tumor en ambos ovarios; cápsula intacta, sin tumor en superficie ovárica. Sin células malignas en ascitis o lavados peritoneales.***T1c** IC Tumor limitado a uno o ambos ovarios con cualquiera de lo siguiente: cápsula rota, tumor en superficie ovárica, células malignas en ascitis o lavados peritoneales***T2** II El tumor abarca uno o ambos ovarios con extensión pélvica***T2a** IIA Extensión y/o implantes en útero y/o trompas. Sin células malignas en ascitis o lavados peritoneales.**T2b** IIB Extensión a otros tejidos pélvicos. Sin células malignas en ascitis o lavados peritoneales.**T2c** IIC Extensión pélvica (2a o 2b) con células malignas en

ascitis o lavados peritoneales.

TNM

T3

III

FIGO

El tumor abarca uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales confirmadas con microscopio

y/o

metástasis fuera de la pelvis y/o ganglios linfáticos regionales

N1**T3a**

IIIA

Metástasis microscópicas peritoneales más allá de la pelvis

T3b

IIIB

Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis 2 cm o menos en su mayor dimensión

T3c

IIIC

Metástasis peritoneales más allá de la pelvis más de 2 cm en su mayor dimensión

y/o

metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1**M1**

IV

Metástasis a distancia (excluyendo metástasis peritoneales)

*Nota: No se clasifica la presencia de ascitis maligna. La presencia de ascitis no afecta la estadificación a menos que haya células malignas presentes.

Nota: Las metástasis de la cápsula hepática son T3/Etapa III; metástasis del parénquima hepático, M1/Etapa IV. El derrame pleural debe tener citología positiva para M1/Etapa IV.

Tabla 1 Continuación**Ganglios Linfáticos Regionales (N)**

NX	No es posible evaluar ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis a Distancia (M)

MX	No es posible evaluar metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (excluyendo metástasis peritoneales)

Grupos de Etapas

Etapa IA	T1a	N0	M0
Etapa IB	T1b	N0	M0
Etapa IC	T1c	N0	M0
Etapa IIA	T2a	N0	M0
Etapa IIB	T2b	N0	M0
Etapa IIC	T2c	N0	M0
Etapa IIIA	T3a	N0	M0
Etapa IIIB	T3b	N0	M0
Etapa IIIC	T3c	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Usado con el permiso del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC®), Chicago, Illinois. La fuente original de este material es el *AJCC® Cancer Staging Manual*, 5ª edición (1997) publicado por Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.

Manuscrito

Categorías de Consenso del NCCN

Categoría 1: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de alto nivel, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2A: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2B: Hay un consenso no uniforme del NCCN (pero sin desacuerdos graves), basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 3: Hay desacuerdos importantes dentro del NCCN acerca de que la recomendación es apropiada.

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Panorama General

El cáncer epitelial de ovario es la causa principal de muerte por cáncer ginecológico en los Estados Unidos y la cuarta causa más común de mortalidad por cáncer en mujeres. En 2004, se calcula que habrán 16,090 muertes por esta neoplasia.¹ La incidencia aumenta con la edad y su mayor prevalencia es durante la octava década de la vida, con una tasa de incidencia de 57/100,000 mujeres. La edad mediana en el momento del diagnóstico es de 63 años y 70% de pacientes presentan cáncer avanzado²

Estudios epidemiológicos han identificado factores de riesgo considerados importantes en la etiología del cáncer de ovario. Una historia de un primer hijo a los 25 años o menos, el uso de anticonceptivos orales y/o alimentación al seno materno disminuyen el

riesgo un 30% a 60%.² Contrariamente, las nulíparas o mujeres de 35 años o más al primer parto tienen mayor riesgo. Se ha encontrado que antecedentes familiares (principalmente pacientes que tengan dos o más parientes de primer grado con cáncer de ovario), incluyendo relación con los genotipos BRCA1 y BRCA2, se asocian con cáncer de presentación temprana; sin embargo, estas pacientes explican solamente 5% de todas las mujeres con cáncer de ovario.² Se han investigado factores ambientales, pero hasta ahora no se han asociado concluyentemente con el desarrollo de esta neoplasia.

La estructura básica de las guías para el cáncer de ovario no ha cambiado desde su publicación en 1997. Las guías siguen reflejando la importancia del estadio y el grado de la enfermedad. El cáncer de ovario se clasifica primariamente como estadio I, II, III, o IV. En el último año no han habido cambios significativos en el sistema de estadificación TNM y FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) de cáncer de ovario ([ST-1](#), [ST-2](#)).

El grado patológico sigue siendo un factor pronóstico importante y se usa en la selección del tratamiento, primariamente para etapa temprana. Los grados se consideran como 1, 2, o 3. A excepción de los tumores etapa I, grado 1, en los cuales la sobrevida es mayor al 95% después de laparotomía integral, las pacientes con todas las otras etapas de cáncer de ovario deben ser encauzadas a participar en estudios clínicos tanto para tratamiento primario como para recidivas.

Estudios Recomendados

Las guías de cáncer de ovario del NCCN empiezan con el manejo de una masa pélvica no diagnosticada o un diagnóstico previo de un tumor epitelial maligno de ovario. Muchas de las pacientes de ese tipo acuden a instituciones miembros del NCCN después de cirugía

previa en otras instituciones.

Masa Pélvica No Diagnosticada

Hubo un acuerdo general respecto a los estudios primarios de una paciente con una masa pélvica no diagnosticada y no han habido cambios significativos en las guías previas. Los estudios convencionales en tales pacientes deben incluir un ultrasonido o tomografía computarizada de abdomen y pelvis (TAC) (si hay indicación clínica) después de una exploración física completa y estudios de laboratorio apropiados, incluyendo biometría hemática completa (BH), perfil químico con pruebas de función hepática (PFH) y determinación de CA 125. Las pacientes con antecedentes familiares de cáncer de ovario y/o de mama también se deben considerar para consulta Genética Clínica Oncológica. (Ver las [Guías de Evaluación de Alto Riesgo Familiar/Genético del NCCN](#)).

Aunque sigue sin haber evidencia directa de que es necesaria una radiografía de tórax, el panel consideró que debe ser parte de la evaluación global de una paciente antes de su estadificación quirúrgica. Otros estudios diagnósticos, tales como colonoscopia o estudios de bario del aparato gastrointestinal, no se recomiendan de rutina, aunque han demostrado ser útiles en situaciones clínicas específicas.

Diagnóstico Previo de Tumor Maligno

Con frecuencia se canalizan pacientes a instituciones del NCCN después de haber tenido un diagnóstico previo de cáncer de ovario. Frecuentemente se han sometido a cirugía citorreductiva y estadificación completa (es decir, habiendo cumplido con las normas para estadificación quirúrgica del Grupo de Oncología Ginecológica [GOG]). Sin embargo, en algunos casos, se canalizan las pacientes después de una estadificación “incompleta” (por ejemplo, útero y/o anexos intactos, sin extirpación de epiplón o ausencia de

documentación completa de etapa quirúrgica). Los componentes de la estadificación quirúrgica se presentan en una lista en [OV-A](#). Se recomiendan procedimientos de estudios idénticos para pacientes con masas pélvicas no diagnosticadas o diagnosticadas en el momento de su canalización. Se recomienda revisión patológica en instituciones del NCCN en todas las pacientes.

Tratamiento Primario

El tratamiento primario al sospechar cáncer de ovario consiste de una estadificación quirúrgica apropiada y citorreducción, seguido en la mayoría de (aunque no en todas) las pacientes de quimioterapia sistémica. La cirugía inicial debe ser una laparotomía de estadificación exhaustiva, incluyendo una histerectomía abdominal total (HAT) y salpingo-ooforectomía bilateral (SOB). En una paciente joven que desea mantener su fertilidad, puede ser adecuada una salpingo-ooforectomía unilateral (SOU) para tumores etapa I.

En pacientes que tienen enfermedad etapa II, III o IV, la recomendación de tratamiento continúa siendo cirugía citorreductiva. Puede considerarse quimioterapia neoadyuvante en pacientes con enfermedad voluminosa etapa III o IV que no sean candidatas a cirugía. Sin embargo, el diagnóstico patológico se debe confirmar con aspiración con aguja fina o paracentesis en este grupo de pacientes.

Pacientes con Estadificación Incompleta

Las recomendaciones respecto al tratamiento de pacientes con estadificación incompleta continúan dando lugar a discusión. Hubo un consenso sobre las siguientes tres posibilidades de tratamiento:

1. Se recomienda un procedimiento de estadificación en todas las pacientes con posible etapa IA, grado 1 ó etapa IB, tumores grado 1, ya que, si se confirma esta etapa, no está indicado más tratamiento adyuvante.

2. Si se sospecha una posible enfermedad residual, se recomienda un procedimiento para completar la estadificación quirúrgica y quitar volumen tumoral en todas las etapas.

3. En etapas más altas que IA, grado 1 ó etapa IB, grado 1, si no se sospecha enfermedad residual, se recomienda quimioterapia durante seis ciclos. Sin embargo, en todas las pacientes con etapa IA ó IB, grado 2 ó 3 y tumores etapa IC, una opción es un procedimiento para estadificación y reducción de volumen tumoral.

En pacientes con etapa IA, grado 2 ó etapa IB, grado 2, en quienes se sospecha enfermedad residual, se recomienda un procedimiento quirúrgico para completar la estadificación. La cirugía para reducir el tumor se hace para enfermedad etapa II-IV con sospecha de enfermedad residual potencialmente resecable.

Quimioterapia Primaria Adyuvante

La mayoría de las pacientes con cáncer epitelial de ovario recibirán quimioterapia sistémica postoperatoria. Sin embargo, se recomienda observación en pacientes con tumores etapa 1A ó IB, Grado 1, ya que la sobrevida es más del 90% para tratamiento quirúrgico solamente.³ Sigue habiendo desacuerdo respecto a tumores etapa IA ó IB, grado 2. Si se sospecha enfermedad residual o se considera observación sin agregar quimioterapia como manejo definitivo, se recomienda un procedimiento para completar la estadificación quirúrgica en todas las pacientes. Si no se sospecha enfermedad residual, la estadificación quirúrgica es una opción, o bien las pacientes se pueden tratar con seis ciclos de quimioterapia. En pacientes con tumores de más alto grado y/o tumores de etapa más alta, está indicada quimioterapia sistémica después de cirugía apropiada para enfermedad potencialmente curable.

Las recomendaciones para quimioterapia primaria específica/terapia

primaria adyuvante han tenido cambios desde las guías previas. El esquema preferido es la combinación de paclitaxel y carboplatino.^{4,5} Docetaxel y carboplatino⁶ o paclitaxel y cisplatino se consideran esquemas alternativos.^{7,8} Las recomendaciones para el número de ciclos de tratamiento varían con la etapa de la enfermedad. En pacientes con enfermedad de etapa avanzada (etapas III y IV), se recomiendan seis ciclos de quimioterapia (Categoría 1), mientras que en enfermedad de etapa más temprana, se recomiendan tres a seis ciclos.

Las dosis recomendadas por un consenso del panel incluyen: carboplatino, dosificado en una área bajo la curva (ABC) de 5-7.5 cada 3 semanas, más paclitaxel, 175 mg/m² administrados en 3 horas. En esquemas alternativos, se administra cisplatino a 75 mg/m² cada 3 semanas, más paclitaxel, 135 mg/m² administrados en 24 horas, o carboplatino, dosificado en una área bajo la curva de 5 a 6 cada 3 semanas, más docetaxel, 75 mg/m² administrados en 1 hora.

Radioterapia

Hubo un debate entre los miembros del panel respecto al papel de la radioterapia en todo el abdomen en pacientes con tumores de bajo volumen etapa III o IV. Basados en datos históricos,⁹ la radioterapia en toda la región pélvicoabdominal se consideró como opción de quimioterapia primaria/terapia adyuvante primaria en pacientes con tumores de bajo volumen (Categoría 3). Los resultados de un estudio prospectivo reciente¹⁰ sugieren que la radioterapia en todo el abdomen puede ser una opción para usar como terapia de consolidación en subgrupos seleccionados de pacientes después de quimioterapia.

Otras Áreas de Controversia

Cisplatino Intraperitoneal (IP): El panel también consideró el papel de cisplatino IP, comparando con cisplatino intravenoso (IV), basándose en los resultados de estudios clínicos recientes de quimioterapia IP en

pacientes con cáncer de ovario etapa III.^{11,12} Estos estudios sugieren que la quimioterapia IP puede resultar en mejor sobrevida global o sin progresión tumoral. Los panelistas opinaron que la terapia IP podía considerarse en pacientes etapa III con poco volumen tumoral y óptima reducción del mismo. (Categoría 2B).

Intensidad de Dosis: Los miembros del panel también discutieron el problema de la intensidad de dosis. Se están haciendo estudios clínicos de quimioterapia de altas dosis que requieren trasplante de células tallo en pacientes seleccionadas con cáncer de ovario sin previo tratamiento, o como una estrategia de consolidación después de terapia de inducción con dosis de fármacos convencionales. Los miembros del panel recomendaron que las pacientes participen en estos estudios, pero opinaron uniformemente que la quimioterapia de altas dosis que requiere apoyo de células tallo se considere a nivel de investigación y no como parte de las guías de la práctica oncológica actual.

Número de Ciclos de Quimioterapia: Hubo considerable discusión respecto al número de ciclos de quimioterapia a recomendar para pacientes con enfermedad de etapa avanzada. No existe evidencia que confirme que se requieren más de seis ciclos de quimioterapia combinada como quimioterapia inicial. Sin embargo, recientemente ha ganado apoyo el papel de la terapia de mantenimiento en pacientes que logran una remisión completa después de seis ciclos de quimioterapia debido a los resultados de GOG 178, que dividió aleatoriamente a pacientes en tres contra doce meses de paclitaxel después de quimioterapia inicial.¹³ Los resultados de este estudio sugieren que las pacientes que reciben doce meses de tratamiento sostuvieron una ventaja de sobrevida sin progresión. Sin embargo, debido a la naturaleza preliminar de estos resultados, no se considera como recomendación definitiva la quimioterapia post remisión. (Categoría 2B).

Recomendaciones de Seguimiento

Enfermedad Etapa I y Etapa II

Después de completar cirugía primaria y quimioterapia en pacientes con enfermedad etapa I o II y malas características pronósticas, la recomendación convencional sería observación con seguimiento. El monitoreo debe incluir historia clínica y exploración física con examen pélvico cada 2 a 4 meses durante 2 años, seguido de cada 6 meses durante 3 años y de ahí en adelante cada año. Los estudios de laboratorio incluyendo una BH deberán hacerse cada 12 meses. Además, deberá considerarse un perfil químico y radiografía de tórax si existe indicación clínica. No se ha establecido el papel de la TAC abdominopélvica de rutina en este grupo de pacientes, pero pueden ordenarse si fuera clínicamente necesario. Se recomienda determinación de nivel de CA 125 en cada evaluación de seguimiento si el nivel estaba inicialmente elevado. Se recomienda consulta con Genética Oncológica Clínica si la historia familiar sugiere un síndrome genético, como lo recomiendan las [Guías de Evaluación de Riesgo Genético/Familiar del NCCN](#).

Enfermedad Etapa III o Etapa IV

Las pacientes con enfermedad de etapa avanzada que no tienen evidencia de progresión de cáncer después del tratamiento inicial deben someterse a una nueva evaluación clínica después de seis ciclos de quimioterapia. Las pacientes que tienen progresión durante la terapia inicial deberán tratarse con abordajes de segunda línea (“terapia para recidiva”).

Hubo un desacuerdo substancial entre los miembros del panel respecto al manejo posterior de pacientes con etapa avanzada que están en remisión clínica completa después de su esquema terapéutico inicial. Las opciones van desde solamente observación a quimioterapia adicional¹³ (Categoría 2B), preferentemente en un

estudio clínico controlado. Se ha demostrado que la terapia de consolidación con radioterapia a todo el abdomen (Categoría 3) ha demostrado tener un valor terapéutico en potencia, sin embargo, no se debe considerar estándar.¹⁴ Además, el papel de la laparotomía de segunda mirada o de la laparoscopia y eliminación de volumen tumoral después de quimioterapia primaria siguen siendo controvertidas en este grupo de pacientes (Categoría 3).

Si se hace una laparotomía de segunda mirada o una laparoscopia, los hallazgos dictarán el tratamiento posterior. Si los hallazgos son negativos, la paciente debe ser monitoreada según se describió anteriormente. Si los hallazgos en la segunda mirada son positivos y se considera que la paciente ha respondido a la quimioterapia inicial, entonces se puede continuar con el mismo esquema de quimioterapia. En algunas pacientes, sin embargo, el procedimiento de segunda mirada demostrará que no hubo respuesta a la quimioterapia inicial. Estas pacientes deberán tratarse con terapia para recidiva.

Manejo de Elevación del Nivel de Ca125

Hubo considerable discusión respecto al manejo de pacientes en una remisión clínica completa quienes, durante monitoreo y seguimiento de rutina, se encuentran con elevación de nivel de CA 125 pero sin síntomas de recidiva, después de una evaluación que incluye exploración pélvica negativa y TAC de abdomen y pelvis. Las pacientes que nunca han recibido quimioterapia deberán ser manejadas como pacientes de diagnóstico reciente, someterse a estudios clínicos de imagen clínicamente apropiados y disminución de volumen tumoral y se deberán tratar según los lineamientos de quimioterapia primaria/quimioterapia adyuvante primaria.

La mediana de tiempo para una recidiva clínica después de encontrar elevación del nivel de CA 125 es de 2 a 6 meses. En pacientes que recibieron quimioterapia previa, no se llegó a un consenso respecto al

tiempo de terapia para recidiva. Debido a que tamoxifeno tiene una tasa de respuesta definida en enfermedad recidivante después de progresión con quimioterapia basado en cisplatino,¹⁵ con frecuencia se administra a pacientes que tienen solamente elevación de CA 125 nivel 1⁶ como evidencia de progresión tumoral. Consecuentemente, el panel incluyó tamoxifeno como una recomendación aceptable para esta situación clínica (Categoría 2B). Otras alternativas incluyen observación hasta que surjan síntomas clínicos (Categoría 2B) y la institución inmediata de quimioterapia citotóxica (Categoría 2B).

Enfermedad Recidivante

El pronóstico para pacientes que tienen progresión estando en quimioterapia primaria o en quienes hay recidiva tumoral en menos de seis meses es sumamente malo. Considerando este hecho, los miembros del panel recomendaron varios procedimientos auxiliares quirúrgicos y de terapia de apoyo para pacientes seleccionadas ([OV-B](#)). También se subrayó la importancia de estudios clínicos para identificar agentes activos en este grupo. Puesto que las pacientes tienen resistencia primaria a su régimen de inducción, no se recomienda un segundo tratamiento con un compuesto de platino o paclitaxel, aunque estudios clínicos recientes sugieren que alterar el esquema de paclitaxel puede producir respuestas secundarias.¹⁷ Se sugiere el tratamiento con un esquema para recidiva¹⁸ o terapia de apoyo según se define en las [Guías Para Terapia Paliativa del NCCN](#).

Las pacientes con recidiva tumoral más de 6 meses después de la quimioterapia inicial se consideran sensibles al platino y tienen el mayor número de posibles opciones de terapia de segunda línea ([OV-C](#)). La evidencia reciente sugiere que la quimioterapia combinada puede ser superior a la monoterapia en esta situación¹⁹ aunque el tratamiento secuencial puede dar los mismos resultados; muchas de

estas pacientes se tratan con la combinación que llevó a su remisión inicial. Como otra alternativa, las pacientes se pueden tratar con un taxano o platino como monoterapia y luego pasarse al otro agente según lo dicte la respuesta clínica. Además, no existe evidencia de que volver a tratar con un taxano o un compuesto de platino a pacientes con recidiva de cáncer de ovario sensible a quimioterapia sea superior al uso de agentes más nuevos como la primera opción de quimioterapia para enfermedad recidivante.

En pacientes con etapa III y IV con respuestas parciales, los esquemas para recidiva incluyen tratamiento con un solo agente o una combinación de un taxano y un platino, quimioterapia para recidiva ([OV-C](#)), o terapia intraperitoneal intraperitoneal. La recomendación para radioterapia en todo el abdomen (Categoría 3) en lugar de quimioterapia en pacientes con enfermedad residual de poco volumen o recidiva continuó siendo controvertida entre los miembros del panel.²⁰

La cirugía citorréductiva secundaria se recomendó en pacientes que tienen recidiva local o de bajo grado después de un intervalo largo sin actividad tumoral.²¹ No se ha establecido la duración exacta del intervalo sin actividad tumoral, aunque hubo un consenso entre los miembros del panel de al menos 6 meses para considerar cirugía.

Modalidades Aceptables Para Recidiva

En los últimos 8 años, se ha descrito la eficacia de varios agentes más novedosos. La actividad de los siguientes agentes parece ser similar: topotecan, 20%²²; gemcitabina, 19%²³; vinorelbina, 20%²⁴; doxorubicina liposomal, 26%²⁵; y etopósido oral, 27% en pacientes resistentes a platino y 35% en pacientes sensibles a platino.²⁶ Altretamina, con 14% de tasa de respuesta²⁷ e ifosfamida, con 12% de tasa de respuesta,²⁸ también han comprobado ser efectivas en

cáncer recidivante de ovario, aunque hay menos información respecto a su uso en pacientes refractarias a paclitaxel. En pacientes adecuadas se pueden considerar taxanos, incluyendo docetaxel y paclitaxel, al igual que compuestos de platino que incluyen cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. También se pueden considerar otros agentes alquilantes que incluyen ciclofosfamida y melfalan. Además, en pacientes que no pueden tolerar o en quienes no han tenido éxito esquemas citotóxicos, la terapia hormonal con tamoxifeno sigue siendo una opción viable de tratamiento. La radioterapia también puede ofrecer paliación efectiva cuando los puertos de radiación se ajustan efectivamente a los sitios sintomáticos específicos.²⁹

La mayoría de las pacientes en el estudio GOG Fase II con etopósido²⁶ previamente habían recibido tratamiento con paclitaxel, haciendo que estos resultados sean particularmente relevantes para el manejo de aquellas pacientes cuya terapia inicial consistió en paclitaxel agregando un compuesto de platino. Se ha demostrado que Gemcitabine tiene sinergia con el platino en líneas celulares de cáncer de ovario y también se puede considerar tratamiento basado en combinaciones con platino. La doxorubicina liposomal se asocia con una sobrevida prolongada (sobrevida sin progresión, 5.7 meses y sobrevida mediana, 11 meses) en pacientes con mucho tratamiento previo. En un estudio reciente fase III comparando la eficacia y seguridad de doxorubicina liposomal pegilada con topotecan en recidiva de cáncer epitelial de ovario, se demostró una ventaja en sobrevida global de más de 35 semanas en pacientes con enfermedad sensible a platino tratada con doxorubicina liposomal.³⁰ Sin embargo, son necesarios más estudios para demostrar su eficacia.

El panel consideró que ningún agente quimioterapéutico en particular debe considerarse como tratamiento de elección para carcinoma recidivante de ovario. También se pensó que no se pueden recomendar las pruebas de quimiosensibilidad *in vitro* para elegir un esquema de

quimioterapia en situaciones de recidiva, debido a la falta de eficacia demostrable con ese abordaje. Sin embargo, independientemente del esquema que se seleccione, deberá hacerse una reevaluación después de dos ciclos de quimioterapia para determinar la presencia de algún posible beneficio clínico. En las pacientes cuya enfermedad progresa con dos esquemas consecutivos de quimioterapia sin evidencia de ventajas clínicas disminuye la probabilidad de beneficiarse con quimioterapia adicional. Las decisiones de ofrecer terapia de apoyo, terapia adicional o estudios clínicos deben hacerse de forma individual.

Cáncer Epitelial Limítrofe de Ovario

Diagnóstico

El cáncer epitelial limítrofe de ovario (también conocido como cáncer epitelial de ovario de bajo potencial maligno) identifica un tumor epitelial de ovario con características histológicas específicas que sugieren tumor maligno, pero con un excelente pronóstico clínico³¹ y con una supervivencia mayor a 80% a 5 años.³² La característica para diagnóstico patológico en el clásico cáncer epitelial de ovario consiste en implantes peritoneales, que microscópicamente y/o macroscópicamente invaden el peritoneo. El cáncer epitelial limítrofe de ovario se manifiesta por la aparición macroscópica de carcinomatosis peritoneal pero con un aspecto microscópico que característicamente no revela evidencia de invasión franca de los nódulos tumorales. La aparición de implantes que invaden las superficies peritoneales conlleva un pronóstico menos favorable y se puede considerar quimioterapia postoperatoria para estas pacientes.³³ En contraste con pacientes con carcinoma de ovario francamente invasivo, las mujeres con patología limítrofe tienden a ser más jóvenes y con frecuencia se diagnostican con enfermedad

etapa I.^{34,35} No se ha demostrado el beneficio de la quimioterapia postoperatoria en pacientes que no tienen implantes invasivos demostrables microscópicamente.^{36,37}

Tratamiento

Los lineamientos para tratar este tumor dependen de las características histológicas y clínicas, la edad de la paciente,³⁵ y la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico. En instituciones del NCCN, las pacientes pueden evaluarse inicialmente con una masa pélvica no diagnosticada o con un pronóstico establecido de cáncer de ovario de bajo potencial maligno. Las pacientes que tienen una lesión de bajo potencial maligno que deseen conservar su fertilidad pueden someterse a cirugía limitada a ooforectomía unilateral en el momento de la estadificación exhaustiva. Si la paciente no desea una cirugía que conserve su fertilidad, se recomienda cirugía convencional para quitar volumen tumoral en cáncer de ovario, acompañada de estadificación exhaustiva ([OV-A](#)).

Las pacientes con enfermedad de bajo potencial maligno que se estadificaron de manera incompleta en el momento de su laparotomía inicial deberán someterse a estadificación exhaustiva convencional cuando se sospecha enfermedad residual y cuando no se sospecha enfermedad residual que no deseen conservar su fertilidad. Contrariamente, las pacientes que se sospecha que no tienen enfermedad residual (sospecha de etapa I) y desean conservar fertilidad se deben observar.

Seguimiento

Las recomendaciones de tratamiento después de estadificación exhaustiva dependen de la presencia o ausencia de implantes invasivos. No hubo un consenso uniforme en el panel respecto al abordaje terapéutico inicial en pacientes con implantes invasivos. Estas

recomendaciones pueden incluir observación o, como alternativa, puede considerarse tratar pacientes de acuerdo con los lineamientos para cáncer epitelial de ovario (Categoría 2B). Se debe observar y monitorear a las pacientes con implantes no invasivos^{34,38} cada 2 a 6 meses durante 2 años y cada 3-6 meses hasta 5 años y después con evaluaciones cada año. Si el nivel de CA 125 está inicialmente elevado, deberá monitorearse en cada consulta. Además, de acuerdo a indicación clínica, se llevará un control de las pacientes con una biometría hemática completa y perfil químico.

Las pacientes que hayan optado por cirugía que respete su fertilidad deberán controlarse con exámenes de ultrasonido en caso necesario y considerar cirugía exploratoria y quitar volumen tumoral después de completar su familia (Categoría 2B). En todas las pacientes habrá que considerar una evaluación de antecedentes familiares de acuerdo con las [Guías de Evaluación de Alto Riesgo Genético/Familiar del NCCN](#).

Cuando se presente una recidiva clínica, se debe considerar una evaluación quirúrgica quitando volumen tumoral. Las pacientes que tengan implantes invasivos en este momento podrán considerarse para tratamiento de acuerdo a los lineamientos para cáncer epitelial de ovario; aquéllas pacientes sin implantes invasivos deberán observarse o incluirse en un estudio clínico.

Guías para el Tratamiento de Histopatologías Ováricas Menos Comunes

Panorama General

Los tumores de ovario de histopatologías menos comunes que se incluyen en estas guías son neoplasias de células germinales,

tumores Mullerianos mixtos de ovario (TMM, carcinosarcoma) y tumores estromales de ovario. Estos tumores abarcan aproximadamente 37% de todos los tumores de ovario y difieren del cáncer epitelial de ovario en su biología y abordajes de tratamiento recomendados. En contraste con el cáncer epitelial de ovario, muchos de estos tumores se presentan en una etapa temprana y pueden estar confinados a un ovario.

Estudios Recomendados

Las guías del NCCN para neoplasias ováricas reconocen que las pacientes pueden conseguir consulta en una institución del NCCN para recomendaciones y tratamiento de una masa pélvica no diagnosticada o respecto al manejo de un tumor maligno de ovario con previa biopsia. Muchas de esas pacientes acuden a instituciones miembro del NCCN después de haberse operado en otras instituciones. Las pacientes que tengan una masa pélvica sin confirmación histológica deben someterse a evaluación y estadificación de acuerdo a [OV-1](#) en las [Guías para Cáncer Epitelial de Ovario del NCCN](#). Las pacientes que deseen la posibilidad de conservar su fertilidad deberán someterse a una evaluación intraoperatoria con corte congelado. Podrá considerarse cirugía que respete la fertilidad (si es técnicamente factible) si los resultados del corte congelado son de tumor de células germinales, cáncer de ovario de bajo potencial maligno, etapa I en cáncer epitelial de ovario o tumores estromales.^{39,40} Las pacientes que no deseen conservar su fertilidad o que tengan cáncer epitelial de ovario o tumor estromal etapa I, III o IV, o con Tumor Mulleriano Mixto (carcinosarcoma) deberán someterse a una estadificación quirúrgica completa según [OV-A](#) de of the [las Guías Para Cáncer Epitelial de Ovario del NCCN](#).

Las pacientes podrán haber sido referidas a una institución del NCCN después de confirmación histológica de una neoplasia de ovario de un

tipo menos común. La recomendación quirúrgica inicial depende del diagnóstico histológico específico. Muchas veces, las pacientes ya tendrán estadificación completa (cumpliendo los estándares de estadificación quirúrgica del Grupo de Oncología Ginecológica [GOG]) y cirugía citorreductiva. Sin embargo, en algunos casos, se canaliza a las pacientes después de una estadificación “incompleta” (por ejemplo, con útero y anexos intactos y sin haberse extirpado el epiplón, o sin documentación de la etapa quirúrgica). Los componentes de la estadificación quirúrgica se incluyen en [OV-A](#) en las [Guías Para Cáncer Epitelial de Ovario del NCCN](#).

Tumores de Células Germinales

La evaluación de laboratorio recomendada para tumores de células germinales deben incluir un panel metabólico completo, biometría hemática completa con determinación de plaquetas, nivel de magnesio, deshidrogenasa láctica, alfa feto proteína y niveles de HCG beta. Además, pueden obtenerse pruebas de función pulmonar (Categoría 2B). Deberá considerarse cirugía que respete la fertilidad en las pacientes que lo deseen. De no ser así, se recomienda cirugía de estadificación completa como cirugía inicial. Las pacientes que tengan Disgerminoma etapa I o Teratoma Inmaduro que hayan tenido una estadificación quirúrgica completa de acuerdo con [OV-A](#) se deberán observar. Las pacientes con estadificación quirúrgica incompleta en quienes se considere observación sin quimioterapia deberán someterse a un procedimiento para completar la estadificación. Si no hay evidencia de enfermedad, estas pacientes se podrán observar. Si se encuentra tumor, entonces las pacientes deberán recibir bleomicina/etopósido/platino (BEF) en el período postoperatorio.^{41,42}

Las pacientes que tengan tumores embrionarios otherwise de seno endodérmico, disgerminoma etapas II-IV, o teratoma inmaduro

etapa I, grado 2-3 deben recibir quimioterapia durante tres a cuatro ciclos con BEP (Categoría 2B durante tres comparado con cuatro ciclos).^{41,42} Las pacientes que logren una respuesta clínica completa deberán observarse clínicamente cada 2-4 meses con AFP y niveles de BHCG (si inicialmente estaban elevados) durante dos años. En pacientes que tengan evidencia radiográfica de tumor residual pero con AFP y BHCG normales, habrá que considerar una resección quirúrgica del tumor; puede considerarse observar a la paciente. Las pacientes que tengan elevación persistente de AFP y/o BHCG después de quimioterapia o con evidencia clínica o radiográfica de tumor deberán recibir quimioterapia para recidiva. Los esquemas aceptables para recidiva incluyen integrar a la paciente a un estudio clínico, CDDP (cisplatino)/etopósido, VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino), VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino), VAC (vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida), radioterapia, docetaxel, paclitaxel, o terapia de apoyo y pueden encontrarse en la página [LCOH-A](#).

Tumores Mullerianos Mixtos (Carcinosarcoma)

Después de estadificación quirúrgica completa, las pacientes que resulten tener tumor Mulleriano mixto etapa I (MMT) en el momento de la cirugía se deberán observar. Las pacientes que tengan MMT etapas II-IV deberán recibir tratamiento de acuerdo con las [Guías para Tumor Mulleriano Mixto de Útero del NCCN](#)

Tumores Estromales de Ovario

Las pacientes con tumores estromales de ovario etapa IA-C que deseen fertilidad deberán tratarse con cirugía que respete la fertilidad. De lo contrario, se recomienda estadificación completa en todas las pacientes. Las pacientes con tumor etapa I se deben observar. Las pacientes con tumor etapa I de alto riesgo (ruptura de tumor, tumor mal diferenciado, tamaño de tumor mayor de 10-15 cm⁴³) o tumores etapas II-IV se pueden observar o considerar radioterapia o recibir

quimioterapia que incluya cisplatino⁴⁴ de preferencia con esquemas de células germinales. Las pacientes que tengan un relapso clínico subsecuentemente pueden considerar una cirugía

citorreductiva secundaria, entrar en un estudio clínico, o someterse a terapia de apoyo.

Referencias

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
2. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G et al. Epithelial ovarian cancer. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997: 939-941.
3. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1021-1027. &
4. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200.
5. Bookman MA, McGuire WP 3rd, Kilpatrick D et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma: a phase I study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1895-1902.
6. Vasey PA. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21 (Abstr 804).
7. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6. &
8. Vasey PA, on behalf of the Scottish Gynaecologic Cancer Trials Group. Preliminary results of the SCOTROC trial: A phase III comparison of paclitaxel-carboplatin and docetaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for stage IC-IV epithelial ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:202 (abstr 804).
9. Thomas GM. Radiotherapy in early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55(suppl):S78-79 &
10. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: 278-286.
11. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide vs intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-1955. &
12. Alberts DS, Markman M, Armstrong D et al. Intraperitoneal therapy for stage III ovarian cancer: a therapy whose time has come! *J Clin Oncol* 2002;20:3944-3946.
13. Markman M, Liu PY, Wilczynski S et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2460-2465.
14. Pickel H, Lahousen M, Petru E et al. Consolidation radiotherapy after carboplatin-based chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:215-219.
15. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA et al. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. *Cancer* 1991;68:269-271.

16. van der Velden J, Gitsch G, Wain GV et al. Tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:301-305.
17. Fennelly D, Aghajanian C, Shapiro F et al. Phase I and pharmacologic study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:187-192.
18. Markman M, Rothman R, Hakes T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-393.
19. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al. ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106.
20. Schray MF, Martinez A, Howes AE et al. Advanced epithelial ovarian cancer: Salvage whole abdominal irradiation for patients with recurrent or persistent disease after combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988;6:1433-1439. &
21. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2000;88:144-153.
22. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J et al. Topotecan vs paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2183-2193.
23. Lund B, Hansen OP, Theilade K, et al: Phase II study of gemcitabine (2', 2' difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1530-1533.
24. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: Activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2546-2551.
25. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S et al. Phase II study of liposomal doxorubicin refractory ovarian cancer: Antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15:987-993.
26. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR et al. Prolonged oral etoposide as second line therapy for platinum resistant (PLATR) and platinum sensitive (PLATS) ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;15:282.
27. Vergote I, Himmelman A, Frankendal B et al. Hexamethylmelamine as second-line therapy in platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;47:282-286.
28. Markman M, Hakes T, Reichman B et al. Ifosfamide and mesna in previously-treated advanced epithelial ovarian cancer: Activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992;10:243-248.
29. Corn BW, Lanciano RM, Boente M et al. Recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1994;74:2979-2983.
30. Gordon A and Teitelbaum A. Overall survival advantage for pegylated liposomal doxorubicin compared to topotecan in recurrent epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer Suppl.* 2003;1:S51.
31. Fort MG, Pierce V, Saigo PE et al. Evidence for the efficacy of adjuvant therapy in epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1989;32:269-272.
32. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL et al. Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995;59:390-393.

33. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990;65:578-585.
34. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB et al. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992;47:150-158.
35. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MV et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2752-2756.
36. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA et al. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991;41:230-233.
37. Trope C, Kaern J, Vergote IB et al. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1993;51:236-243.
38. Kennedy AW, Hail WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors): A long-term followup study, including patients with microinvasion; lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278-286.
39. Ayhan A, Celik H, Taskiran C et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:223-232.
40. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1015-1020.

41. Williams S, Blessing JA, Liao SY et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701-706.
42. Gershenson DM, Morris M, Cangir A et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715-720.
43. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-1189.
44. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003;21:2357-2363.

Lecturas Adicionales

- Alberts DS, Green S, Hannigan EV et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: Final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stage III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. &
- Bell JG, Brady M, Lage J et al. A randomized phase III trial of three versus six cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment in early stage ovarian epithelial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study [abstract]. *Gynecol Oncol* 2003;85:156.
- Goldhirsch A, Greiner R, Dreher E et al. Treatment of advanced ovarian cancer with surgery, chemotherapy, and consolidation of response by whole abdominal radiotherapy. *Cancer* 1988;62:40-47. &
- Ledermann JA, Dembo AJ, Sturgeon JFG et al. Outcome of patients with unfavorable optimally cytoreduced ovarian cancer treated with

Ledermann JA, Dembo AJ, Sturgeon JFG et al. Outcome of patients with unfavorable optimally cytoreduced ovarian cancer treated with chemotherapy and whole abdominal radiation. *Gynecol Oncol* 1991;41:30-35. &

Lueck HJ, Meier W, Moebus et al. Cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Okologie Study Group trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:356a. &

Morton G, Thomas GM. Role of radiotherapy in the treatment of cancer of the ovary. *Semin Surg Oncol* 1994;10:305-312. &

Ozols RF, Bundy BN, Fowler J et al. Randomized Phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: A GOG trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:356a. &

Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:718-726. &

& Las referencias marcadas con este símbolo proporcionaron la base para los algoritmos.

Cáncer Cervicouterino

Versión 1.2005

Miembros del Panel de Cáncer Cervicouterino del NCCN

*** Nelson Teng, MD, PhD/Chair**
Clínicas y Hospital de Stanford

Dr. Nadeem Abu-Rustum
Centro de Oncología Memorial Sloan-Kettering

Dr. Afshin Bahador
Centro Oncológico Hope

Dr. Michael A. Bookman
Centro Oncológico Fox Chase

Dr. Robert E. Bristow
Centro de Oncología Integral Kimmel en Johns Hopkins

Dra. Susana Campos
Dana-Farber/Partners CancerCare

Dra. Kathleen R. Cho
Centro de Oncología Integral de la Universidad de Michigan

Dr. Larry Copeland
Hospital de Oncología e Instituto de Investigación Arthur G. James y Richard J. Solove de la Universidad Ohio State

Dra. Patricia Eifel
Centro Oncológico M.D. Anderson de la Universidad de Texas

Dr. James Fiorica
Centro de Oncología e Instituto de Investigación H. Lee Moffitt de la Universidad de Florida del Sur

Dr. Benjamin E. Greer
Centro de Investigación Oncológica Fred Hutchinson/Seattle Cancer Care Alliance

Dr. Wainwright Jaggernauth
Instituto Oncológico Roswell Park

Dr. Daniel S. Kapp
Hospital y Clínicas de Stanford

Dr. John Kavanagh
Centro de Oncología M. D. Anderson de la Universidad de Texas

Dr. Wui-Jin Koh
Centro de Investigación Oncológica Fred Hutchinson/Alianza de Atención Oncológica de Seattle

Dr. John R. Lurain
Centro de Oncología Integral Robert H. Lurie de la Universidad Northwestern

Dra. Kelly L. Molpus
Centro de Oncología UNMC Eppley del Centro Médico de Nebraska

Dr. Subir Nag
Hospital de Oncología Arthur G. James e Instituto de Investigación Richard J. Solove de la Universidad Ohio State

Dr. Edward E. Partridge
Centro de Oncología Integral de la Universidad de Alabama en Birmingham

Dr. C. Bethan Powell
Centro de Oncología Integral de UCSF

Dr. R. Kevin Reynolds
Centro de Oncología Integral de la Universidad de Michigan

Dr. William Small, Jr.
Centro de Oncología Integral Robert H. Lurie de la Universidad Northwestern

Dr. John Soper
Centro de Oncología Integral de Duke

Dr. Todd D. Tillmans
Hospital de Investigación Infantil St. Jude/Universidad de Tennessee

*** Miembro del Comité de Redacción**

Contenido

[Miembros del Panel del NCCN](#)

[Etapa Clínica \(CERV-1\)](#)

[Etapa IA1 \(CERV-2\)](#)

[Etapa IA2, Ib1 y etapa IIA \(\$\leq 4\$ cm\) \(CERV-2\)](#)

[Etapa IB2 y etapa IIA \(\$> 4\$ cm\) \(CERV-2\)](#)

[Voluminoso Seleccionado: Stage IB2, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV \(CERV-4\)](#)

[Hallazgos Incidentales de Cáncer Invasivo en Histerectomía Simple \(CERV-7\)](#)

[Vigilancia \(CERV-8\)](#)

[Recidiva Pélvica \(CERV-9\)](#)

[Recidiva extrapélvica o paraórtica \(CERV-10\)](#)

[Esquemas de Quimioterapia para Cáncer Cervicouterino \(CERV-A\)](#)

[Índice de Guías](#)

[Imprimir la Guía de Cáncer Cervicouterino](#)

[Para ayuda en el uso de estos documentos dé click aquí](#)

Estadificación	Este manuscrito se está actualizando para que concuerde con el algoritmo recién actualizado
Manuscrito	
Referencias	

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Para encontrar estudios clínicos por internet en instituciones miembros del NCCN, [dé click aquí:
nccn.org/clinical_trials/physician.html](#)

Categorías de Consenso del NCCN: Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Ver [Categorías de Consenso del NCCN Consensus](#)

Estas guías son el producto del consenso de los autores respecto a sus opiniones sobre abordajes actualmente aceptados de tratamiento. Cualquier médico que busque aplicar o consultar estas guías debe utilizar criterio clínico independiente considerando las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o tratamiento de cualquier paciente. El National Comprehensive Cancer Network no representa a nadie ni ofrece ninguna garantía de ningún tipo respecto al uso o aplicación de su contenido y no asume ninguna responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías son propiedad del National Comprehensive Cancer Network. Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden reproducirse en ninguna

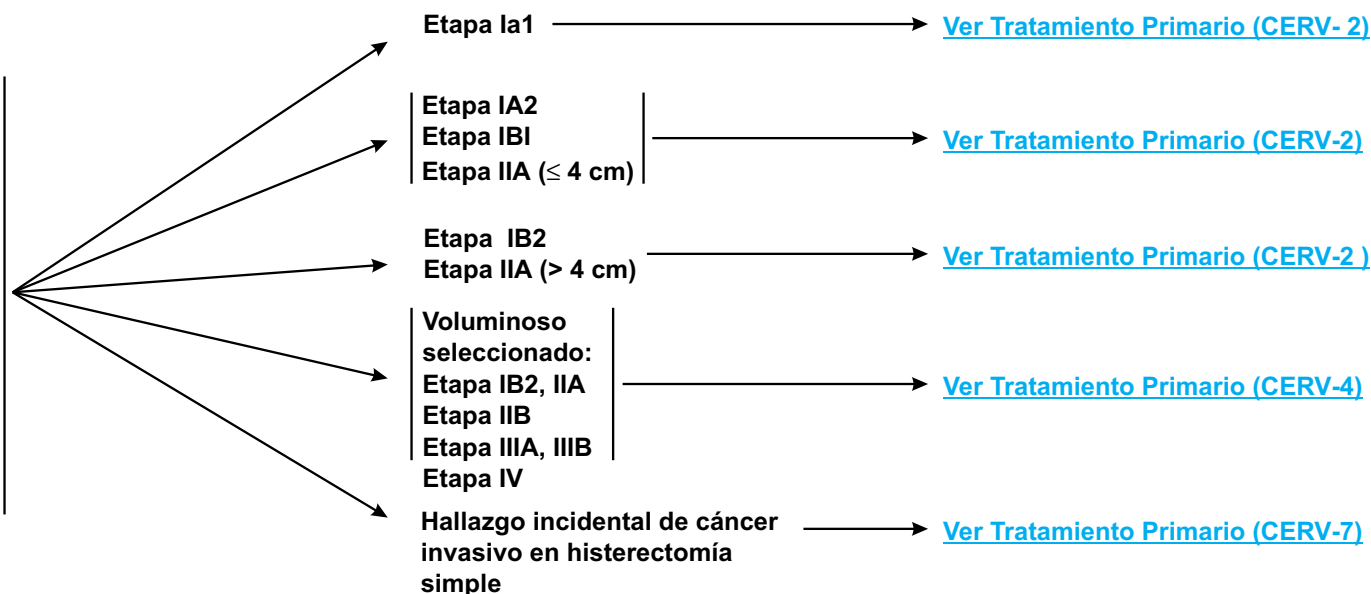
ESTUDIOS

ETAPA CLÍNICA

- HC y EF
- BH, plaquetas
- Biopsia del cérvix, revisión patológica
- Biopsia de cono por indicación clínica
- Rx de tórax, UE o TAC/IRM (opcional para ≤ etapa IB1)

Opcional (≥ Etapa IB2):

- Ea^a
- cistoscopia/proctoscopia^b
- PET
- Linfangiografía
- PFH^c/estudios de función renal



^aEUA= Evaluación con anestesia.

^b Se requiere cistoscopia/proctoscopia con biopsia para sospecha de compromiso vesical/intestinal.

^cPFH= pruebas de función hepática.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

ETAPA CLÍNICA

TRATAMIENTO PRIMARIO

Etapa IA1	Histerectomía extrafascial u Observación si la paciente desea conservar fertilidad o si es inoperable (sólo si la biopsia en cono tiene márgenes negativos)	Ver Vigilancia (CERV-8)
ETAPA IA2 ^b	Histerectomía radical + linfadenectomía pélvica ± muestreo de ganglios paraaórticos (categoría 2B) o Braquiterapia + RT pélvica (dosis punto A: 75-80 Gy) ^d	Ver Hallazgos Quirúr. (CERV-3) Ver Vigilancia (CERV-8)
ETAPA Ib1 ^b y etapa IIA (≤ 4 cm)	Histerectomía radical + linfadenectomía pélvica + muestreo de ganglios paraaórticos (categoría 1) o RT pélvica + braquiterapia (dosis punto A: 80-85 Gy) ^d	Ver Hallazgos Quirúr. (CERV-3) Ver Vigilancia (CERV-8)
Etapa IB2 y Etapa IIA (> 4 cm)	Histerectomía radical + linfadenectomía pélvica + muestreo de ganglios paraaórticos (categoría 2B) o RT pélvica + quimioterapia concomitante que contenga cisplatino + braquiterapia dosis Punto A ≥ 85 Gy ^d o RT pélvica + quimioterapia que contenga cisplatino + braquiterapia dosis Punto A 75-80 Gy ^d + histerectomía adyuvante (categoría 2B)	Ver Hallazgos Quirúr. (CERV-3) Ver Vigilancia (CERV-8) Ver Vigilancia (CERV-8)

^bSe requiere cistoscopia/proctoscopia con biopsia para sospecha de compromiso vesical/intestinal.

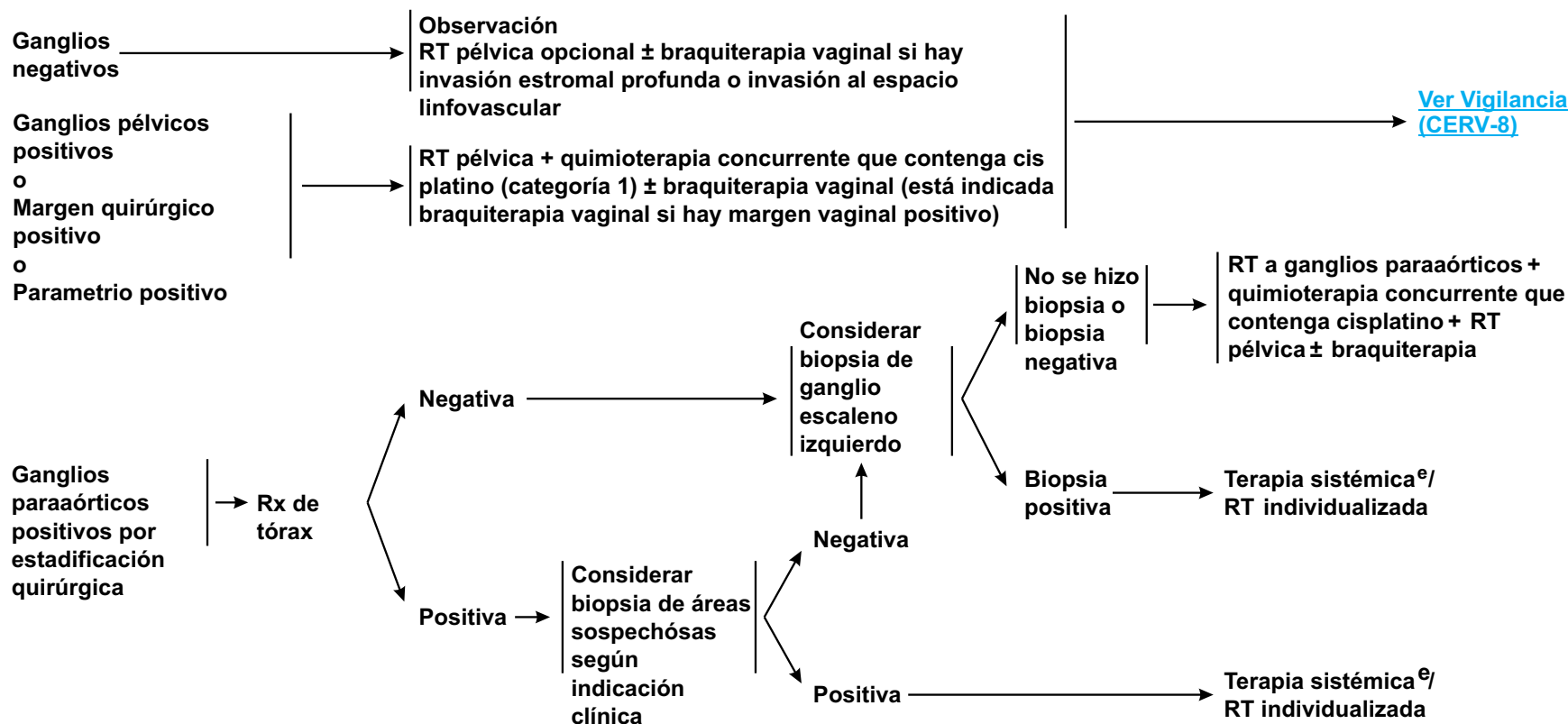
^dEstas dosis se recomiendan para la mayoría de las pacientes basándose en la suma del fraccionamiento convencional de radioterapia externa y equivalentes de braquiterapia de baja dosis (40-60 cGy/h). Modificar tratamiento según tolerancia de tejidos normales.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

HALLAZGOS QUIRÚRGICOS

TRATAMIENTO ADYUVANTE



[Ver Vigilancia
\(CERV-8\)](#)

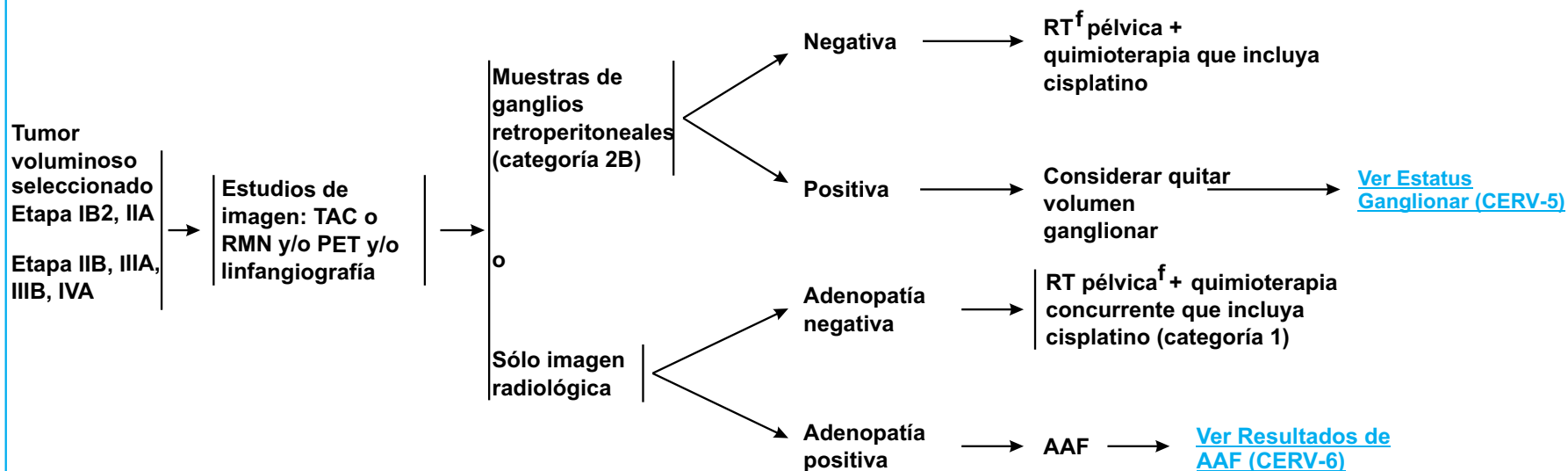
^e[Ver Esquemas de Quimioterapia para Cáncer Cervicouterino \(CERV-A\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

ETAPA CLÍNICA

TRATAMIENTO PRIMARIO



[Ver Vigilancia
\(CERV-8\)](#)

^e[Ver Esquemas de Quimioterapia para Cáncer Cervicouterino \(CERV-A\).](#)

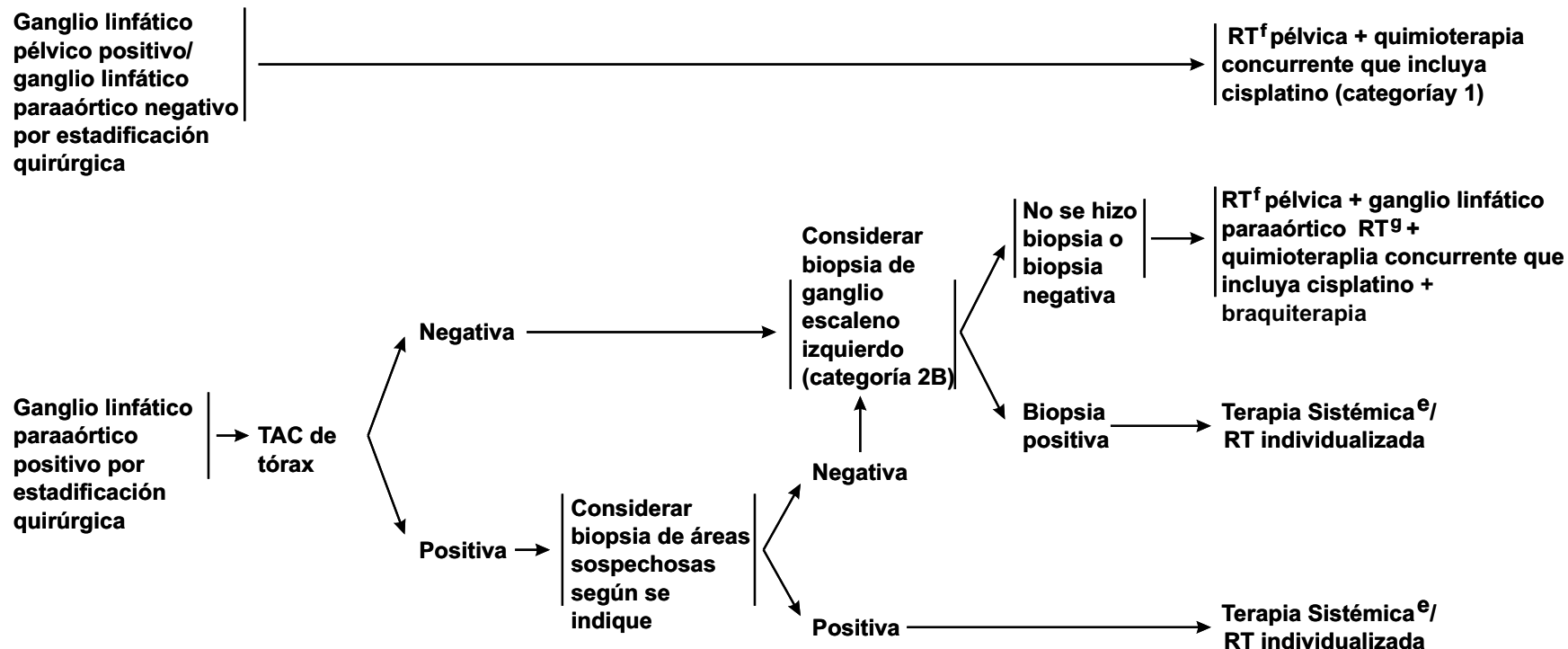
^fToda la RT en esta página debe ser RT pélvica + braquiterapia (dosis de punto A total ≥ 85 Gy).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

VOLUMINOSO SELECCIONADO
Etapa IB2, IIA; Etapa IIB, IIIA, IIIB,
IV
STATUS GLANGLIONAR

TRATAMIENTO PRIMARIO



[Ver Vigilancia
\(CERV-8\)](#)

^e[Ver Esquemas de Quimioterapia para Cáncer Cervicouterino \(CERV-A\).](#)

^fToda la RT en esta página debe ser RT pélvica + braquiterapia (dosis total de punto A $\geq$ 85 Gy).

^gLa dosis de RT es de 45-50 Gy.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

VOLUMINOSO SELECCIONADO

Etapa IB2, IIA

Etapa IIB, IIIA, IIIB, IV

RESULTADOS DE AAF

TRATAMIENTO PRIMARIO

AAF
negativaRT pélvica^f + braquiterapia + quimioterapia concurrente que
incluya cisplatino (categoría 1) ± RT^f de ganglios
paraaórticoso
[Muestras de ganglios retroperitoneales \(Ver CERV-4\)](#)[Ver Vigilancia
\(CERV-8\)](#)

Ganglio pélvico

RT^f pélvica + braquiterapia + quimioterapia concurrente que
incluya cisplatino (categoría 1) ± RT^f de ganglios paraaórticoso
[Muestras de ganglios retroperitoneales \(Ver CERV-4\)](#)AAF
positivaGanglio
paraaórticoTAC
de
tórax

Negativo

Considerar
biopsia de
ganglio
escaleno izq.No se hizo
biopsia o
biopsia
negativaConsiderar
quitar volumen
de ganglios
retroperitonea-
les (categoría
2B)RT^f de ganglios
pélvicos
+ paraaórticos +
quimioterapia
concurrente que
incluya cisplatino +
braquiterapiaBiopsia
positivaTerapia sistémica^e/
RT individualizada

Positivo

Considerar
biopsia de
áreas sos-
pechosas
según esté
indicado

Negativa

Positiva

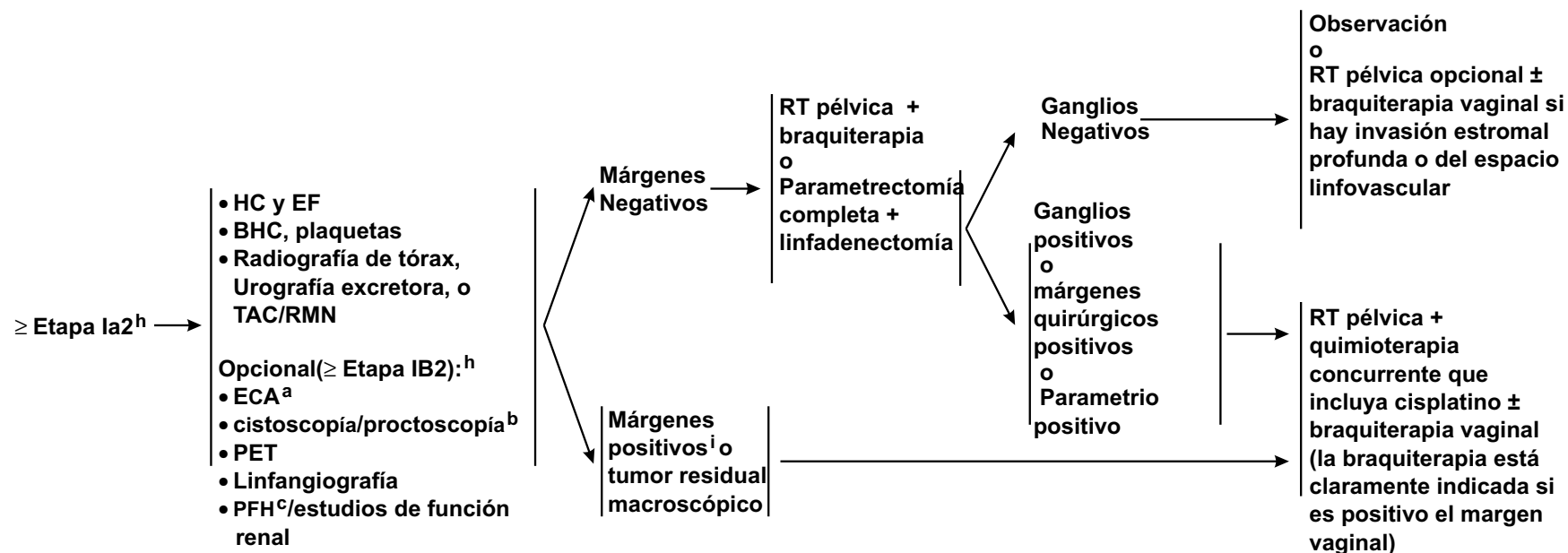
Terapia sistémica^e/
RT individualizada[Ver Vigilancia
\(CERV-8\)](#)^eVer [Esquemas de Quimioterapia para Cáncer Cervicouterino \(CERV-A\)](#).^fToda la RT en esta página deberá ser RT pélvica + braquiterapia (dosis total punto A ≥ 85 Gy).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

HALLAZGO INCIDENTAL DE CÁNCER INVASIVO EN HISTERECTOMÍA SIMPLE

TRATAMIENTO PRIMARIO



^aECA= Evaluación con anestesia.

^bSe requiere cistoscopia/proctoscopia con biopsia para sospecha de compromiso vesical/intestinal.

^cPFH= pruebas de función hepática.

^hEl cáncer cervicouterino etapa IA1 (estadificación patológica) se maneja adecuadamente con la histerectomía inicial.

ⁱCáncer invasivo en margen quirúrgico.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Ver Vigilancia \(CERV-8\)](#)

VIGILANCIA

ESTUDIOS

- HC y EF de intervalo
- Prueba de Papanicolaou + consulta cada 3 m por 1 a, cada 4 m por 1 a, cada 6 m por 3 a y después cada año
- Rx tórax cada año (categoría 2B)
- BHC, Urea, creatinina cada 6 m (opcional)
- TAC/PET para etapa avanzada cada año (opcional)

Persistencia
tumoral o
recidiva

- TAC/PET pélvico/abdominal
- Rx tórax (en caso negativo considerar TAC de tórax)
- Exploración quirúrgica en casos seleccionados

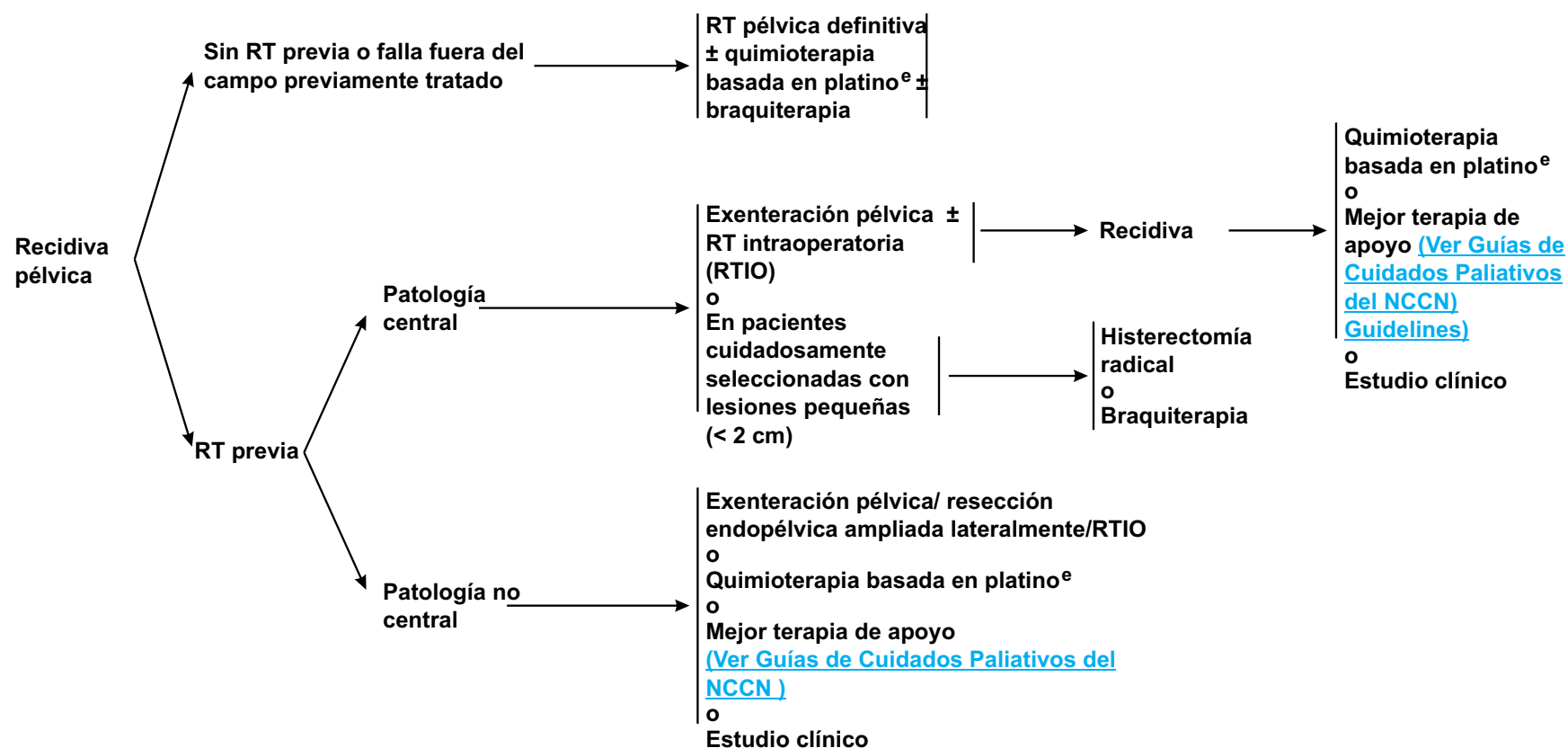
[Ver Terapia de Rescate \(recidiva pélvica\) \(CERV-9\)](#)

[Ver Terapia de Rescate \(recidiva extrapélvica o paraaórtica\) \(CERV-10\)](#)

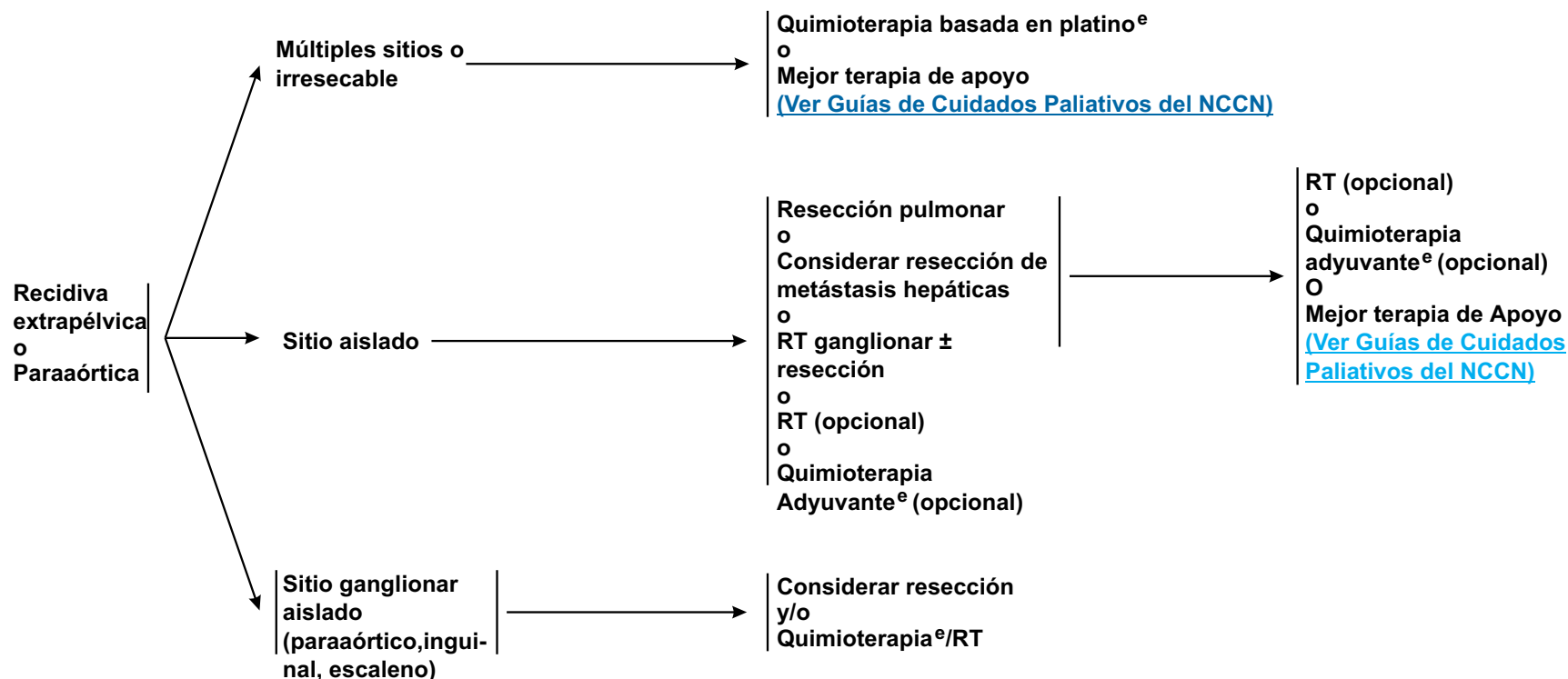
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

TERAPIA DE RESCATE

[Regresar a Contenido
Cáncer Cervicouterino](#)^e[Ver Esquemas de Quimioterapia para Cáncer Cervicouterino \(CERV-A\).](#)**Nota:** Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.**Estudios Clínicos:** El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

TERAPIA DE RESCATE



[Regresar a
Contenido Cáncer
Cervicouterino](#)

^e[Ver Esquemas de Quimioterapia para Cáncer Cervicouterino \(CERV-A\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER CERVICOUTERINO

**Terapia de Primera
Línea**

- Cisplatino
- Carboplatino
- Paclitaxel

**Terapia de Segunda
Línea**

- Docetaxel
- Ifosfamida
- Vinorelbina
- Irinotecan
- Topotecan
- Epirrubicina
- Mitomicina
- 5-FU

**Posible Terapia
Combinada de Primera
Línea**

- Cisplatino/paclitaxel
- Cisplatino/topotecan
- Cisplatino/gemcitabine

[Regresar a
Contenido Cáncer
Cervicouterino](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Estadificación

Tabla 1

Carcinoma del Cuello Uterino: Nomenclatura FIGO^a (Montreal, 1994)**Etapas 0** Carcinoma in situ, neoplasia intraepitelial cervical grado III.**Etapas I** El carcinoma está estrictamente confinado al cervix (no se tomará en cuenta la extensión al corpus).
IA Carcinoma invasivo que se pueda diagnosticar sólo con microscopía. Todas las lesiones macroscópicas visibles – aún con invasión superficial – se asignan a carcinomas etapa IB. La invasión está limitada a una invasión estromal medida con una profundidad máxima de 5.0 mm y una extensión horizontal que no exceda de 7.0 mm de ancho. (La profundidad de invasión no debe pasar de 5.0 mm tomados de la base del epitelio del tejido original superficial o glandular. El compromiso de los espacios vasculares – venoso o linfático – no debe cambiar la designación de la etapa.)**IA1** Invasión estromal que mida no más de 3.0 mm de profundidad y con extensión no mayor de 7.0 mm.**IA2** Invasión estromal que mida no más de 3.0 mm y no mayor de 5.0 mm con una extensión que no exceda 7.0 mm de ancho.**IB** Lesiones clínicamente visibles limitadas al cervix uterino o cáncer preclínico mayor que etapa IA.**IB1** Lesiones clínicamente visibles no mayores de 4.0 cm.**IB2** Lesiones clínicamente visibles mayores de 4.0 cm.**Etapas II** El carcinoma cervicouterino invade más allá del útero, pero no la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.**IIA** Sin compromiso parametrial evidente.**IIB** Compromiso parametrial evidente.**Etapas III** El carcinoma se ha extendido hasta la pared pélvica. En el tacto rectal no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica. El tumor abarca el tercio inferior de la vagina. Todos los casos con hidronefrosis o riñón no funcional están incluidos, a menos de que se deban a otras causas.**IIIA** El tumor abarca el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.**IIIB** Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional.**Etapas IV** El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera, o ha afectado la mucosa de la vejiga o recto (comprobado por biopsia). (Un edema buloso, como tal, no permite que algún caso se designe como etapa IV.)**IVA** Diseminación a órganos adyacentes.**IVB** Diseminación a órganos a distancia.^aFederación Internacional de Ginecología y Obstetricia
Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the cervix uteri. J Epidemiol Biostat 2001;6(1):5-44.

Manuscrito

Este manuscrito se está actualizando para que corresponda al algoritmo recién actualizado. El NCCN considera que es importante proporcionar un acceso expedito a los algoritmos recién actualizados. El manuscrito que se encuentra en estas páginas refleja una versión previa del algoritmo; se sigue presentando así porque gran parte de la información de antecedentes es relevante. Esperamos que resulte de utilidad. Favor de revisar periódicamente para ver el manuscrito nuevo.

Entre los temas más importantes de los principales cambios en la versión 2005 de las guías de Cáncer Cervicouterino en comparación con la versión 2004 incluyen:

- ›Se agregó un PET para vigilancia y estudios [\(CERV-8\)](#).
- ›Se agregó cisplatino/gemcitabina como una posible terapia de combinación de primera línea [\(CERV-A\)](#).

MS

Manuscrito

Este manuscrito se está actualizando para que concuerde con el algoritmo recién actualizado

Categorías de Consenso del NCCN

Categoría 1: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de alto nivel, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2A: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2B: Hay un consenso no uniforme del NCCN (pero sin desacuerdos graves), basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 3: Hay desacuerdos importantes dentro de la NCCN acerca de que la recomendación es apropiada.

Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Panorama General

Aunque el cáncer cervicouterino es un mayor problema en países en desarrollo que en Estados Unidos, se calcula que se diagnosticarán 10,520 nuevos casos en los Estados Unidos en el año 2004 y 3,900 muertes resultarán de la enfermedad.¹ El cáncer cervicouterino es un problema muy importante para la salud femenina en el mundo. La incidencia global anual de cáncer cervicouterino es de 371,000 y la mortalidad es de 190,000 al año. Se trata de la tercera causa más común de muerte de mujeres en el mundo.² Setenta y ocho por ciento de los casos se presentan en países en desarrollo, donde el cáncer cervicouterino es la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en mujeres.

Se piensa que la considerable disminución en mortalidad, de manera más significativa en países en desarrollo, es el resultado de un escrutinio efectivo. El virus del papiloma humano (VPH) está considerado como el factor más importante que contribuye al desarrollo de cáncer cervicouterino. Parece que hay una relación entre la incidencia de cáncer cervicouterino y la prevalencia de HPV entre la población.

La prevalencia del VPH en países con una alta incidencia de cáncer cervicouterino es de aproximadamente 10% a 20%, mientras que la prevalencia en países de baja incidencia es de 5% a 10%.² Otros factores epidemiológicos de riesgo asociados con cáncer cervicouterino son una historia de tabaquismo, paridad, uso de anticonceptivos, iniciación temprana de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, historia de enfermedades de transmisión sexual e inmunosupresión crónica.

Por definición, las guías de práctica clínica no pueden incorporar todas las posibles variaciones clínicas y no tienen la intención de sustituir un buen criterio clínico o individualización de tratamientos. Al desarrollar estas guías se discutieron “muchas excepciones a la regla” entre los miembros del panel. Se utilizó la regla de 5% (omitir circunstancias clínicas que constituyeran menos del 5% de todos los casos) para eliminar presentaciones clínicas raras o condiciones fuera del esquema.

Diagnóstico y Estudios

Estas guías se circunscriben a carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma de cervix. Tumores neuroendócrinos de células pequeñas, carcinomas de células vítreas y otros tipos histológicos se encuentran fuera del ámbito de estas guías.

El carcinoma cervicouterino temprano con frecuencia se asocia con una secreción vaginal acuosa y sangrado postcoito o manchado intermitente. Estos primeros síntomas con frecuencia pasan desapercibidos por la paciente. Debido a la accesibilidad del cervix uterino para el médico, la citología cervical o frotis de Papanicolaou (Pap) y biopsias cervicales generalmente resultan en un diagnóstico preciso (Ver [Guías de Práctica Clínica para Escrutinio de Cáncer Cervicouterino del NCCN](#)). Se recomienda biopsia de cono si la biopsia cervical es inadecuada para definir invasividad o si se requiere una evaluación precisa de enfermedad microinvasiva.

Existe un debate respecto al valor de estudios no invasivos, tal como radiografía de tórax, urografía excretora (UE), tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN). Estos exámenes se consideran opcionales para pacientes con etapa IB1 o menor.

La linfangiografía y la tomografía por emisión de positrones (PET) son útiles en instituciones cuyo personal tiene experiencia en hacer los estudios. Las pruebas de laboratorio tales como pruebas de función hepática y renal y determinación de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se realizan cuando hay indicación clínica. La etapa apropiada para hacer examen de cistoscopia o proctoscopia con anestesia también es tema de desacuerdo. La mayoría de los miembros del panel están de acuerdo en que estos procedimientos se deben reservar para pacientes con enfermedad que sea etapa Ib2 o más alta. Aunque estos exámenes son informativos, se consideran opcionales durante los estudios.

Estadificación

Debido a la naturaleza controvertida de los exámenes radiológicos no invasivos, el sistema FIGO de la Federación Internacional de

Ginecología y Obstetricia limita la metodología imagenológica a radiografía de tórax, urografía excretora y enema de bario. La estadificación del carcinoma del cervix sigue siendo en gran parte una evaluación clínica. El panel de guías adoptó las definiciones y el sistema de estadificación de 1994 de la FIGO ([Tabla 1 de ST-1](#)).

Históricamente, la FIGO ha hecho numerosos cambios de definición, principalmente en el área de carcinoma microinvasivo del cervix. Actualmente, la definición de la FIGO de la etapa IA se limita a cáncer invasivo que pueda identificarse solamente con microscopía o patología. El cáncer etapa IA1 incluye invasión del estroma mayor a 3.0 mm pero no más de 5.0 mm de profundidad. Ambas etapas, Ia1 y Ia2, requieren una diseminación horizontal que no pase de 7.0 mm de ancho.

Es importante notar que el compromiso del espacio linfático vascular (CELV) no alteraría la clasificación de la FIGO. La FIGO no incluyó compromiso del espacio vascular por la dificultad para los patólogos en reproducir el CELV. Algunos miembros del panel piensan que la presencia de CELV debe excluir la lesión del esquema de tratamiento para etapa IA1. Como existe la opción de histerectomía extrafascial, estas guías no tratan específicamente el CELV en las consideraciones de estadificación.

El uso de linfangiografía, RMN o TAC puede ayudar a la planeación del tratamiento pero no se acepta para propósitos de estadificación. Además, la FIGO siempre ha sostenido que la estadificación tiene la intención únicamente de establecer comparaciones y no servir como guía terapéutica. Como resultado de ello, aunque el panel usa las definiciones de FIGO como sistema de estratificación en estas guías, los hallazgos en estudios de imagen, tal como TAC y RMN, se utilizan para subdividir las opciones de tratamiento.

En la actualidad, los procedimientos de la FIGO para estadificar se limitan a colposcopia, biopsia, conización del cervix, cistoscopia y proctosigmoidoscopia. No se aceptan la laparoscopia, histeroscopia y exploración retroperitonea. Hubo considerable discusión entre los miembros del panel acerca de la inclusión de laparoscopia como parte de las guías tanto en estadificación como tratamiento. El consenso es que aunque puede realizarse satisfactoriamente estadificación por laparoscopia, linfadenectomías e histerectomías radicales y se usan de rutina en pacientes seleccionadas en varias instituciones miembros de NCCN, las técnicas no se usan uniformemente y siguen estando en un nivel de investigación.³

Tratamiento Primario

El tratamiento primario del cáncer cervicouterino de etapa temprana después de una evaluación clínica cuidadosa y estadificación es o quirúrgico o con radioterapia. Un estudio aleatorio italiano comparó radioterapia sola con histerectomía radical y linfadenectomía.⁴ Este estudio empleó radioterapia adyuvante con cirugía en mujeres con etapa pT2b (que corresponde a la etapa IIB de la FIGO) o patología más extensa, 3 mm o más de estroma cervical de seguridad y ganglios positivos o que atravesasen. Se observaron resultados clínicos idénticos en pacientes tratadas con radiación comparando con cirugía, con o sin radiación postoperatoria, pero se observaron tasas de complicaciones más altas con la modalidad del abordaje combinado. Este estudio ha sido criticado por cirujanos por su amplio uso de radioterapia postoperatoria en el brazo quirúrgico y la alta tasa de complicaciones.

El esquema de tratamiento estratifica usando el sistema de estadificación de la FIGO ([Tabla 1 en ST-1](#)). Los representantes de las instituciones participantes llegaron a un acuerdo general,

basado en los resultados de cinco estudios aleatorios, de que la radioterapia y quimioterapia concurrente basada en cisplatino debe ser el tratamiento de elección para las etapas IIB, IIIA, IIIB, y IVA. Se reserva la cirugía para tumores de menor etapa y lesiones más pequeñas.

La histerectomía extrafascial se recomienda en pacientes con etapa clínica IA1. Sin embargo, si el tumor es médicamente inoperable o se desea fertilidad, las pacientes con márgenes negativos en la biopsia de cono pueden someterse a observación. Los tumores etapa IA2 se pueden tratar con histerectomía radical y linfadenectomía con o sin muestras de ganglios linfáticos paraaórticos (categoría 2B). La braquiterapia con radiación a la pelvis (dosis punto A: 75-80 Gy) es otra opción de tratamiento. Estas dosis se recomiendan para la mayoría de las pacientes basándose en la suma de radioterapia externa fraccionada y equivalentes de braquiterapia a dosis baja (40-60 cGy/h). El tratamiento se debe modificar de acuerdo a la tolerancia normal de los tejidos.

Hubo discusión significativa acerca del manejo óptimo de enfermedad etapa IB2 y IIA. Las pacientes con tumores etapa IB o IIA pueden tratarse efectivamente con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral con muestras de ganglios paraaórticos (categoría 1 para tumores etapa IB1 o IIA de 4cm o menos; categoría 2B para tumores etapa IB2 o IIA mayores de 4cm), o con radioterapia pélvica y braquiterapia combinadas para destruir células malignas en el cervix, tejidos paracervicales y ganglios linfáticos. En pacientes con tumores etapa clínica IB2 o IIA mayores de 4cm que se tratan con radiación, se ha demostrado que la quimioterapia concurrente conteniendo cisplatino mejora la sobrevida de manera significativa.^{5,6} Agregar

quimioterapia concurrente basada en cisplatino a radiación postoperatoria mejora significativamente la sobrevida sin progresión y sobrevida global en pacientes de alto riesgo con enfermedad en etapa temprana (aquéllas con ganglios linfáticos positivos, extensión parametrial y/o márgenes positivos) que se someten a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica.⁷ Otra opción recomendada para tumores etapa IB2 o IIA (mayores de 4cm) es radiación pélvica y quimioterapia que contenga cisplatino junto con braquiterapia e histerectomía adyuvante (categoría 2B).⁵

Como se explicó previamente, aunque los estudios de imagen (TAC, RMN, PET, linfangiografía) son opcionales para tumor voluminoso etapa IB2 o más alta, pueden ayudar a tomar decisiones de tratamiento. No se llegó a un consenso uniforme sobre la recomendación de muestras de ganglios linfáticos retroperitoneales para estas pacientes (categoría 2B). Sin embargo, si se toman muestras de ganglios y se encuentran hallazgos positivos, deberá considerarse eliminar volumen ganglionar. Por otra parte, las pacientes con ganglios negativos se tratan con radioterapia pélvica y quimioterapia que contenga cisplatino. En pacientes evaluadas utilizando solamente radiología, los resultados de adenopatía negativa indican tratamiento con radioterapia pélvica y braquiterapia y quimioterapia concurrente que contenga cisplatino (categoría 1). Sin embargo, se necesita aspiración con aguja fina (AAF) para confirmar ganglios linfáticos sospechosos. Las pacientes cuyos resultados de AAF sean negativos o positivos solamente en los ganglios pélvicos se tratan usando radioterapia pélvica con braquiterapia y quimioterapia concurrente que contenga cisplatino (categoría 1) con o sin radiación a ganglios linfáticos paraaórticos. Otra opción recomendada es tomar muestras de ganglios retroperitoneales. Sin embargo, en pacientes con AAF positiva en ganglios paraaórticos, se recomienda el mismo tratamiento que para las pacientes que tengan hallazgos quirúrgicos positivos

en ganglios paraaórticos en etapa I, IIA como se explicará posteriormente en el texto.

En pacientes que se sometan a estadificación quirúrgica, si los ganglios linfáticos paraaórticos son negativos, pero los ganglios linfáticos pélvicos son positivos, deberá considerarse tratamiento con radiación a la pelvis y braquiterapia con quimioterapia concurrente que contenga cisplatino (categoría 1). Las pacientes con hallazgos de ganglios linfáticos paraaórticos sin metástasis en tórax se tratan con RT pélvica y a ganglios paraaórticos con quimioterapia concurrente que contenga cisplatino y braquiterapia.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio de quimioterapia adyuvante fase III comparando quimioterapia seguida de histerectomía radical y linfadenectomía comparada con histerectomía radical y linfadenectomía (GOG-141).

Tratamiento Adyuvante

El tratamiento adyuvante está indicado después de histerectomía radical dependiendo de los hallazgos quirúrgicos y etapa del tumor. En etapa IA2, IB, o IIA, si se encuentran negativos los ganglios linfáticos en la cirugía, se debe observar estrechamente a las pacientes o deben recibir radiación pélvica opcional con o sin braquiterapia vaginal si está presente invasión estromal profunda o invasión al espacio linfvascular. En un estudio aleatorio (GOG 92) se probó el uso de radioterapia pélvica adyuvante solamente, comparado con ya no dar más tratamiento en pacientes seleccionadas con carcinoma cervicouterino etapa IB después de histerectomía y linfadenectomía pélvica.⁸ Las pacientes se consideraban elegibles para este estudio después de histerectomía radical y linfadenectomía pélvica si tenían por lo menos dos de los siguientes factores de riesgo: (1) más de una tercera parte de

invasión al estroma; (2) compromiso del espacio capilar linfático; o (3) diámetro tumoral grande en el cervix. Se excluyó a las pacientes con ganglios positivos o márgenes quirúrgicos afectados. Se encontró una disminución estadísticamente significativa en recidivas en el brazo de radioterapia comparado con el brazo en que no se dió más tratamiento (15% vs. 28%). El análisis de tabla de vida indicó una reducción de riesgo de recidiva estadísticamente significativa (47%) (riesgo relativo = 0.53; $P = .008$) en el grupo de radioterapia. A los 2 años, las tasas sin recidiva fueron 88% para el grupo de radioterapia contra 79% para el grupo en que no se dió más tratamiento.

Las pacientes con ganglios pélvicos positivos, margen quirúrgico positivo o parametrio positivo deberán tratarse con radioterapia pélvica postoperatoria con quimioterapia que contenga cisplatino concurrentemente (categoría 1). Además, la braquiterapia vaginal también está indicada si el margen vaginal es positivo. Como se indicó previamente, el estudio Intergrupo 0107 demostró una ventaja estadísticamente significativa para la radioterapia pélvica adyuvante con 5-FU y cisplatino en el tratamiento de pacientes con enfermedad etapa IA2, IB, o IIA con ganglios linfáticos positivos, márgenes positivos o compromiso parametrial microscópico encontrado en la cirugía.⁷

Si se encuentran positivos los ganglios linfáticos paraaórticos durante la estadificación quirúrgica, las pacientes deberán someterse a mayor escrutinio usando tomografía de tórax. Se considerará biopsia de áreas sospechosas si los hallazgos en la TAC son positivos. Si la biopsia es negativa, se considera biopsia de ganglio escaleno izquierdo para descartar metástasis (categoría 2B). Si todas las biopsias son negativas, las pacientes se deberán tratar con radiación a la pelvis y ganglios linfáticos paraaórticos

junto con quimioterapia que contenga cisplatino con o sin braquiterapia dependiendo de los hallazgos quirúrgicos. Sin embargo, las pacientes con resultados positivos de cualquier biopsia deberán tratarse con terapia sistémica y radioterapia individualizada.

Vigilancia

Puesto que no existe ningún estudio definitivo o uniforme sobre el mejor método de vigilancia después del tratamiento para cáncer cervicouterino, el panel combinó los modelos de práctica de instituciones miembros y derivó recomendaciones del consenso. El seguimiento de las pacientes incluye historia clínica y exploración física, con una prueba de Papanicolau cada 3 meses durante 1 año, cada 4 meses durante el segundo año y cada 6 meses durante otros 3 años y de ahí en adelante cada año. Las pacientes con persistencia del tumor o recidiva deberán evaluarse utilizando métodos de imagenología, tales como TAC pélvica o abdominal, radiografía de tórax (si resulta negativa, considerar TAC de tórax) y exploración quirúrgica en casos seleccionados. Muchos de los exámenes siguen siendo opcionales, tales como biometría hemática completa semianual, determinación de urea y nitrógeno en sangre y creatinina sérica, para pacientes en etapa avanzada.

Terapia de Rescate

Las pacientes con una recidiva localizada de cáncer cervicouterino después de cirugía deberán evaluarse para radioterapia de rescate. Tasas de rescate de aproximadamente 40% se han reportado en tales situaciones.⁹ En pacientes que presentan recidivas pélvicas sin radioterapia previa o que tienen recidivas fuera del campo previamente tratado, la terapia de rescate incluye radiación pélvica

definitiva con o sin quimioterapia basada en platino con o sin braquiterapia. Las pacientes con recidiva pélvica central después de radioterapia deberán evaluarse para exenteración pélvica, con o sin radioterapia intraoperatoria (RTIO), (o, en pacientes cuidadosamente seleccionadas con lesiones pequeñas, histerectomía radical o segunda radiación intersticial). La mortalidad quirúrgica es generalmente de 5% o menos, con tasas de sobrevida entre 20% y 60%. Medidas concomitantes con tales procedimientos radicales incluyen programas adecuados de rehabilitación que atiendan las consecuencias psicosociales y psicosexuales de la operación^{10,11} y procedimientos reconstructivos. La recidiva después de exenteración pélvica deberá tratarse con quimioterapia basada en platino o la mejor terapia de apoyo o incorporando a la paciente a un estudio clínico. Las pacientes que no tengan patología central deberán tratarse con exenteración pélvica/resección endopélvica ampliada lateralmente/RTIO, quimioterapia basada en platino, la mejor terapia de apoyo o participación en un estudio clínico.

En pacientes con recidiva extrapélvica o recidiva paraaórtica, múltiples sitios afectados o recidiva no resecable deberán tratarse con quimioterapia basada en platino o mejor terapia de apoyo. La recidiva aislada puede manejarse con resección quirúrgica seguida de radiación opcional, quimioterapia adyuvante o mejor terapia de apoyo. Como otra alternativa, las pacientes pueden someterse a radioterapia (opcional) o quimioterapia adyuvante (opcional) sin resección quirúrgica. En caso de recidiva ganglionar aislada (ganglio para-aórtico, inguinal o escaleno), las opciones de tratamiento incluyen resección y tratamiento con quimiorradiación.

La paliación de recidivas pélvicas en sitios con mucha radiación que no permitan técnicas de control de dolor local o resección quirúrgica es un problema clínico no resuelto. Dichos sitios generalmente no

responden a quimioterapia. Todavía es un reto clínico el saber cómo paliar adecuadamente las complicaciones de dolor y fistulas por tales recidivas. Ocasionalmente, las pacientes se pueden beneficiar con radioterapia aplicada al lugar de la recidiva. Generalmente dichas áreas serían supraclaviculares, metástasis óseas o recidivas en ganglios paraaórticos dolorosos. Evidentemente, puede lograrse alivio transitorio del dolor en pacientes que responden a quimioterapia.

La quimioterapia tiene un papel limitado en la prolongación de la sobrevida o en mejorar la calidad de vida y se recomienda para pacientes con metástasis extrapélvicas o recidiva en que las pacientes no sean candidatas a radioterapia o cirugía exenterativa. El cisplatino se considera generalmente como el agente más activo y se recomienda como terapia de primera línea en cáncer cervicouterino. Las tasas de respuesta son de aproximadamente 20% a 30%, con ocasional respuesta completa.^{12,13} El carboplatino y paclitaxel también se han reportado con respuestas de 10% y 17%, respectivamente.¹⁴ Por lo tanto, terapia paliativa con cisplatino, carboplatino o paclitaxel como monoterapia, es un manejo razonable para pacientes con enfermedad recidivante y que no se preste para abordajes de cirugía o radioterapia.

Otros agentes que se han reportado mostrar respuesta parcial incluyen ifosfamida,^{15,16} vinorelbina,¹⁷ irinotecan,¹⁸ topotecan,¹⁹ epirubicina,²⁰ mitomicina y 5-FU. Actualmente se está haciendo un estudio fase II evaluando la eficacia de docetaxel en pacientes que tienen cáncer cervicouterino persistente o recidivante (GOG-0127S). Recientemente, esquemas de quimioterapia combinada basados en cisplatino tales como cisplatino/paclitaxel y cisplatino/topotecan se investigaron extensamente en estudios clínicos. Rose et al.²¹ reportaron un estudio fase II del GOG con cisplati-

no/paclitaxel como primera línea de tratamiento con una respuesta global de 46.3% en carcinoma de células escamosas del cervix sin previo tratamiento.²¹ Los resultados de un estudio aleatorio fase III comparando la combinación de paclitaxel y cisplatino con cisplatino solo demostraron que la combinación de los dos fármacos tuvo una tasa de respuesta más alta (36% vs. 19%) y mejor SSP (4.8 vs. 2.8 meses; $P > .001$), aunque no se vio ninguna ventaja en supervivencia mediana.²² Otro estudio aleatorio fase III investigando la combinación de cisplatino y topotecan contra cisplatino solo en cáncer cervicouterino recidivante o persistente se llevó a cabo entre el GOG. En este estudio de 356 pacientes elegibles se demostró que era superior el esquema combinado comparado con monoterapia de cisplatino en cuanto a tasa de respuesta global (26% vs 13%, $P = .004$), supervivencia sin progresión (4.6 vs 2.9 meses; $P = .00048$) y supervivencia mediana (9.2 vs 7.0 meses, $P = .015$).²³ Por el momento, los tratamientos de biología molecular y vacunas no tienen un papel establecido,^{24,25} excepto dentro de un estudio clínico. Por lo tanto, las pacientes con cáncer sistémico refractario requieren un abordaje integral coordinado que incluye cuidados para pacientes desahuciados, algólogos y apoyo emocional y espiritual adecuados para la situación específica.

Cáncer Cervicouterino Incidental

Un panorama clínico que requiere manejo oncológico es lo que se encuentra en carcinoma cervicouterino después de histerectomía simple. Los estudios de estas pacientes incluyen historia clínica y exploración física, biometría hemática completa y plaquetas, radiografía de tórax, urografía excretora o TAC/RMN. Para etapa IB2 o más alta, las pruebas opcionales incluyen cistoscopia o proctoscopia con anestesia, PET, linfangiografía y estudios de función hepática y renal. No existen datos definitivos respecto al

tratamiento en el seguimiento en estas pacientes. El panel considera que un esquema de tratamiento razonable para pacientes con tumores en etapa 1A2 o más alta (hallazgos patológicos) se basa en el status de los márgenes quirúrgicos. Si los márgenes son positivos, se recomendaría radioterapia pélvica y quimioterapia concurrente que contenga cisplatino con o sin braquiterapia.

Si los márgenes son negativos, las opciones incluyen radioterapia pélvica con braquiterapia o una parametrectomía con linfadenectomía. Las pacientes con ganglios negativos deberán observarse o tratarse con radiación pélvica opcional con o sin braquiterapia vaginal si se encuentra invasión profunda del estroma o del espacio linfático vascular. Si hay enfermedad residual macroscópica, se encuentra tumor en ganglios linfáticos o parametrio, o el margen quirúrgico es positivo, se recomienda radioterapia a la pelvis con quimioterapia concurrente que incluya cisplatino. Además, la braquiterapia vaginal está claramente indicada si el margen vaginal es positivo.

Uso de Radioterapia

Al desarrollar las recomendaciones de las guías para radioterapia, el panel decidió incluir la dosis como una referencia en el programa, pero se dieron cuenta que, para que esté completo, otros aspectos de las técnicas de radioterapia serían necesarios. Estas dosis no se deben interpretar como recomendaciones definitivas, es indispensable contar con otras consideraciones de técnicas de radioterapia y de criterio clínico.

Las dosis de radioterapia externa representan el rango de dosis empleado en esquemas de tratamiento convencionales con fraccionamiento de dosis. Las dosis de braquiterapia utilizadas son para aplicaciones de tasa de baja dosis (40 to 60 cGy/h), con dosis

al punto A agregada a la dosis externa para permitir una comparación de tratamientos. Estas dosis se pueden modificar en pacientes individualmente para proporcionar una cobertura adecuada del tumor y para tomar en consideración las tolerancias de tejidos normales.

En la última década ha habido considerable refinamiento en las técnicas de radioterapia externa y braquiterapia, al igual que existe un mejor conocimiento de la influencia del tiempo de tratamiento en general en lo que concierne a resultados clínicos. En pacientes con mucho volumen tumoral o tumores de etapas avanzadas debe haber una óptima estadificación para definir con precisión el volumen del tumor primario y de los ganglios linfáticos drenantes, incluyendo estudios radiológicos de abdomen y pelvis.

Planeación de Campos de Tratamiento

El uso de planeación de tratamiento tridimensional tanto para los campos de radioterapia externa como para la colocación de la braquiterapia pueden ayudar a definir la distribución de dosis de para asegurar una cobertura adecuada del tumor en todas sus dimensiones y una exposición mínima de los tejidos normales. Los márgenes de campo anterior deben incluir, cuando esté indicado, posibles extensiones del tumor hacia el cuerpo del útero. Los márgenes de campo posterior deben incluir extensión del tumor hacia el ligamento sacrouterino y ganglios linfáticos presacros. Los márgenes de campo lateral necesitan incluir adecuadamente los ganglios linfáticos pélvicos.

En lesiones del tercio inferior de la vagina es necesario tratar los ganglios linfáticos inguinales. El uso de radiación de campo ampliado para tratar tumor oculto o macroscópico en ganglios paraaórticos debe ser cuidadosamente planeado para asegurar una dosis adecuada (45 Gy para tumor microscópico) sin exceder

tolerancias a nivel de intestino, médula espinal o área renal. Las técnicas de braquiterapia intracavitaria o intersticial han comprobado ser un integrante vital del tratamiento para tumores invasivos del cuello uterino. Esto es particularmente cierto en etapas más avanzadas de la enfermedad.

Con frecuencia es necesario un tratamiento de radiación inicial de 40 Gy a toda la pelvis para obtener una reducción del tumor que permita una colocación intracavitaria óptima. Con los sistemas intracavitarios de dosis bajas actualmente se recomiendan dosis totales con braquiterapia y radioterapia externa al punto A por lo menos de 80 Gy para tumores pequeños y por lo menos de 85 Gy para tumores más grandes.

Daño Tisular Mínimo

Se deben hacer ajustes para minimizar la dosis de radiación a los tejidos normales circundantes (por ejemplo, vejiga, recto y colon sigmoides). Deberán utilizarse campos de refuerzo en forma de cono invertido abarcando ganglios linfáticos pélvicos afectados y áreas de extensión parametrial. Estas regiones deben tratarse con dosis totales de 60 a 65 Gy. Se deben utilizar técnicas de bloqueo central individualizado para proteger de las colocaciones intracavitarias aquellas porciones del intestino delgado, recto y vejiga que hayan quedado incluidas en las regiones de altas dosis. Aplican consideraciones similares a sistemas intracavitarios de altas dosis, para los cuales se han utilizado un amplio rango de programas de tratamiento (generalmente usando entre tres y seis fracciones, con dosis generalmente entre 5 y 10 Gy por fracción). Deben considerarse modificaciones a la dosis en pacientes que se van a someter a histerectomía o para tratamiento postoperatorio.

Varios pero no todos los análisis retrospectivos han sugerido un efecto adverso con tratamiento de duración prolongada en cuanto a

resultado clínico. El prolongar el tratamiento completo más allá de 6 a 8 semanas puede dar como resultado aproximadamente una disminución de 0.5% a 1% en control pélvico y dar lugar a sobrevida específica a la causa por cada día adicional de tiempo de tratamiento. Aunque se carece de estudios prospectivos aleatorios que confirmen estos hallazgos, sería prudente tratar de completar todo el programa de radioterapia de manera pertinente (por ejemplo, en menos de 8 semanas) y evitar, siempre que sea posible, retrasos o intervalos en el tratamiento con radiación.

Quimiorradiación Concurrente

De acuerdo con la lista en la [Tabla 2](#), cinco estudios aleatorios han demostrado la ventaja estadísticamente significativa de esquemas de quimioterapia que incluya platino con radiación en el tratamiento de cáncer cervicouterino avanzado.

El Estudio Intergroup INT-0107 (SWOG-8797) investigó el valor de la radioterapia postoperatoria con o sin 5-fluorouracilo (5-FU) y cisplatino para el tratamiento de cáncer cervicouterino de etapas IA2, IB, y IIA con ganglios positivos, márgenes positivos o compromiso parametrial microscópico en el momento de la cirugía.⁷ La sobrevida a 4 años sin progresión tumoral mejoró significativamente con el uso de radiación más quimioterapia, en comparación con radiación sola (81% vs. 63%, respectivamente; $P = .01$). El riesgo relativo de muerte se redujo en 50% para el grupo que recibió 5-FU adyuvante y cisplatino junto con radiación.

El Estudio GOG 123 analizó el uso de cisplatino como un adyuvante para la radioterapia en pacientes quienes después se sometieron a histerectomías extrafasciales. El estudio incluyó a pacientes con tumores voluminosos etapa IB que midieran 4 cm de diámetro o más o que tengan forma de barril. Las tasas de

sobrevida a tres años fueron de 83% para el grupo con radiación más cisplatino más histerectomía en comparación con 74% para el grupo con radiación más histerectomía. Agregar cisplatino resultó en un riesgo relativo de muerte de 0.54.⁵

El estudio GOG 120 investigó el uso de radiación pélvica convencional con uno de los tres esquemas de quimioterapia concurrente---cisplatino solo, hidroxurea solo, o cisplatino más 5-FU más hidroxurea---en pacientes con cáncer etapa IIB, III, o IVA y ganglios linfáticos paraaórticos negativos. Las tasas de sobrevida a 3 años en los dos brazos de tratamiento conteniendo cisplatino fue de 65%, a comparación de 47% para el grupo de tratamiento de radiación a la pelvis más hidroxurea. El riesgo relativo de muerte fue de 0.61 para radiación a la pelvis más cisplatino y 0.58 para cisplatino más 5-FU más hidroxurea más radiación pélvica, comparado con pacientes tratadas con radiación pélvica más hidroxurea solamente.²⁶

El Estudio RTOG 9001 comparó radiación pélvica más radiación paraaórtica con radiación pélvica más 5-FU más cisplatino como tratamiento en pacientes con cáncer cervicouterino desde etapa IIB hasta etapa IVA y en pacientes con etapa IB o etapa IIA con tumores 5 cm o más grandes o con metástasis a ganglios linfáticos pélvicos. La tasa de sobrevida a 5 años para el brazo de tratamiento con cisplatino fue de 73%, comparado con 58% en pacientes tratadas con radiación pélvica más radiación paraaórtica ($P = .004$). Agregar quimioterapia dió como resultado un riesgo relativo de muerte de 0.59.⁶

El estudio final, que mostró una ventaja significativa para el uso de quimioterapia basada en cisplatino, fue el Estudio GOG 85.²⁷ Las pacientes incluidas en este estudio tenían cáncer cervicouterino etapa IIB hasta IVA con ganglios linfáticos paraaórticos

estadificados quirúrgicamente. Estas pacientes se dividieron aleatoriamente entre radiación a la pelvis con hidroxiurea concurrente o radiación a la pelvis con cisplatino más 5-FU. Se observó mejor tasa de sobrevida a 3 años con diferencia estadísticamente significativa a favor del esquema que contenía cisplatino (67% vs. 57%), con un riesgo relativo de muerte de 0.74.

Estos cinco estudios han demostrado que el uso de tratamiento

concurrente con quimiorradiación da como resultado una disminución de riesgo de muerte de 30% a 50%. Aunque se necesita mayor investigación para definir la quimioterapia óptima a usarse con radiación concurrente, parece que los esquemas que contienen cisplatino o con cisplatino solo deben ser considerados actualmente como parte del tratamiento convencional para pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado.

Manuscript
update in
progress

Tabla 2:**Cálculo del Riesgo Relativo de Muerte en Cinco Estudios de Quimioterapia y Radioterapia Concurrentes.**

Estudio	Etapas	Grupo Control	Grupo Comparativo	Riesgo Relativo de Muerte en Grupo Comparativo
Grupo				
Keys et al.	IB2	Radioterapia	Radioterapia más cisplatino semanal	0.54
Rose et al.	IIB-IVA	Radioterapia más hidroxiurea	Radioterapia más cisplatino semanal	0.61
			Radioterapia más cisplatino, fluorouracilo, e hidroxiurea	0.58
Morris et al.	IB2-IVA	Radioterapia de campo ampliado	Radioterapia más cisplatino y fluorouracilo	0.52
Whitney et al.	IIB-IVA	Radioterapia más hidroxiurea	Radioterapia más cisplatino y fluorouracilo	0.72
Peters et al.	IB or IIA (seleccionada postoperatoriamente)	Radioterapia	Radioterapia más cisplatino y fluorouracilo	0.50

De: Thomas GM, Improved treatment for cervical cancer concurrent chemotherapy and radiotherapy. New England Journal of Medicine. 340(15):1198-1200, 1999. Copyright© 1999 Sociedad Médica de Massachusetts. Derechos Reservados.

Referencias

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.
3. Chi DS. Laparoscopy in gynecologic malignancies. *Oncology* 1999;13:773-782.
4. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomized study of radical surgery vs. radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-540.
5. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-1161.
6. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.
7. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613.
8. Sedlis A, Bundy BN, Rotman, MZ et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy vs. no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183.
9. Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T et al. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:193-198.
10. Averette HE, Lichtinger M, Sevin BU et al. Pelvic exenteration: A 15-year experience in general metropolitan hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:179-184.
11. Morley GW. Pelvic exenteration in the treatment of recurrent cervical cancer. In: Heints APM, Griffiths CT, Trimbos JB, eds. *Surgery in Gynecological Oncology*. The Hague: Martinus Nijhoff, 1984:174.
12. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H et al. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1981;48:899-903.
13. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ et al. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989;32:198-202.
14. McGuire WP, Blessing JA, Moore D et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14:792-795.
15. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C et al. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18:280-283.
16. Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received

chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Obstet Gynecol 1993;168:805-807.

17. Muggia FM, Blessing JA, Method M et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;92:639-643.

18. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1997;15:625-631.

19. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2000;77:446-449.

20. Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. J Clin Oncol 1999;17:2055-2060.

21. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM et al. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 1999;17:2676-2680.

22. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IV, recurrent or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology

Group Study. J Clin Oncol 2004;22:3113-3119.

23. Long III HJ, Bundy BN, Grendys Jr EC et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin (P) vs Cisplatin plus Topotecan(T) vs MVAC in Stage IVB, Recurrent or Persistent Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. The 2004 Annual Meeting on Women's Cancer February 2004, San Diego, CA.

24. Vermorken JB. The role of chemotherapy in squamous-cell carcinoma of the uterine cervix: A review. Int J Gynecol Cancer 1993;3:129-142.

25. Lopez A, Kudelka AP, Edwards CL et al. Carcinoma of the uterine cervix. In: Pazdur R, ed. Medical Oncology: A Comprehensive Review. Huntington, New York: PRR 1996:393-405.

26. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144-1153.

27. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs. hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IIIA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1999;17:1339-1348.d

Cáncer de Próstata

Versión 2.2005

Miembros del Panel de Cáncer de Próstata del NCCN

*** * Peter T. Scardino, MD/Chair**
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Mitchell Anscher, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Richard J. Babaian, MD
The University of Texas M.D. Anderson
Cancer Center

Robert R. Bahnson, MD
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

Barry Boston, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee Cancer
Institute

*** Anthony D'Amico, MD, PhD**
* Dana-Farber/Partners CancerCare

*** James A. Eastham, MD**
* Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Ralph J. Hauke, MD
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Robert P. Huben, MD
Roswell Park Cancer Institute

*** Philip Kantoff, MD**
Dana-Farber/Partners CancerCare

Mark Kawachi, MD
City of Hope Cancer Center

*** James M. Kozlowski, MD**
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer of Northwestern University

*** Michael Kuettel, MD, PhD, MBA**
Roswell Park Cancer Institute

*** Paul H. Lange, MD**
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Chris Logothetis, MD
* The University of Texas M.D.
Anderson Cancer Center

Alan Pollack, MD, PhD
* Fox Chase Cancer Center

Julio M. Pow-Sang, MD
H. Lee Moffitt Cancer Center &
Research Institute at University of
South Florida

Mack Roach, III, MD
UCSF Comprehensive Cancer Center

*** Howard Sandler, MD**
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Dennis Shrieve, MD, PhD
Huntsman Cancer Institute at the
University of Utah

Sandra Srinivas, MD
Stanford Hospital and Clinics

Przemyslaw Twardowski, MD
City of Hope Cancer Center

Donald A. Urban, MD
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Patrick C. Walsh, MD
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

* Miembro del Comité de Redacción

Contenido

[Miembros del Panel de Cáncer de Próstata del NCCN](#)

[Diagnóstico Inicial de Cáncer de Próstata, Estudios de Estadificación, Riesgo de Recidiva \(PROS-1\)](#)

[Terapia Inicial, Terapia Adyuvante \(PROS-2\)](#)

[Vigilancia \(PROS-4\)](#)

[Estudios de Rescate: Post Prostatectomía Radical \(PROS-5\)](#)

[Estudios de Rescate: Post-RT \(PROS-6\)](#)

[Recidiva Diseminada \(PROS-7\)](#)

[Terapia Sistémica, Terapia Sistémica de Rescate \(PROS-7\)](#)

[Tablas de Nomograma I-IV y Modelos Predictivos \(PROS-A\)](#)

[Principios de Manejo Expectante \(PROS-B\)](#)

[Principios de Radioterapia \(PROS-C\)](#)

[Principios de Cirugía \(PROS-D\)](#)

[Principios de Terapia Hormonal \(Ablación Androgénica - TAA\) \(PROS-E\)](#)

[Principios de Quimioterapia \(PROS-F\)](#)

[Índice de Guías](#)

[Imprimir Guías de Cáncer de Próstata](#)

[Para ayuda en la utilización de estos documentos, dé un click aquí](#)

[Estadificación](#)

[Manuscrito](#)

[Referencias](#)

[Solicitar Versión para Pacientes de la Guía para Cáncer de Próstata](#)

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Para encontrar estudios clínicos por internet en instituciones miembros del NCCN, [dé click aquí: nccn.org/clinical_trials/physician.html](#)

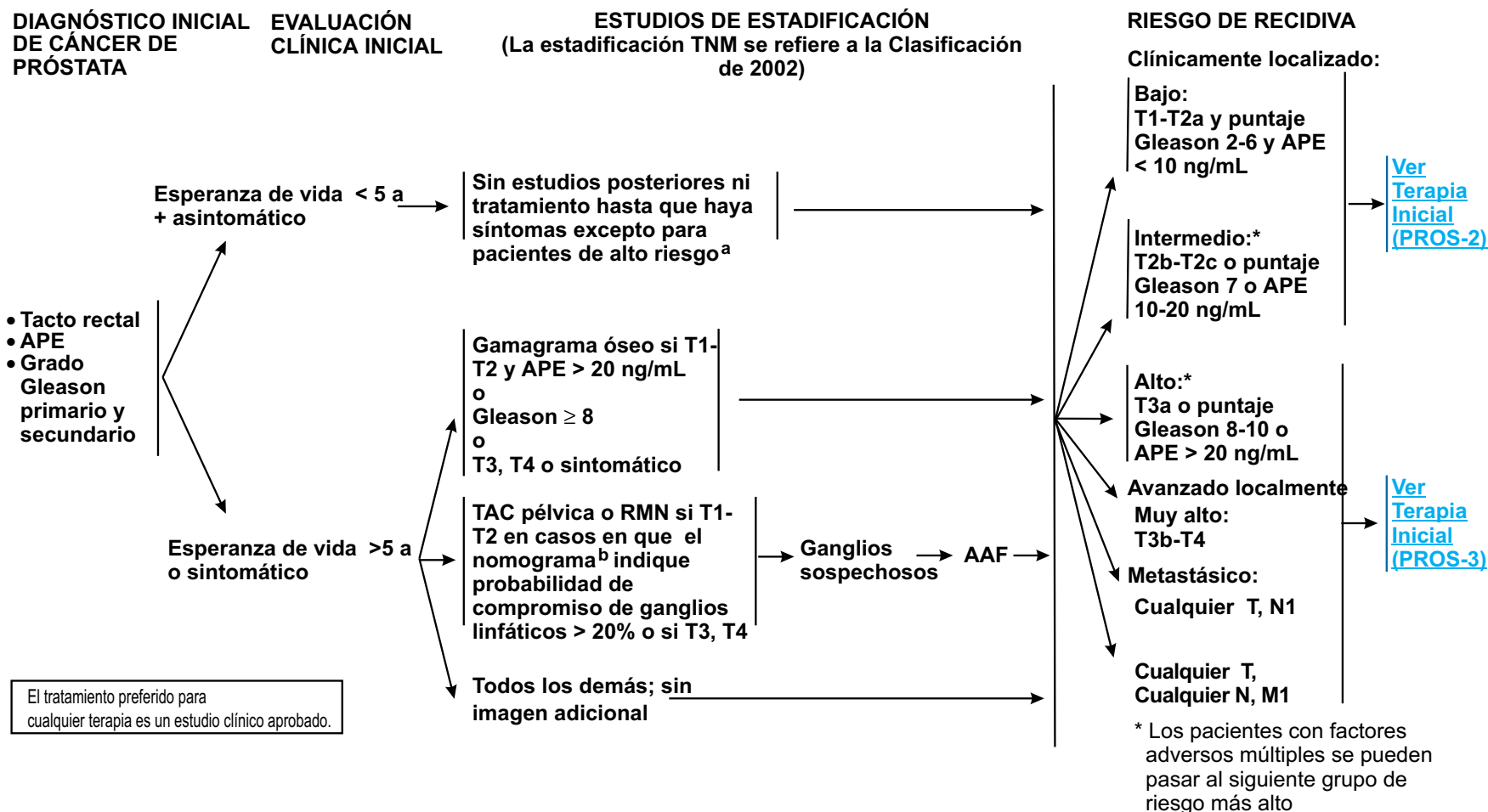
Categorías de Consenso del NCCN:

Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Vea [Categorías de Consenso del NCCN](#)

Estas guías son el producto del consenso de los autores respecto a sus opiniones sobre abordajes actualmente aceptados de tratamiento. Cualquier médico que busque aplicar o consultar estas guías debe utilizar criterio clínico independiente de acuerdo con el contexto de las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o tratamiento de cualquier paciente. El National Comprehensive Cancer Network no representa a nadie ni ofrece ninguna garantía de ningún tipo respecto al uso o aplicación de su contenido y no asume ninguna responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías son propiedad del National Comprehensive Cancer Network. Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN. ©2005.

Versión 2.2005, 07-26-05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. **Derechos reservados.** Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.

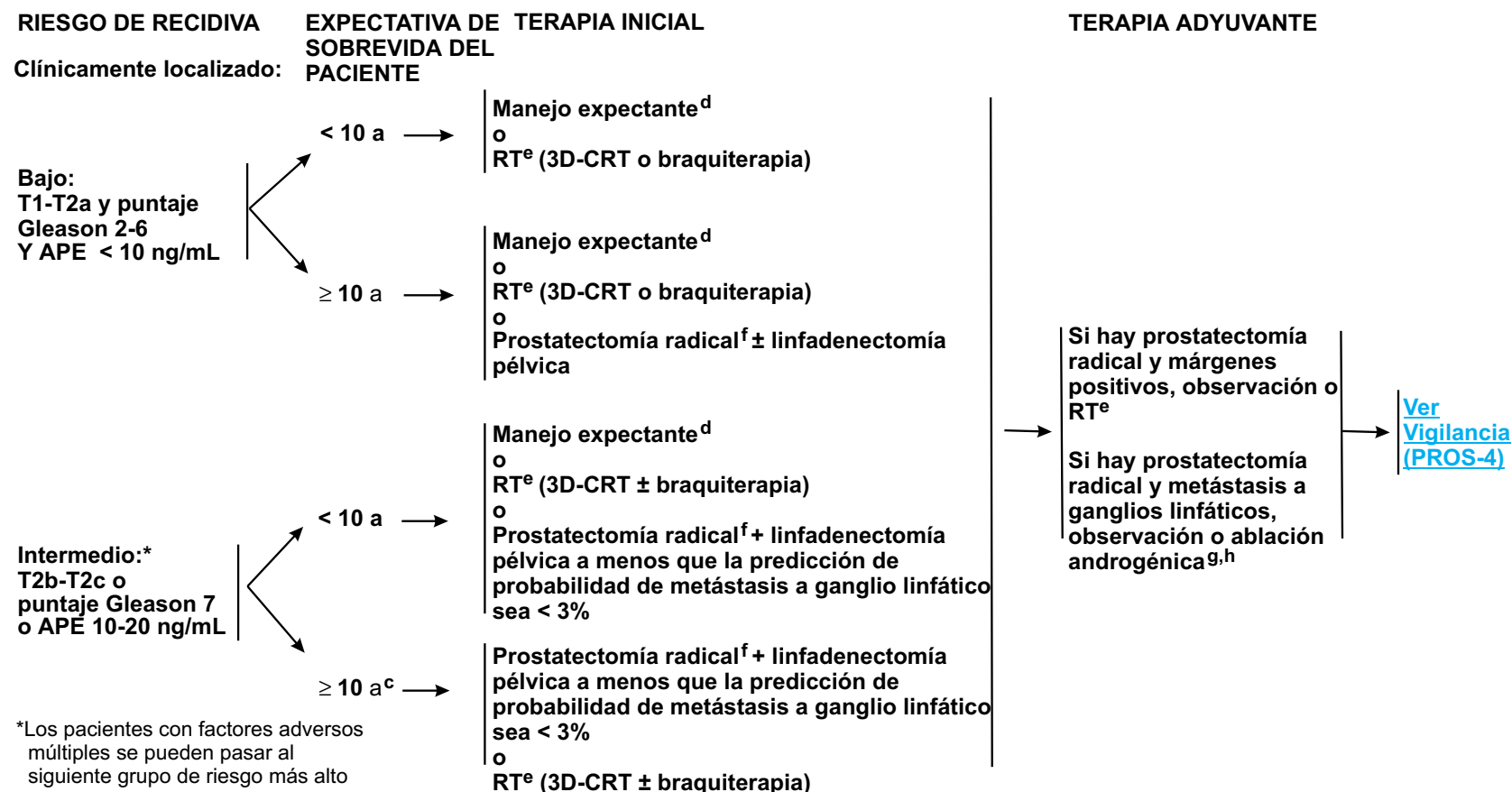


^aEn pacientes seleccionados en los que se pueden esperar complicaciones como hidronefrosis o metástasis en los 5 años siguientes, puede considerarse tratamiento hormonal o radioterapia. Los factores de alto riesgo incluyen tumor de gran masa T3-T4 o puntaje Gleason 8-9.

^b[Ver Tablas de Nomograma I-IV \(PROS-A\)](#). Estas tablas se desarrollaron para representar tendencias en la presentación y etapa patológica para hombres recién diagnosticados con cáncer de próstata clínicamente localizado. Los clínicos pueden utilizar estos nomogramas para aconsejar a sus pacientes individualmente y ayudarles a tomar decisiones importantes acerca de su enfermedad.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^cNo se recomienda el manejo expectante de cánceres clínicamente localizados de riesgo alto e intermedio en pacientes con una expectativa de vida > 10 años (categoría 1).

^dEl manejo expectante implica el monitoreo activo de la evolución de la enfermedad con la expectativa de intervenir si el cáncer progresa o los síntomas se vuelven inminentes. [Ver Principios de Manejo Expectante \(PROS-B\)](#).

^e[Ver Principios de Radiación \(PROS-C\)](#).

^f[Ver Principios de Cirugía \(PROS-D\)](#).

^g[Ver Principios de Terapia Hormonal \(PROS-E\)](#).

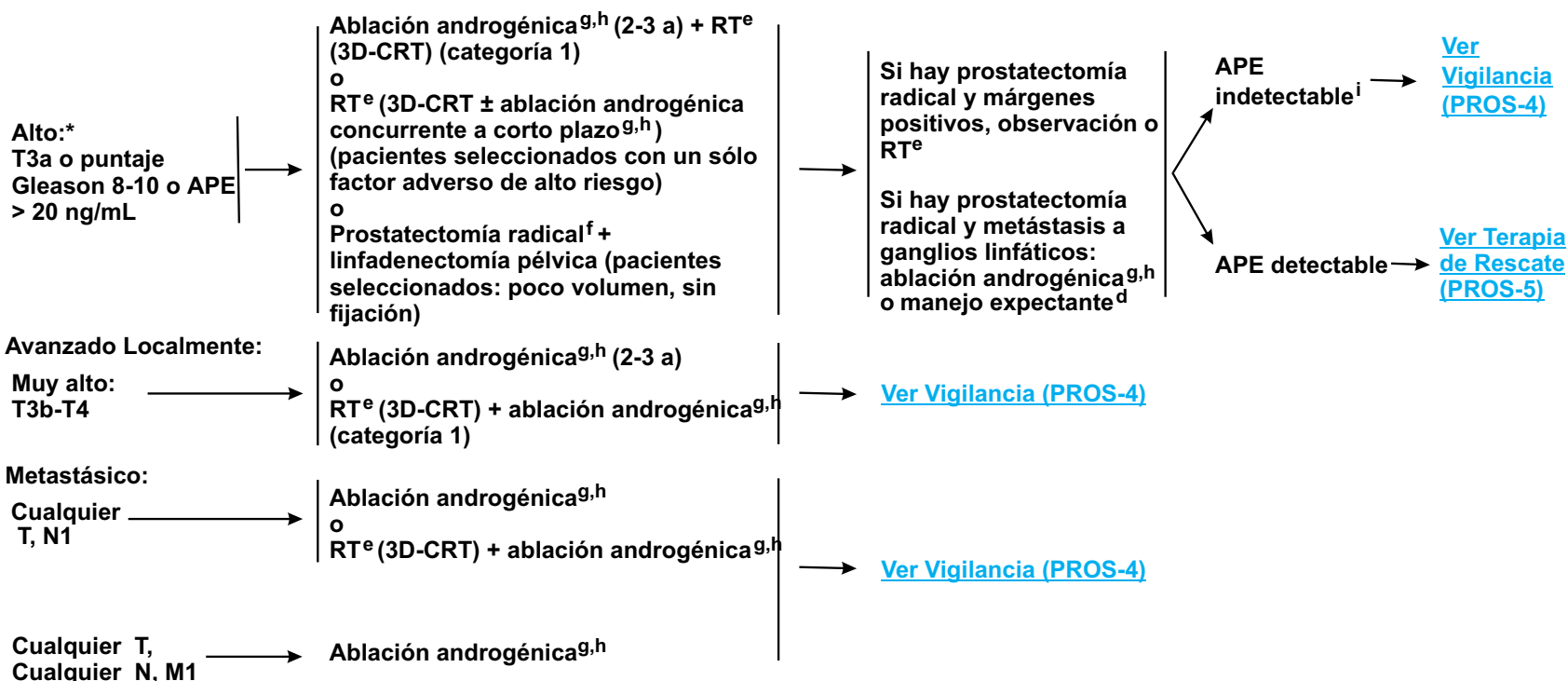
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

RIESGO DE RECIDIVA

TERAPIA INICIAL

TERAPIA ADYUVANTE



*Los pacientes con factores adversos múltiples se pueden pasar al siguiente grupo de riesgo más alto

^dEl manejo expectante implica el monitoreo activo de la evolución de la enfermedad con la expectativa de intervenir si el cáncer progresa o los síntomas se vuelven inminentes. [Ver Principios de Manejo Expectante \(PROS-B\)](#).

^e[Ver Principios de Terapia de Radiación \(PROS-C\)](#).

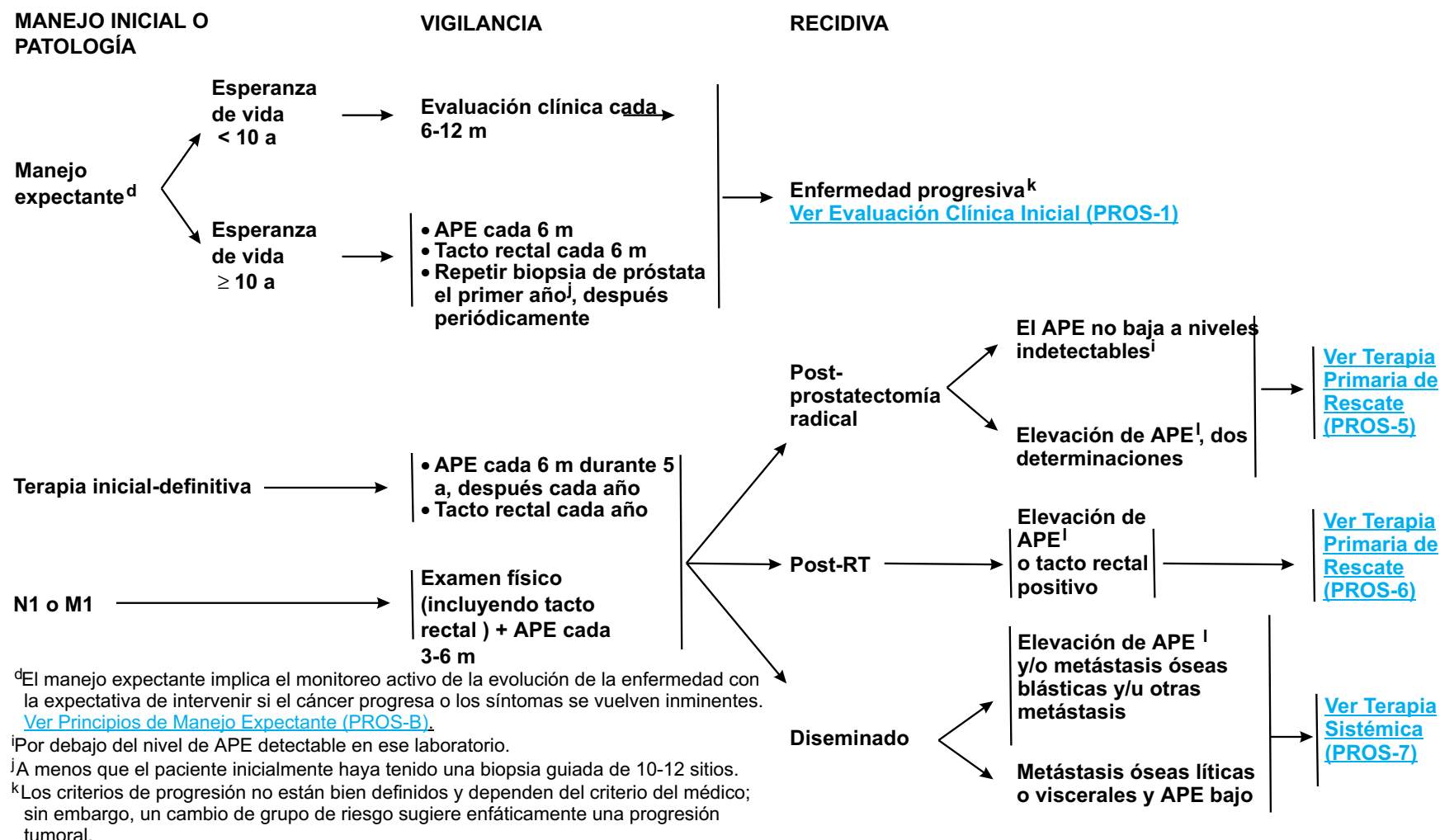
^g[Ver Principios de Terapia Hormonal \(PROS-E\)](#).

^h[Ver Terapia Sistémica \(PROS-7\)](#).

ⁱPor debajo del nivel de APE detectable en ese laboratorio.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^dEl manejo expectante implica el monitoreo activo de la evolución de la enfermedad con la expectativa de intervenir si el cáncer progresa o los síntomas se vuelven inminentes.
[Ver Principios de Manejo Expectante \(PROS-B\)](#).

ⁱPor debajo del nivel de APE detectable en ese laboratorio.

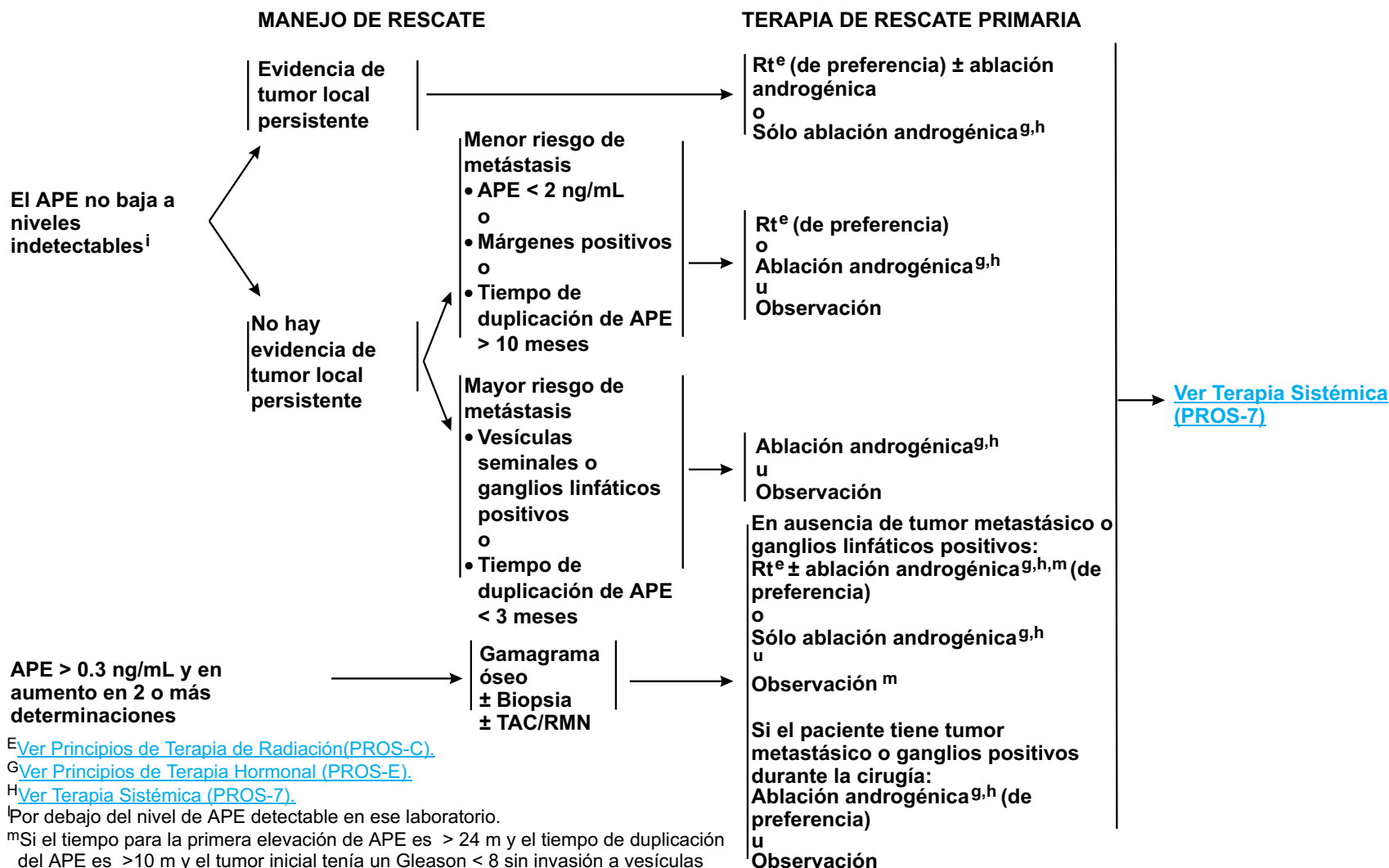
^jA menos que el paciente inicialmente haya tenido una biopsia guiada de 10-12 sitios.

^kLos criterios de progresión no están bien definidos y dependen del criterio del médico; sin embargo, un cambio de grupo de riesgo sugiere enfáticamente una progresión tumoral.

^lLa elevación de nivel de APE después de radioterapia ha sido definido por un panel consensual de la Sociedad Americana para Radiología Terapéutica y Oncología (ASTRO) y consiste en 3 valores consecutivos de elevación de APE con al menos 3

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

RECIDIVA POST PROSTATECTOMÍA RADICAL



^EVer Principios de Terapia de Radiación (PROS-C).

^GVer Principios de Terapia Hormonal (PROS-E).

^HVer Terapia Sistémica (PROS-7).

^IPor debajo del nivel de APE detectable en ese laboratorio.

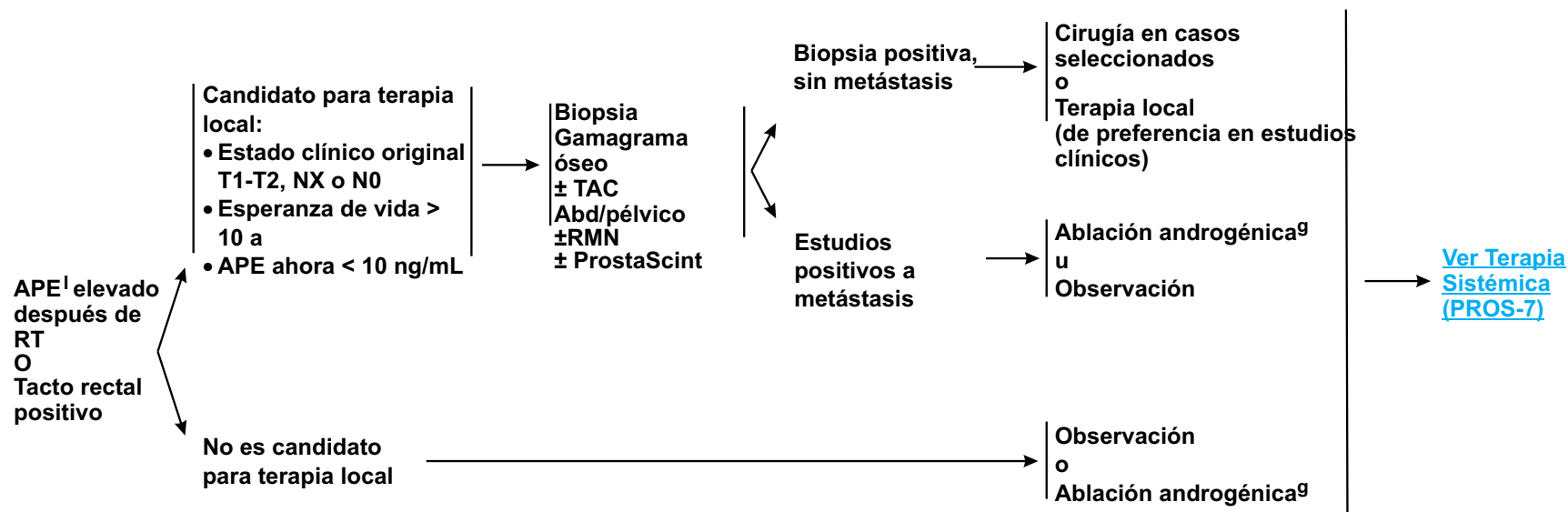
^mSi el tiempo para la primera elevación de APE es > 24 m y el tiempo de duplicación del APE es > 10 m y el tumor inicial tenía un Gleason < 8 sin invasión a vesículas seminales entonces se prefiere RT temprana.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

ESTUDIOS DE RESCATE

TERAPIA DE RESCATE PRIMARIA

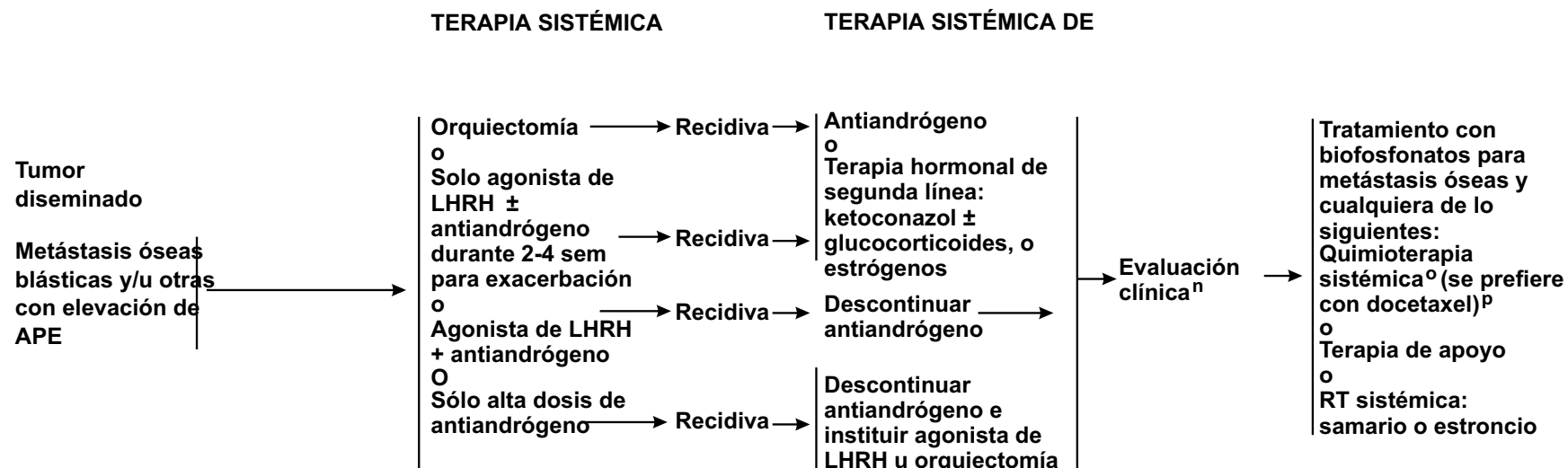


⁹Ver Principios de Terapia Hormonal (PROS-E).

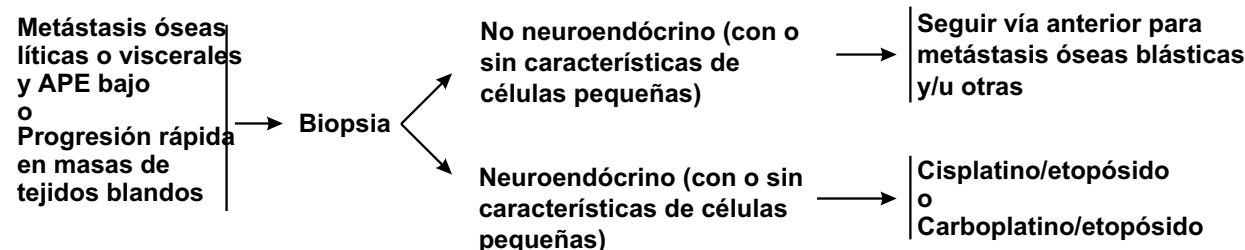
¹El nivel de APE en aumento después de radioterapia ha sido definido por un panel consensual de la Sociedad Americana para Radiología Terapéutica y Oncología (ASTRO) y consiste en 3 valores consecutivos en aumento de APE con al menos 3 meses de separación.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



[Ver Principios de Terapia Hormonal \(Ablación Androgénica-TAA\) \(PROS-E\)](#)



ⁿ Asegurar nivel de castración de testosterona.

^o [Ver Principios de Quimioterapia \(PROS-F\)](#).

^p Quimioterapia citotóxica: Se prefiere el tratamiento basado en Docetaxel con prednisona o estramustina. Ejemplos de programas con actividad documentada en cáncer de próstata metastásico pueden incluir ketoconazol/doxorubicina, alternada con estramustina/vinblastina, estramustina/etopósido, mitoxantrona/prednisona, estramustina/paclitaxel, y docetaxel/estramustina.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido de
Cáncer de Próstata](#)

Nomograma de estadificación para predecir la probabilidad (intervalos de confianza de 95%) de las etapas patológicas que se excluyen mutuamente a partir de la etapa clínica preoperatoria, puntaje de Gleason de la biopsia, y nivel de APE sérico (ng/mL). Reproducido con el permiso de Partin et al. Urology (2001)¹.

TABLA I. Etapa Clínica T1c (no palpable, APE elevado) (pág. 1 de 6)

Rango de APE (ng/mL)	Etapa Patológica	Puntaje de Gleason				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Confinado al órgano	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	Extensión extraprostática	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	Vesículas seminales (+)	-----	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	-----	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	Confinado al órgano	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	Extensión extraprostática	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	Vesículas seminales (+)	-----	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	-----	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	Confinado al órgano	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	Extensión extraprostática	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	Vesículas seminales (+)	-----	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	Confinado al órgano	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	Extensión extraprostática	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	Vesículas seminales (+)	-----	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
> 10.0	Confinado al órgano	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	Extensión extraprostática	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	Vesículas seminales (+)	-----	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

Reproducido de Urology, Vol 58, No. 6, Partin AW, Mangold, LA, Lamm DM, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium, pp 843-848., Copyright (2001), con el permiso de Elsevier Science.

[Continúa en la siguiente página](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

TABLA II. Etapa Clínica T2a (< ½ de un lóbulo palpable) (pág. 2 de 6)

Rango de APE (ng/mL)	Etapa Patológica	Puntaje de Gleason				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Confinado al órgano	91 (79-98)	81 (77-85)	64 (56-71)	53 (43-63)	47 (35-59)
	Extensión extraprostática	9 (2-21)	17 (13-21)	29 (23-36)	40 (30-49)	42 (32-53)
	Vesículas seminales (+)	-----	1 (0-2)	5 (1-9)	4 (1-9)	7 (2-16)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-8)	3 (0-9)
2.6-4.0	Confinado al órgano	85 (69-96)	71 (66-75)	50 (43-57)	39 (30-48)	33 (24-44)
	Extensión extraprostática	15 (4-31)	27 (23-31)	41 (35-48)	52 (43-61)	53 (44-63)
	Vesículas seminales (+)	-----	2 (1-3)	7 (3-12)	6 (2-12)	10 (4-18)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	0 (0-1)	2 (0-4)	2 (0-6)	3 (0-8)
4.1-6.0	Confinado al órgano	81 (63-95)	66 (62-70)	44 (39-50)	33 (25-41)	28 (20-37)
	Extensión extraprostática	19 (5-37)	32 (28-36)	46 (40-52)	56 (48-64)	58 (49-66)
	Vesículas seminales (+)	-----	1 (1-2)	5 (3-8)	5 (2-8)	8 (4-13)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (3-11)	6 (2-12)
6.1-10.0	Confinado al órgano	76 (56-94)	58 (54-61)	35 (30-40)	25 (19-32)	21 (15-28)
	Extensión extraprostática	24 (6-44)	37 (34-41)	49 (43-54)	58 (51-66)	57 (48-65)
	Vesículas seminales (+)	-----	4 (3-5)	13 (9-18)	11 (6-17)	17 (11-26)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	1 (0-2)	3 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-10)
> 10.0	Confinado al órgano	65 (43-89)	42 (38-46)	20 (17-24)	14 (10-18)	11 (7-15)
	Extensión extraprostática	35 (11-57)	47 (43-52)	49 (43-55)	55 (46-64)	52 (41-62)
	Vesículas seminales (+)	-----	6 (4-8)	16 (11-22)	13 (7-20)	19 (12-29)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	4 (3-7)	14 (9-21)	18 (10-27)	17 (9-29)

Reproducido de Urology, Vol 58, No. 6, Partin AW, Mangold, LA, Lamm DM, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium, pp 843-848., Copyright (2001), con el permiso de Elsevier Science.

[Continúa en la siguiente página](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

TABLA III. Etapa Clínica T2b (> ½ de un lóbulo palpable, no en ambos lóbulos) (pág. 3 de 6)

Rango de APE (ng/mL)	Etapa Patológica	Puntaje de Gleason				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Confinado al órgano	88 (73-97)	75 (69-81)	54 (46-63)	43 (33-54)	37 (26-49)
	Extensión extraprostática	12 (3-27)	22 (17-28)	35 (28-43)	45 (35-56)	46 (35-58)
	Vesículas seminales (+)	-----	2 (0-3)	6 (2-12)	5 (1-11)	9 (2-20)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	1 (0-2)	4 (0-10)	6 (0-14)	6 (0-16)
2.6-4.0	Confinado al órgano	80 (61-95)	63 (57-69)	41 (33-48)	30 (22-39)	25 (17-34)
	Extensión extraprostática	20 (5-39)	34 (28-40)	47 (40-55)	57 (47-67)	57 (46-68)
	Vesículas seminales (+)	-----	2 (1-4)	9 (4-15)	7 (3-14)	12 (5-22)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	1 (0-2)	3 (0-8)	4 (0-12)	5 (0-14)
4.1-6.0	Confinado al órgano	75 (55-93)	57 (52-63)	35 (29-40)	25 (18-32)	21 (14-29)
	Extensión extraprostática	25 (7-45)	39 (33-44)	51 (44-57)	60 (50-68)	59 (49-69)
	Vesículas seminales (+)	-----	2 (1-3)	7 (4-11)	5 (3-9)	9 (4-16)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	2 (1-3)	7 (4-13)	10 (5-18)	10 (4-20)
6.1-10.0	Confinado al órgano	69 (47-91)	49 (43-54)	26 (22-31)	19 (14-25)	15 (10-21)
	Extensión extraprostática	31 (9-53)	44 (39-49)	52 (46-58)	60 (52-68)	57 (48-67)
	Vesículas seminales (+)	-----	5 (3-8)	16 (10-22)	13 (7-20)	19 (11-29)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	2 (1-3)	6 (4-10)	8 (5-14)	8 (4-16)
> 10.0	Confinado al órgano	57 (35-86)	33 (28-38)	14 (11-17)	9 (6-13)	7 (4-10)
	Extensión extraprostática	43 (14-65)	52 (46-56)	47 (40-53)	50 (40-60)	46 (36-59)
	Vesículas seminales (+)	-----	8 (5-11)	17 (12-24)	13 (8-21)	19 (12-29)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	8 (5-12)	22 (15-30)	27 (16-39)	27 (14-40)

Reproducido de Urology, Vol 58, No. 6, Partin AW, Mangold, LA, Lamm DM, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium, pp 843-848., Copyright (2001), con el permiso de Elsevier Science.

[Continúa en la siguiente página](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

TABLA IV. Etapa Clínica T2c (palpable en ambos lóbulos) (pág. 4 de 6)

Rango de APE (ng/mL)	Etapa Patológica	Puntaje de Gleason				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Confinado al órgano	86 (71-97)	73 (63-81)	51 (38-63)	39 (26-54)	34 (21-48)
	Extensión extraprostática	14 (3-29)	24 (17-33)	36 (26-48)	45 (32-59)	47 (33-61)
	Vesículas seminales (+)	-----	1 (0-4)	5 (1-13)	5 (1-12)	8 (2-19)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	1 (0-4)	6 (0-18)	9 (0-26)	10 (0-27)
2.6-4.0	Confinado al órgano	78 (58-94)	61 (50-70)	38 (27-50)	27 (18-40)	23 (14-34)
	Extensión extraprostática	22 (6-24)	36 (27-45)	48 (37-59)	57 (44-70)	57 (44-70)
	Vesículas seminales (+)	-----	2 (1-5)	8 (2-17)	6 (2-16)	10 (3-22)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	1 (0-4)	5 (0-15)	7 (0-21)	8 (0-22)
4.1-6.0	Confinado al órgano	73 (52-93)	55 (44-64)	31 (23-41)	21 (14-31)	18 (11-28)
	Extensión extraprostática	27 (7-48)	40 (32-50)	50 (40-60)	57 (43-68)	57 (43-70)
	Vesículas seminales (+)	-----	2 (1-4)	6 (2-11)	4 (1-10)	7 (2-15)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	3 (1-7)	12 (5-23)	16 (6-32)	16 (6-33)
6.1-10.0	Confinado al órgano	67 (45-91)	46 (36-56)	24 (17-32)	16 (10-24)	13 (8-20)
	Extensión extraprostática	33 (9-55)	46 (37-55)	52 (42-61)	58 (46-69)	56 (43-69)
	Vesículas seminales (+)	-----	5 (2-9)	13 (6-23)	11 (4-21)	16 (6-29)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	3 (1-6)	10 (5-18)	13 (6-25)	13 (5-26)
> 10.0	Confinado al órgano	54 (32-85)	30 (21-38)	11 (7-17)	7 (4-12)	6 (3-10)
	Extensión extraprostática	46 (15-68)	51 (42-60)	42 (30-55)	43 (29-59)	41 (27-57)
	Vesículas seminales (+)	-----	6 (2-12)	13 (6-24)	10 (3-20)	15 (5-28)
	Ganglios linfáticos (+)	-----	13 (6-22)	33 (18-49)	38 (20-58)	38 (20-59)

Reproducido de Urology, Vol 58, No. 6, Partin AW, Mangold, LA, Lamm DM, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium, pp 843-848., Copyright (2001), con el permiso de Elsevier Science.

[Continúa en la siguiente página](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

NOMOGRAMAS Y MODELOS DE PREDICCIÓN (pág. 5 de 6)

El tratamiento óptimo del cáncer de próstata requiere de una evaluación de riesgo: ¿qué tan probable es que un cáncer se confine a la próstata o se extienda a los ganglios linfáticos regionales? ¿Qué tan probable es que el cáncer progrese o haga metástasis después del tratamiento? Los cánceres de próstata se caracterizan mejor a partir de su etapa clínica (TNM) determinada a partir del tacto rectal, puntaje de Gleason en la muestra de biopsia, y nivel de APE sérico. Los estudios de imagen (ultrasonido, RNM) han sido investigados intensivamente pero todavía no son aceptados como auxiliares esenciales para la estadificación. Cada una de las características clave predicen la etapa patológica y el pronóstico, pero puede lograrse una predicción más exacta combinando los factores individuales en grupos de riesgo, que se recuerdan fácilmente pero que contienen una población heterogénea de pacientes. Para cuantificar el riesgo con más precisión, se puede hacer un nomograma que incorpore los efectos de múltiples factores pronósticos para hacer predicciones precisas sobre la etapa y el pronóstico del paciente individual. Un nomograma es un instrumento de predicción que toma un grupo de datos (variables) y predice un resultado. La desventaja más importante de los nomogramas es que puede ser complicado utilizarlos sin una computadora.

El nomograma más utilizado para cáncer de próstata es un algoritmo que combina etapa clínica, puntaje de Gleason de la biopsia y nivel de APE preoperatorio para predecir la etapa patológica, asignada como una de cuatro grupos que se excluyen mutuamente: confinado al órgano, extensión extracapsular, invasión a vesículas seminales, o metástasis a ganglios linfáticos (ver [PROS-A](#))¹. Las tablas indican la probabilidad (en intervalos de precisión de 95%) de que un paciente con una cierta etapa clínica, puntaje de Gleason y APE tenga cáncer de cada etapa patológica. Estas tablas de estadificación se utilizan comúnmente en la práctica clínica y son una forma precisa de predecir la probabilidad de ganglios linfáticos positivos (ver [PROS-1](#)). Además, los cálculos de etapa patológica también son importantes para la planeación del tratamiento.

La predicción de la etapa patológica es importante para la toma de decisiones clínicas y puede ayudar a determinar la necesidad de terapia más intensiva, como terapia conformacional de radiación de externa de alta dosis en vez de radioterapia de dosis menor, o modificar la técnica quirúrgica para extirpar un paquete neurovascular. Pero la etapa patológica sólo es una aproximación pronóstica y no predice el éxito de determinada forma de tratamiento. La predicción pronóstica es esencial para la toma de decisiones del paciente y la selección del tratamiento y terapia adyuvante. Estas Guías del NCCN incorporan un esquema de estratificación de riesgo que utiliza el estado, grado y APE para asignar a los pacientes a grupos de riesgo que predicen la probabilidad de falla bioquímica después de terapia local definitiva (ver [PROS-1](#), [PROS-2](#) y [PROS-3](#))². Esta estratificación por grupos de riesgo ha sido publicada y validada ampliamente, y da una mejor base para hacer recomendaciones de tratamiento que la etapa clínica por sí sola³.

Los nomogramas también han sido desarrollados para predecir fallas bioquímicas (probabilidad de un APE en aumento) después de una prostatectomía radical^{4,5}, terapia de radiación externa⁶ y braquiterapia⁷. Los nomogramas son más precisos para un paciente individual que para grupos de riesgo, ya que combina las variables relevantes de pronóstico, independientemente de su valor⁶. Con la asignación de grupos de riesgo, un cáncer puede considerarse de riesgo alto o inmediato con base en un sólo factor de pronóstico adverso. Con los nomogramas, los valores discordantes (por ejemplo, un APE alto pero puntaje Gleason y etapa clínica bajos) pueden incorporarse para una predicción más precisa. Con cualquier modelo, mientras más clínicamente relevante sea la información que se utiliza en el cálculo de

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Continúa en la siguiente página](#)

NOMOGRAMAS Y MODELOS DE PREDICCIÓN (pág. 6 de 6)

Tiempo de falla de APE, más preciso será el resultado. Los esquemas de estratificación de riesgo y nomogramas validados están disponibles para predecir dos años sin recidiva después de cirugía² o radiación externa,² y cinco años sin recidiva después de cirugía,^{4,8} radiación externa,⁶ o braquiterapia.⁷ Después de la cirugía, existen modelos que incluyen la etapa patológica para predecir siete años sin recidiva⁹.

Ninguno de los modelos actuales predicen con perfecta exactitud y sólo algunos de estos modelos predicen metástasis¹⁰ y muerte específica por cáncer.¹¹ Se están desarrollando nuevos factores independientes de pronóstico.¹² Dada la competencia entre causas de mortalidad, muchos hombres con falla de APE no vivirán el tiempo suficiente para desarrollar evidencia clínica de metástasis a distancia o para morir de cáncer. Aquéllos con tiempo breve de duplicación de APE están en mayor riesgo.¹³ La siguiente generación de nomogramas incorporará variables pre- y post-tratamiento para predecir objetivos clínicos importantes.

¹Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD: Contemporary update of prostate cancer nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology*, 58:843, 2001.

²D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):168-72.

³D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Tomaszewski, J.E., Kaplan, I., Beard, C., Wein, A. Biochemical Outcome after Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy For Clinically Localized Prostate Cancer. *J Am Med Assoc*. 280:969-974, 1998.

⁴Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-71.

⁵Han, M., Partin, A.W., Zahurak, M., Piantadosi, S., Epstein, J.I., Walsh, P.D.: Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 169: 517-523, 2003).

⁶Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3352-59.

⁷Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58(3):393-9.

⁸Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1499-1507.

⁹Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, Fernandez S, Noldus J, Erbersdobler A, Huland H, Scardino PT, Kattan MW. A validation of two preoperative nomograms predicting recurrence following radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2002;7:141-146.

¹⁰Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 21: 4568-71; 2003.

¹¹D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of Prostate Cancer Specific Survival Following radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer *J Clin Oncol* 20: 4567-4573; 2002.

¹²D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA Velocity and the Risk of Death from Prostate Cancer after Radical Prostatectomy. *N Engl J Med* 2004; 351: 125-35.

¹³D'Amico AV, Moul J, Carroll P, Sun L, Lubeck D, Chen M. Surrogate Marker For Prostate Cancer Specific Mortality Following Radical Prostatectomy or Radiation Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1376-83.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRINCIPIOS DE MANEJO EXPECTANTE

- El manejo expectante implica el monitoreo activo de la evolución de la enfermedad con la expectativa de intervenir si hay progresión tumoral o los síntomas se vuelven inminentes.
- Los pacientes con tumores clínicamente localizados que son candidatos para tratamiento definitivo y eligen manejo expectante deben tener un seguimiento constante
 - Tacto rectal y APE cada 6 meses
 - La biopsia de próstata con aguja debe repetirse en los primeros 6 meses después del diagnóstico si se tomaron < 10 biopsias iniciales o la evaluación fue discordante (por ejemplo, tumor palpable contralateral del lado de la biopsia positiva).
 - Debe tomarse biopsia con aguja a los 18 meses si se tomaron > 10 biopsias iniciales, y después de manera periódica
- Está indicado repetir la biopsia si hay signos de progresión tumoral según exámenes o marcadores.
- Ventajas del manejo expectante:
 - Evita efectos secundarios de la terapia definitiva
 - Se mantiene calidad de vida/actividades normales
 - Se reduce el riesgo de tratamiento innecesario para tumores pequeños e indolentes
- Desventajas del manejo expectante:
 - Riesgo de progresión y/o metástasis
 - El tratamiento posterior puede ser más intenso y con más efectos secundarios
 - Mayor ansiedad
 - Requiere exámenes médicos frecuentes y biopsias periódicas
 - Historia natural de cáncer de próstata a largo plazo es incierta
 - No se ha determinado todavía el momento y valor de estudios de imagen hechos periódicamente
- Los pacientes con tumores avanzados sólo pueden considerarse para manejo expectante si los riesgos y complicaciones del tratamiento son mayores a los beneficios de sobrevida prolongada o mejor calidad de vida.

[Regresar a Contenido
Cáncer de Próstata](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRINCIPIOS DE TERAPIA DE RADIACIÓN**Radioterapia Externa:**

- Se deben utilizar técnicas 3D-CRT (conformacional) o RTIM (radioterapia de intensidad modulada).
- La dosis de 70-75 Gy en 35-41 fracciones a la próstata ($\pm$ vesículas seminales para parte del tratamiento) parece ser apropiada para pacientes con cáncer de bajo riesgo. Para pacientes con tumores de riesgo alto o intermedio, la dosis entre 75-80 Gy parece dar un mejor control del tumor evaluado con APE.
- Los pacientes con tumor de alto riesgo son candidatos para radiación a ganglios linfáticos pélvicos y agregar terapia de ablación androgénica neoadyuvante $\pm$ adyuvante.
- Si los márgenes blanco (VBP-Volumen Blanco Planeado) son reducidos, como para dosis mayores a 75 Gy, está indicado prestar atención adicional a la localización diaria de la próstata con técnicas como ultrasonido, fiduciales implantadas, o balón endorrectal.

Braquiterapia

- La braquiterapia permanente como monoterapia está indicada para pacientes con tumores de bajo riesgo. Para tumores de riesgo intermedio se debe considerar combinar la braquiterapia con RT externa (40-50 Gy) $\pm$ ablación androgénica neoadyuvante. Los pacientes con tumores de alto riesgo en general se consideran malos candidatos para braquiterapia permanente; sin embargo, al agregar RT externa y ablación androgénica, puede resultar efectiva en pacientes seleccionados.
- Los pacientes con próstata grande (> 60 gm), síntomas de obstrucción urinaria (puntaje IPSS > 15), o previa resección transuretral de la próstata (RTUP), no son candidatos ideales ya que hay mayor riesgo de morbilidad urinaria. Se puede utilizar ablación androgénica neoadyuvante para reducir la próstata a un tamaño aceptable.
- Se debe hacer una dosimetría después de los implantes para documentar su calidad.
- Las dosis prescritas recomendadas para monoterapia son 145 Gy para Yodo-125 y 125 Gy para Paladio 103. La dosis de refuerzo correspondiente después de braquiterapia de 40-50 Gy es de 110 Gy y 100 Gy respectivamente.

[G](#)[Regresar a Contenido
Cáncer de Próstata](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA**Linfadenectomía Pélvica (LP):**

- La plantilla estándar debe incluir la extirpación de todo tejido que contenga ganglios de un área limitada anteriormente por la vena externa iliaca, lateralmente por la pared lateral pélvica, medialmente por la pared de la vejiga, posteriormente por el piso de la pelvis, distalmente por el ligamento de Cooper, y superiormente por la arteria hipogástrica. La disección de ganglios anterior y lateral a los vasos iliacos externos está asociada con un mayor riesgo de linfedema y no se aconseja.
- Se puede excluir la LP en pacientes con predicción de baja probabilidad de metástasis ganglionares con nomogramas, aunque no se detectarán algunos pacientes con metástasis a ganglios linfáticos.
- Se puede considerar una disección de plantilla extendida en pacientes con alta probabilidad de metástasis ganglionares a menos que se anticipe RTE.
- La LP puede llevarse a cabo a través de técnica abierta o laparoscópica.
- Se prefiere una disección peritoneal adicional si se espera hacer RTE.
-

Prostatectomía Radical (PR):

- La PR es un tratamiento adecuado para cualquier paciente con tumor localizado de próstata que pueda extirparse completamente con cirugía, con una esperanza de vida de 10 años o más y ninguna comorbilidad seria que sea una contraindicación para cirugía electiva.
- Se ha logrado control de tumor a largo plazo en la mayoría de los pacientes con abordaje tanto retropúbico (RRP) como perineal (RPP),
- La prostatectomía radical laparoscópica (PRL) está en desarrollo. En manos experimentadas, los resultados pueden ser comparables a abordajes por cirugía abierta.
- La pérdida de sangre puede ser substancial con prostatectomía radical pero puede disminuir mediante un control cuidadoso de los vasos periprostáticos.
- Se puede reducir la incontinencia urinaria mediante conservación de la longitud de la uretra más allá del ápice de la próstata y evitando dañar el mecanismo distal del esfínter. Conservar el cuello de la vejiga puede aumentar el riesgo de márgenes positivos sin mejorar la continencia. Las estenosis de las anastomosis aumentan el riesgo de incontinencia a largo plazo.
- La recuperación de la función eréctil está directamente relacionada con el grado de conservación de los nervios cavernosos. La substitución de los nervios seccionados con injertos está a nivel de investigación. La estimulación farmacológica temprana de erecciones puede mejorar la recuperación tardía.
- La prostatectomía radical y LP pueden ser apropiadas en pacientes seleccionados con tumor T3 o N+ dentro del contexto de un plan de tratamiento multimodal.
- La prostatectomía radical de rescate es una opción para pacientes muy bien seleccionados con recidiva local después de RTE, braquiterapia o crioterapia en ausencia de metástasis, pero con alta morbilidad (incontinencia, pérdida de erección, estenosis de anastomosis).

[Regresar a Contenido
Cáncer de Próstata](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRINCIPIOS DE TERAPIA HORMONAL (ABLACIÓN ANDROGÉNICA -TAA) (pág. 1 de 2)**TAA Adyuvante**

- Se ha demostrado que el uso de TAA neoadyuvante o concurrente $\pm$ adyuvante prolonga la sobrevida en pacientes seleccionados manejados con radiación.
- La TAA adyuvante después de que se completa el tratamiento primario no es un tratamiento estandarizado en este momento, con la excepción de pacientes seleccionados de alto riesgo tratados con radioterapia (Ver [PROS-3](#)). En el estudio aleatorio más grande hasta la fecha en que se utilizó solamente bicalutamida antiandrogénica de alta dosis (150 mgs), hubieron indicaciones de un retraso en la recidiva pero sin mejorar la sobrevida. Se necesita un seguimiento más largo.
- En algunos estudios aleatorios, el uso inmediato de TAA en pacientes con ganglios positivos después de prostatectomía radical dió como resultado una significativa mejor sobrevida global a comparación de aquéllos con TAA más tardía. Por lo tanto, dichos pacientes deben considerarse para TAA inmediata.

•

Momento de la TAA

- El momento de iniciar la TAA para pacientes cuya única evidencia de tumor es elevación de APE depende de la velocidad de elevación del APE, la ansiedad del paciente y los efectos secundarios de corto y largo plazo de la terapia hormonal.
- Una proporción significativa de dichos pacientes finalmente morirá de la enfermedad; la mejor aproximación pronóstica se basa en el nivel absoluto de APE, la tasa de cambio del nivel del APE (“tiempo de duplicación” del APE), y la etapa inicial, grado, y nivel de APE en el momento del tratamiento definitivo.
- La TAA temprana puede ser mejor que la tardía, aunque la definición de temprana y tardía (qué nivel de APE) es controvertida. Como el beneficio de la TAA temprana no está claro, se debe individualizar el tratamiento hasta que se hagan estudios definitivos. A los pacientes con un tiempo corto de duplicación de APE (velocidad rápida de APE) y que por otra parte tengan una esperanza de vida larga se les debe animar a que consideren la TAA más pronto, a menos que consideren inaceptables los efectos secundarios.
- El tratamiento debe ser inmediato al momento de presentar síntomas relacionados con tumores o metástasis evidentes (categoría 1). La TAA más temprana retrasará la aparición de síntomas y metástasis, pero no está claro si la TAA temprana prolongue la sobrevida. Las complicaciones de la TAA a largo plazo no han sido documentadas adecuadamente.

TAA Óptima

- Los agonistas de LHRH (castración médica) y la orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) son igualmente efectivos.
- El bloqueo androgénico combinado (castración médica o quirúrgica combinada con un antiandrógeno) confiere un beneficio limitado comparado con castración únicamente. El uso seriado de antiandrógenos y agonistas de LHRH no ha sido estudiado adecuadamente pero sí utilizado empíricamente.

[Principios de Terapia Hormonal
continúan en la siguiente página](#)[Regresar a Contenido
Cáncer de Próstata](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRINCIPIOS DE TERAPIA HORMONAL (ABLACIÓN ANDROGÉNICA -TAA) (pág. 2 de 2)

- La monoterapia antiandrogénica parece ser menos efectiva que la castración médica o quirúrgica con la posible excepción de pacientes sin metástasis evidentes (M0). En dichos pacientes, estudios más pequeños sugieren que la bicalutamida de alta dosis puede ser equivalente a la castración. Los efectos secundarios son distintos pero en general menos tolerables.
- No hay información clínica que apoye el uso de bloqueo androgénico triple (finasteride con bloqueo androgénico combinado).
- La ablación androgénica intermitente es un abordaje ampliamente utilizado para reducir los efectos secundarios, pero no se ha comprobado todavía la eficiencia a largo plazo.
- Los pacientes que no logran una supresión adecuada de testosterona sérica (menos de 50 ng/mL) con castración médica o quirúrgica pueden ser considerados para manipulaciones hormonales adicionales (con estrógeno, antiandrógenos o esteroides), aunque el beneficio clínico no está definido.

Terapia Hormonal Secundaria

- El receptor de andrógeno se mantiene activo en pacientes con “cáncer prostático refractario a hormonas”; por lo tanto, debe continuarse la supresión de testosterona.

Puede utilizarse una variedad de estrategias después de la falla de la TAA inicial, lo cual puede dar beneficios clínicos, incluyendo la abstención de antiandrógenos, la administración de antiandrógenos como ketoconazol o estrógenos; sin embargo, no se ha demostrado que ninguna de ellas prolonguen la sobrevida en estudios clínicos aleatorios.

Monitoreo/Vigilancia

- Los pacientes que están siendo tratados con castración médica o quirúrgica están en riesgo de tener o desarrollar osteoporosis. Un estudio de línea de base de minerales óseos debe considerarse para este grupo de pacientes.
- Se recomiendan los suplementos con calcio (500mg diarios) y vitamina D (400IU).
- Los hombres con osteopenia/osteoporosis deben ser considerados de manera especial para tratamiento con biofosfonatos.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer, es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

- La quimioterapia sistémica debe reservarse para pacientes con cáncer prostático refractario a hormonas excepto en estudios clínicos.
- En este grupo de pacientes, se ha demostrado que los esquemas que incluyen docetaxel confieren un beneficio de sobrevida en dos estudios fase III:
 - SWOG 9916 comparó docetaxel más estramustina con mitoxantrona más prednisona. La mediana de sobrevida para el brazo de docetaxel era de 18 meses vs. 15 meses para el brazo de mitoxantrona ($p=.01$).¹
 - TAX 327 comparó dos esquemas de docetaxel (semanalmente y cada 3 semanas) con mitoxantrona y prednisona. La mediana de sobrevida para el brazo de docetaxel cada 3 semanas fue de 18.9 meses vs. 16.5 meses para el brazo de mitoxantrona ($p=.009$).²
- Los esquemas que incluyen docetaxel son ahora la terapia estándar para este grupo de pacientes.
- El valor de agregar estramustina todavía está por determinarse.
- Se ha demostrado que la mitoxantrona con prednisona tiene un efecto paliativo en pacientes con metástasis óseas dolorosas por cáncer prostático refractario a hormonas. Sin embargo, todavía no se determina su eficacia como terapia de segunda línea después de docetaxel.

¹Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-1520.

²Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 1502-1512.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Estadificación

Tabla 1

**2002 Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC)
Sistema de Estadificación TNM para Cáncer de Próstata****Tumor Primario (T)****Clínica**

TX	Tumor primario no evaluable
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor no aparente clínicamente ni palpable ni visible por imagen
T1a	Hallazgo incidental de tumor histológico en 5% o menos del tejido extirpado
T1b	Hallazgo incidental de tumor histológico en más de 5% del tejido extirpado
T1c	Tumor identificado por biopsia de aguja (es decir, por APE elevado)
T2	Tumor confinado a la próstata*
T2a	Tumor que abarca la mitad de un lóbulo o menos
T2b	Tumor que abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos
T2c	Tumor que abarca ambos lóbulos
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática**
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(e)s
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes que no son vesículas seminales: cuello de la vejiga, esfínter externo, recto, músculos elevadores, y/o pared de la pelvis

*Nota: El tumor encontrado en uno o ambos lóbulos por biopsia de aguja pero que no es palpable o visible por imagen, se clasifica como T1c.

**Nota: La invasión al ápice prostático o hacia (pero no más allá de) la cápsula prostática no se clasifica como T3, sino como T2.

Patológica (pT)

pT2*	Confinado al órgano
pT2a	Unilateral, abarca la mitad de un lóbulo o menos
pT2b	Unilateral, abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos
pT2c	Tumor bilateral
pT3	Extensión extraprostática
Pt3a	Extensión extraprostática**
pT3b	Invasión de vesículas seminales
pT4	Invasión de vejiga, recto

*Nota: No hay clasificación patológica T1.

**Nota: El margen quirúrgico positivo debe indicarse con un descriptor R1 (tumor residual microscópico).

Ganglios Linfáticos Regionales (N)**Clínica**

NX	No se evaluaron los ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metastasis a ganglio(s) linfático(s) regional(es)

Patológica

PNX	Ganglios regionales no muestreados
pN0	Sin ganglios regionales positivos
pN1	Metástasis a ganglio(s) regional(es)

Metástasis a Distancia (M)*

MX	Metástasis a distancia no evaluable (no evaluada con ninguna modalidad)
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
M1b	Ósea
M1c	Otros sitios con o sin tumor óseo

*Nota: Cuando más de un sitio de metástasis está presente, se utiliza la categoría más avanzada. pM1c es la más avanzada.

Agrupación por Etapas

Etapa I	T1a	N0	M0	G1
Etapa II	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1b	N0	M0	Cualquier G
	T1c	N0	M0	Cualquier G
	T1	N0	M0	Cualquier G
	T2	N0	M0	Cualquier G
Etapa III	T3	N0	M0	Cualquier G
Etapa IV	T4	N0	M0	Cualquier G
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

Tipo Histopatológico

Esta clasificación se aplica para adenocarcinomas y carcinomas escamosos, pero no para sarcoma o carcinoma de células transicionales de la próstata. Los adjetivos que se utilizan para describir adenocarcinomas pueden incluir *mucinoso*, *de células pequeñas*, *papilar*, *ductal* y *neuroendócrino*. El carcinoma de células transicionales de la próstata se clasifica como tumor uretral. Debe haber confirmación histológica del tumor.

Grado Histopatológico (G)

Se considera que el puntaje de Gleason es el método óptimo para establecer el grado, ya que este método toma en cuenta la

heterogeneidad inherente del cáncer prostático, y porque se ha demostrado claramente que este método tiene un gran valor de pronóstico. Se asigna un patrón primario y secundario (el rango de cada uno es de 1 – 5) y después se suma para dar un puntaje total. De esta manera son posibles puntajes de 2 – 10. (Si se ve un sólo foco del tumor, debe reportarse como ambos puntajes. Por ejemplo, si se identifica un sólo foco de tumor Gleason 3, se reporta como 3+3.)

GX Grado no evaluable

G1 Bien diferenciado (anaplasia ligera)(Gleason 2–4)

G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5–6)

G3–4 Pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 7–10)

Utilizado con el permiso del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria para esta información es el *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition* (2002) publicado por Springer-Verlag Nueva York. (Para mayor información, visite www.cancerstaging.net.) Toda cita o referencia a este material debe mencionar al AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información en este documento no autoriza su utilización o distribución posterior sin expresa autorización por escrito de Springer-Verlag Nueva York a nombre del AJCC.

Manuscrito

Categorías de Consenso del NCCN

Categoría 1: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de alto nivel, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2A: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2B: Hay un consenso no uniforme del NCCN (pero sin desacuerdos graves), basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 3: Hay desacuerdos importantes dentro de la NCCN acerca de que la recomendación es apropiada.

Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Panorama General

A finales de la década de 1980 y a principios de los 90, el número de de pacientes con cáncer prostático de diagnóstico reciente en los Estados Unidos aumentó dramáticamente, y el cáncer de próstata rebasó por mucho al cáncer de pulmón como el cáncer más común.¹ A este marcado aumento le siguió una disminución en la tasa de detección entre 1992 y 1996. La tendencia en aumento de los casos de cáncer de próstata ha continuado desde entonces; se calcula que se diagnosticarán 232,090 casos nuevos en 2005, y se espera que el cáncer de próstata corresponda al 33% de casos nuevos de cáncer en 2005.¹ El consenso general es que estos cambios probablemente son resultado del uso generalizado de escrutinos con antígeno prostático

específico (APE) en poblaciones no escrutinadas anteriormente y un aumento concomitante en la detección de cáncer prostático de etapa temprana. Mientras la población envejece, se espera que el número de casos nuevos aumente considerablemente, ya que la incidencia de cáncer prostático aumenta con la edad más rápido que cualquier otro cáncer. Sin embargo, aunque la incidencia de cáncer prostático ha estado aumentando (2.0% anualmente de 1995 a 2001), la tasa ajustada a la edad de muerte por cáncer de próstata ha comenzado a disminuir (-4.1% anualmente de 1994 a 2001).¹ Los investigadores esperan que el cáncer de próstata sea la causa de 30,350 muertes en 2005. Esta tasa baja de muerte sugiere que a menos que el cáncer prostático esté volviéndose menos agresivo biológicamente, la conciencia pública de detección más temprana y tratamiento de cáncer de próstata ha empezado a afectar a este cáncer prevalente.² Es de interés que el porcentaje de pacientes con tumores de bajo riesgo ha aumentado recientemente (45.3% en 1999-2001 comparado con 29.8% en 1989-1992; $P < .0001$).³

Para identificar correctamente y manejar a los pacientes con cáncer de próstata o cualquier enfermedad maligna, los médicos deben conocer a fondo la historia natural y opciones de tratamiento. Con este fin, un panel de expertos de la NCCN en los campos de urología, oncología de radiación y oncología médica en instituciones miembro desarrollaron guías para el tratamiento de cáncer de próstata. Las guías originales del comité fueron publicadas en literatura biomédica revisada por pares.⁴ El panel que representa a las instituciones miembros del NCCN ha revisado y actualizado las guías de próstata cada año, las cuales están disponibles en el sitio de internet del NCCN (www.nccn.org). Los algoritmos de tratamiento y recomendaciones representan un consenso actual en cuanto a los abordajes aceptables en el tratamiento de cáncer prostático y no un

ciclo de tratamiento de prescripción universal. Los médicos individuales que tratan a individuos con cáncer de próstata deben utilizar un criterio independiente al formular decisiones específicas de tratamiento.

Diagnóstico Inicial de Cáncer de Próstata

El desarrollo de las guías de tratamiento de cáncer de próstata de la NCCN comenzó con la suposición que la detección inicial de la mayoría de los cánceres de próstata se hace utilizando ya sea el tacto rectal o el APE. Un panel independiente del NCCN ha escrito guías adicionales para detección temprana de cáncer de próstata (ver [Guías de Detección Temprana de Cáncer de Próstata del NCCN](#)). El diagnóstico requiere una biopsia de la próstata, que generalmente se hace con aguja guiada por ultrasonido transrectal. Un patólogo asigna un grado de Gleason primario y secundario a la muestra de la biopsia. La estadificación clínica se basa en la clasificación de 2002 del AJCC (Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer) (ver [ST-1](#)).⁵ Los objetivos de las guías de tratamiento del NCCN son optimizar la supervivencia del cáncer y minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento.

Los reportes sinópticos de patología (protocolos) son útiles para reportar resultados de pruebas de muestras quirúrgicas; estos reportes ayudan a los patólogos a dar información útil y clínicamente relevante. El Panel de Cáncer de Próstata del NCCN está a favor de los reportes sinópticos de patología del Colegio de Patólogos Americanos (CAP). La información del protocolo CAP puede obtenerse en:

http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/protocols_index.html

El 1o. de enero de 2004 la Comisión sobre el Cáncer (COC) del Colegio Americano de Cirujanos otorgó un mandato sobre el uso de

elementos específicos de listas de verificación de los protocolos como parte de la Normas para Programas Oncológicos en Programas Aprobados para Cáncer. Por lo tanto, los patólogos deben estar familiarizados con estos documentos. Los protocolos CAP cumplen con los requerimientos de la COC.

Manejo Clínico Inicial y Evaluación de Estadificación

Los pacientes se estratifican en el diagnóstico para las recomendaciones iniciales de tratamiento basadas en la esperanza de vida del paciente individual y si existen síntomas de cáncer. Para pacientes con esperanza de vida menor a 5 años y sin síntomas clínicos, los estudios y tratamiento posteriores pueden postergarse hasta que se desarrollen los síntomas. La evidencia para un abordaje de terapia diferida (es decir, manejo expectante) está apoyada por información que muestra que la mortalidad específica por cáncer a los 5 años es muy baja en la mayoría de los tumores de próstata excepto en aquéllos que están pobremente diferenciados.⁶⁻⁸ Si los factores de alto riesgo (cáncer voluminoso T3-T4 o puntaje Gleason 8-10) para desarrollar hidronefrosis o metástasis están presentes, pueden considerarse el tratamiento hormonal o radioterapia (RT). La recomendación para intervención prospectiva está apoyada por resultados del Consejo de Investigación Médica (MRC) en el que los hombres con tumor M0 mostraron menor morbilidad relacionada con cáncer después de recibir ablación hormonal más temprana.⁹ La decisión sobre cuáles pacientes tienen tumores de rápido crecimiento y son candidatos apropiados para tratamiento se basa en el criterio del médico.

Para pacientes sintomáticos y/o aquellos con una esperanza de vida de más de 5 años, un gammagrama óseo es apropiado para tumores T1 a T2 en la presencia de un APE mayor a 20 ng/mL, puntaje

Gleason de 8 o más, etapa clínica T3 a T4, o enfermedad sintomática. Los nomogramas o tablas de riesgo (ver [PROS-A](#)) pueden utilizarse para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica.¹⁰ Los pacientes con mayor riesgo de enfermedad metastásica pueden someterse a escrutinos por tomografía computarizada (TAC) de pelvis o resonancia magnética (RMN) con posible aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos grandes o linfadenectomía de estadificación. Si el nomograma indica una probabilidad de compromiso ganglionar mayor a 20% o si el paciente es de etapa T3 o T4, estos hallazgos se recomiendan como umbral para llevar a cabo TAC de estadificación o evaluación por RMN. En todos los demás pacientes, no se requiere imagen adicional para estadificación.

Consideraciones de Tratamiento para Cáncer Prostático Localizado

Como resultado de pruebas de escrutinio generalizadas de APE, a la mayoría de los pacientes se les diagnostica cáncer asintomático y clínicamente localizado. La combinación de puntaje Gleason, nivel de APE y etapa pueden estratificar a los pacientes eficientemente en categorías asociadas con las diferentes probabilidades de curación. Actualmente se está investigando un mayor refinamiento del riesgo de recidiva del paciente utilizando marcadores moleculares y otras evaluaciones radiológicas de la próstata. Sin embargo, estos abordajes siguen en etapa de investigación y no están disponibles actualmente ni están validados para aplicación rutinaria. Además de considerar la probabilidad de curación, la elección del tratamiento inicial toma muy en cuenta la esperanza de vida calculada, comorbilidades, posibles efectos secundario y preferencias del paciente.

Las opciones primarias de tratamiento para tratamiento oncológico inicial para cáncer prostático localizado incluye prostatectomía radical

o radioterapia. Frecuentemente, el tratamiento se elige o recomienda sobre la base de consideraciones del paciente respecto a la posible morbilidad del tratamiento y no tanto en las diferencias claras en tasas de control tumoral. Las opciones de radioterapia en estas guías incluyen braquiterapia como monoterapia en pacientes con un riesgo bajo de recidiva. No se recomienda la braquiterapia como monoterapia para control tumoral entre pacientes con cáncer intermedio o avanzado, ya que se consideró que la evidencia no era suficiente en este subgrupo de pacientes.

El tratamiento óptimo del cáncer de próstata requiere de una evaluación de riesgo: ¿qué tan probable es que un tumor esté confinado a la próstata o se extienda a los ganglios linfáticos regionales? ¿Qué tan probable es que el tumor progrese o haga metástasis después del tratamiento? Los tumores de próstata se caracterizan mejor a partir de su etapa clínica (TNM) determinada a partir del tacto rectal, puntaje de Gleason en la muestra de biopsia, y nivel de APE sérico. Los estudios de imagen (ultrasonido, RNM) han sido investigados intensivamente pero todavía no son aceptados como auxiliares esenciales para la estadificación. Cada una de las características clave predicen la etapa patológica y el pronóstico, pero puede lograrse una predicción más exacta combinando los factores individuales en grupos de riesgo, que se recuerdan fácilmente pero contienen una población heterogénea de pacientes.

Para cuantificar el riesgo con mayor precisión, se puede hacer un nomograma que incorpore los efectos de múltiples factores pronóstico para hacer predicciones precisas de etapa y pronóstico para el paciente individual. Un nomograma es un instrumento de predicción que toma un grupo de datos (variables) y predice un resultado. La desventaja más importante de los nomogramas es que puede ser complicado utilizarlos sin una computadora.

El nomograma más utilizado para cáncer de próstata es un algoritmo que combina etapa clínica, puntaje de Gleason de la biopsia y nivel de APE preoperatorio para predecir la etapa patológica, asignada como una de cuatro grupos que se excluyen mutuamente: confinado al órgano, extensión extracapsular (es decir, extraprostática), invasión a vesículas seminales, o metástasis a ganglios linfáticos (ver [PROS-A](#))¹⁰. Las tablas indican la probabilidad (en intervalos de precisión de 95%) de que un paciente con una cierta etapa clínica, puntaje de Gleason y APE tenga cáncer de cada etapa patológica. Estas tablas de estadificación se utilizan comúnmente en la práctica clínica y son una forma precisa de predecir la probabilidad de ganglios linfáticos positivos (ver [PROS-1](#)). Además, los cálculos de etapa patológica también son importantes para la planeación del tratamiento.

La predicción de la etapa patológica es importante para la toma de decisiones clínicas y puede ayudar a determinar la necesidad de terapia más intensiva (como radioterapia tridimensional conformacional externa de alta dosis [3D-CRT] en lugar de radioterapia de dosis menor) o modificar la técnica quirúrgica para extirpar un paquete neurovascular. Pero la etapa patológica sólo es un aproximado pronóstico y no predice el éxito de determinada forma de tratamiento. El pronóstico es esencial para la toma de decisiones del paciente y la selección del tratamiento y terapia adyuvante. Estas Guías del NCCN incorporan un esquema de estratificación de riesgo que utiliza la etapa, grado y APE para asignar a los pacientes a grupos de riesgo que predicen la probabilidad de falla bioquímica (como probabilidad de elevación de APE, que también se llama *recidiva bioquímica* o *falla de APE*) después de terapia local definitiva.¹¹ Esta estratificación por grupos de riesgo ha sido publicada y validada ampliamente, y da una mejor base para hacer

recomendaciones de tratamiento que la etapa clínica por sí sola.¹²

Además, los nomogramas también han sido desarrollados para predecir fallas bioquímicas después de una prostatectomía radical,¹³ radioterapia externa externa,¹⁴ y braquiterapia.¹⁵ Los nomogramas sirven mejor para hacer predicciones en un paciente individual que en grupos de riesgo, ya que combina las variables relevantes al pronóstico, sin importar su valor.¹⁴ Con la asignación de grupos de riesgo, un tumor puede considerarse de riesgo alto o inmediato con base en un sólo factor de pronóstico adverso. Con los nomogramas, los valores discordantes (por ejemplo, un APE alto pero puntaje Gleason y etapa clínica bajos) pueden incorporarse para una predicción más precisa. Con cualquier modelo, mientras más clínicamente relevante sea la información que se utiliza en el cálculo de tiempo de falla de APE, más preciso será el resultado. Los esquemas de estratificación de riesgo y nomogramas validados están disponibles para predecir dos años sin recidiva después de cirugía¹¹ radiación externa¹¹ y predecir cinco años sin recidiva después de cirugía,^{13,16} radiación externa,¹⁴ o braquiterapia.¹⁵ Después de la cirugía, existen modelos que incluyen la etapa patológica para predecir siete años sin recidiva¹⁷

Ninguno de los modelos actuales predicen con perfecta exactitud, y sólo algunos de estos modelos predicen metástasis¹⁸ y muerte específica por cáncer.⁹ Se están desarrollando nuevos factores pronóstico independientes.²⁰ Dada la competencia entre causas de mortalidad, muchos hombres con falla de APE no vivirán el tiempo suficiente para desarrollar evidencia clínica de metástasis a distancia o para morir de cáncer de próstata. Aquéllos con tiempo breve de duplicación de APE tienen un mayor riesgo de muerte.²¹ No todas las fallas de APE son clínicamente relevantes; así, el tiempo de duplica-

ción de APE puede ser una medida más útil de riesgo de muerte. La siguiente generación de nomogramas incorporará variables pre- y post-tratamiento para predecir objetivos clínicos importantes, haciendo nomogramas de pronóstico esenciales en el tratamiento de pacientes con cáncer prostático. Hasta este momento, el panel de la NCCN recomienda incorporar la estratificación del riesgo de recidiva tumoral utilizando las características de predicción disponibles incluidas en las guías, tablas de riesgo, y nomogramas cuando se discutan las opciones de tratamiento de cáncer prostático clínicamente localizado.

Riesgo Bajo de Recidiva

Como lo definen las guías del NCCN, los pacientes con bajo riesgo de recidiva bioquímica incluyen aquellos con tumores etapa T1 a T2a, un puntaje de Gleason bajo (2 a 6), y un nivel de APE por debajo de 10 ng/mL (ver [PROS-2](#)). Las opciones de tratamiento están basadas en los cálculos de esperanza de vida. En los pacientes cuya edad o comorbilidad indican una esperanza de vida menor a 10 años, el manejo expectante o RT (utilizando 3D-CRT o braquiterapia) son estrategias aceptables (ver [PROS-C](#)). Si la esperanza de vida del paciente es de 10 años o más, las recomendaciones de tratamiento son las mismas, incluyendo una tercera opción de tratamiento que consiste en prostatectomía radical con o sin linfadenectomía pélvica (ver [PROS-D](#)). Un estudio reciente de Johansson y sus colegas evaluó la historia natural a largo plazo de cáncer de próstata de etapa temprana no tratado en 223 pacientes durante 21 años de seguimiento.²² Encontraron que la mayoría de los cánceres de próstata diagnosticados en una etapa temprana tienen un ciclo indolente; sin embargo, la progresión tumoral local y la enfermedad metastásica agresiva puede desarrollarse a largo plazo. La tasa de mortalidad fue significativamente más alta (aproximadamente 6 veces más) después de 15 años de seguimiento al compararla con los primeros 5 años. Sus hallazgos apoyan el tratamiento temprano

radical, especialmente entre pacientes con una esperanza de vida aproximada de más de 15 años.

El *manejo expectante* (también llamado tratamiento diferido) implica el monitoreo activo de la evolución de la enfermedad con la expectativa de intervenir si el cáncer progresa o los síntomas se vuelven inminentes.²³ La *vigilancia expectante* se refiere a que no hay tratamiento.^{22,24} Por tanto, el manejo expectante requiere una evaluación exhaustiva de estadificación como se describió anteriormente, evaluación de comorbilidades, y monitoreo activo con seguimiento cercano de los pacientes (es decir, vigilancia activa) (ver [PROS-B](#)). Es probable que los tumores de pacientes con manejo expectante progresen pero a velocidades distintas en pacientes distintos. Desafortunadamente, los factores actuales de pronóstico no pueden decirnos con precisión qué pacientes tendrán una progresión tumoral rápida o lenta.

Los pacientes y médicos involucrados en manejo expectante deben estar conscientes de que es probable que haya elevación de APE y que el tumor crezca con el tiempo. Los pacientes no deben suponer que el tumor permanecerá estable indefinidamente y deben estar preparados para volver a evaluar la decisión de diferir el tratamiento. Se están llevando a cabo estudios para desarrollar indicadores para decidir cuándo comenzar el tratamiento con intención curativa después de elegir manejo expectante. Se han utilizado indicadores basados en APE, progresión histológica, o progresión clínica.²⁵⁻²⁷ También se ha visto una progresión de ploidía y etapa en biopsias seriadas.²⁸ En una serie, 12 de 13 pacientes que se sometieron a prostatectomía radical diferida hasta que el puntaje de biopsia aumentara tenían tumores curables.²⁵ Aún no se ha comprobado si estos indicadores vayan a validarse.

La prostatectomía radical debe reservarse para los pacientes cuya esperanza de vida sea de 10 años o más por la posible morbilidad preoperatoria. Esto concuerda con la información que muestra que menos del 20% de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo tienen muerte específica por cáncer antes de 10 años.⁶ Además, aunque 40% de hombres mayores de 50 años albergan cáncer de próstata, sólo 1 de 4 lo presentan clínicamente, y sólo 1 de 14 morirá por cáncer específico de próstata. Por lo tanto, el manejo expectante es una opción aceptable de tratamiento para hombres con cáncer prostático de bajo riesgo y esperanza de vida de menos de 10 años.

Aunque los estudios de resultados clínicos quirúrgicos generalmente tienen períodos de seguimiento más largos, con sobrevida a largo plazo, el consenso del panel del NCCN fue que la radioterapia moderna y las series quirúrgicas muestran una similar sobrevida sin progresión en pacientes de bajo riesgo tratados con prostatectomía radical o RT.^{12, 29}

Un valor de APE de 4.0 ng/mL o menos se considera normal; sin embargo, 15% de los hombres con este APE “normal” tendrán cáncer de próstata y 2% tendrán cáncer de alto grado. De hecho, no hay nivel de APE bajo el cual no se haya detectado cáncer; algunos hombres con valores de APE de 0.5 ng/mL o menos han tenido biopsias de alto grado.³⁰

Riesgo Intermedio de Recidiva

Como lo definen las guías del NCCN, la categoría de riesgo intermedio consiste en pacientes con cualquier cáncer T2b a T2c, puntaje de Gleason de 7, o valor de APE de 10 a 20 ng/mL (ver [PROS-2](#)). Hay que tomar en cuenta que los pacientes con factores adversos múltiples pueden desplazarse a la categoría de alto riesgo.

Para estos pacientes con una esperanza de vida de menos de 10

años, el manejo expectante sigue siendo una opción razonable. La evidencia que apoya el manejo expectante incluye estudios de cohorte basado en la población que muestran sólo una mortalidad de 24% después de 10 años.³¹ De manera similar, Johansson et. al.³² observaron que sólo 13% de los hombres desarrollaron metástasis 15 años después del diagnóstico y sólo 11% habían muerto por cáncer prostático. Otras opciones de tratamiento recomendadas incluyen (1) RT externa (por ejemplo, 3D-CRT) con o sin braquiterapia, o (2) prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica (a menos que el pronóstico de probabilidad de metástasis a ganglios linfáticos sea < 3%).

Para pacientes con una sobrevida esperada de 10 años o más, el manejo expectante no debe considerarse como una alternativa razonable al tratamiento activo en aquellos con tumor de riesgo alto o intermedio localizado clínicamente (categoría 1). Se debe ofrecer a los pacientes (1) prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica (a menos que el pronóstico de probabilidad de metástasis a ganglios linfáticos < 3%), o (2) RT externa con o sin braquiterapia. Ya hay evidencia categoría 1 para apoyar la recomendación de prostatectomía radical en lugar de manejo expectante.²⁴ No se recomienda la braquiterapia como monoterapia para este grupo de pacientes. Los análisis de estratificación de riesgo muestran que la braquiterapia sola es inferior a la RT externa o cirugía radical medida por la sobrevida sin falla bioquímica para pacientes que mostraron (1) un patrón de Gleason 4 o 5, o (2) un valor de APE mayor a 10 ng/mL.¹²

Alto Riesgo de Recidiva

El panel del NCCN categoriza a los hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado etapa T3a, con puntaje de Gleason 8 a 10 o nivel de APE mayor a 20 ng/mL como pacientes con riesgo alto de recidiva después de terapia definitiva (ver [PROS-3](#)). Hay que tomar en

cuenta que los pacientes con factores adversos múltiples pueden desplazarse a la categoría de muy alto riesgo. Se recomienda terapia hormonal (como ablación androgénica) más RT externa (categoría 1) (ver [PROS-3](#)). Esta opción de tratamiento está apoyada por resultados de estudios de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer) (como los reportan Bolla et al.).³³ Una segunda opción de tratamiento consiste en RT externa con o sin ablación androgénica concurrente a corto plazo para pacientes seleccionados con un sólo factor adverso de alto riesgo.³⁴ Finalmente, la prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica queda como opción para pacientes seleccionados con tumor de bajo volumen y sin fijación a órganos adyacentes. Para pacientes con puntajes de Gleason de 8 o más, la sobrevida sin progresión es de 28% a 36% después de prostatectomía radical.^{35,36}

Muy Alto Riesgo de Recidiva

Los pacientes con muy alto riesgo de recidiva están definidos por las guías del NCCN como aquellos con (1) etapa clínica T3b a T4, o (2) tumor no localizado (cualquier T, N1). Los pacientes de muy alto riesgo no se consideran candidatos para prostatectomía radical (ver [PROS-3](#)). Las opciones para este grupo incluyen ya sea (1) sólo ablación androgénica, o (2) una combinación de RT y ablación androgénica (categoría uno para cáncer T3b-T4 cancer). La ablación hormonal temprana está apoyada por el estudio del MRC en el que los pacientes que recibieron terapia temprana de ablación androgénica mostraron mejor sobrevida y menor morbilidad local.⁹ Puede administrarse RT para prevenir o retardar la presentación de síntomas locales. Si el cáncer tiene metástasis (cualquier T, cualquier N, M1), se recomienda ablación androgénica sola.

Terapia Adyuvante

En pacientes sometidos a prostatectomía radical, si los márgenes son positivos, las opciones de seguimiento incluyen RT u observación. No existe evidencia de alto nivel para recomendar TR adyuvante en este momento; sin embargo, si un paciente se somete a prostatectomía radical y se encuentran márgenes positivos microscópicamente, se puede utilizar razonablemente la RT después de la recuperación de la cirugía. Como alternativa, la observación cuidadosa es aceptable hasta que se desarrolle un nivel detectable de APE. Si se considera la RT adyuvante, debe ser administrada antes de que el APE se eleve a más de 1.5 ng/mL.³⁷ La terapia adyuvante antiandrogénica no es un tratamiento estándar en este momento. El estudio aleatorio más grande hasta el momento evaluó el antiandrógeno bicalutamida solo en alta dosis (150 mg).³⁸ Ya que el 81% de la población del estudio no habían sido tratados antes de su inclusión y de otra manera habrían sido sometidos a vigilancia expectante, los hallazgos básicamente reflejan los resultados de la terapia hormonal inmediata. En el seguimiento mediano a los 5.3 años, los pacientes con tumor localmente avanzado tenían una mayor sobrevida con bicalutamida, mientras que aquellos con tumor localizado tenían menor sobrevida con bicalutamida. En algunos estudios aleatorios, el uso inmediato de ablación androgénica en hombres con ganglios positivos después de prostatectomía radical resultó en una mejoría significativa en la sobrevida en comparación con aquellos que recibieron ablación androgénica retardada; por lo tanto, dichos pacientes tienen que ser considerados para ablación androgénica inmediata. Si se hallan ganglios positivos después de prostatectomía radical, tanto la ablación androgénica como el manejo expectante son aceptables.

Vigilancia

En pacientes para quienes la intervención inicial consiste en manejo

expectante y que tienen una expectativa de vida menor a 10 años, se recomienda una evaluación clínica cada 6 o 12 meses. Se ha demostrado que la vigilancia ofrece tasas de supervivencia de 10 años y esperanza de vida ajustada a la calidad similar a la prostatectomía radical o RT.^{7,39} La decisión de iniciar el tratamiento depende en primer lugar de la aparición de síntomas. Sin embargo, los pacientes con tumor de alto riesgo pueden tener una mejor supervivencia global a 5 años y supervivencia específica al tumor con intervención activa que con observación hasta la aparición de síntomas.⁹

Para aquellos con esperanza de vida de 10 años o más y que por lo tanto pueden beneficiarse de la terapia local definitiva, la vigilancia apropiada incluye evaluación de APE y tacto rectal cada 6 meses, con repetición de biopsia prostática aproximadamente 1 año después del diagnóstico original (ver [PROS-4](#)) a menos que al paciente se le hayan tomado 10 a 12 biopsias. Se recomienda repetir la biopsia para determinar si están evolucionando elementos de mayor grado, lo cual puede influir en el pronóstico, y por lo tanto también en la decisión de continuar la observación o proceder a terapia local definitiva. Después de la biopsia inicial, pueden tomarse biopsias posteriores a criterio del médico. Como se discutió previamente, los estudios siguen en proceso de identificar indicadores apropiados, después de elegir tratamiento diferido, cuando todavía se puede confiar en que las intervenciones con intención curativa pueden tener éxito. Hay que tomar en cuenta que los criterios de progresión no están bien definidos y requieren del criterio del médico; sin embargo, el cambio de grupo de riesgo es una indicación importante de progresión de la enfermedad.

Para pacientes inicialmente tratados con la intención de curar, se debe medir el nivel de APE sérico cada 6 meses los primeros 5 años y después revisarse anualmente. Para recidivas después de

prostatectomía radical, Pound et. al.⁴⁰ encontraron que 45% de los pacientes tuvieron recidivas en los primeros 2 años, 77% en los primeros 5 años, y 96% a los 9 años. Como la recidiva local puede provocar morbilidad sustancial y, en raros casos, presentarse en ausencia de elevación de APE, un tacto rectal anual también es apropiado para monitorear recidivas de cáncer prostático así como para cáncer de colon y recto. De manera similar, después de RT, el monitoreo de niveles de APE sérico se recomienda cada 6 meses durante los primeros 5 años y después anualmente. Se recomienda un tacto rectal por lo menos una vez al año.

En pacientes que presenten tumor avanzado localmente o metastásis, la intensidad del monitoreo clínico se determina a partir de la respuesta a la ablación androgénica inicial, RT, o ambas. La evaluación de seguimiento de estos pacientes debe incluir una historia clínica y exploración física, tacto rectal, y evaluación de APE cada 3 a 6 meses.

Los pacientes que están siendo tratados con castración médica o quirúrgica están en riesgo de tener o desarrollar osteoporosis. Se debe considerar un estudio basal de densidad mineral ósea en este grupo de pacientes. Se recomiendan los suplementos con calcio (500 mg) y vitamina D (400 IU). Los pacientes con osteopenia/osteoporosis deben ser considerados de manera especial para tratamiento con bifosfonatos.

Los gammagramas óseos son apropiados cuando los pacientes desarrollan síntomas o cuando el nivel de APE se eleva rápidamente. En un estudio, la posibilidad de un gammagrama óseo positivo para un paciente sin terapia de ablación androgénica después de prostatectomía radical era de menos de 5% a menos que el APE se elevara hasta 40 a 45 ng/mL.⁴¹ Por lo tanto, particularmente en la

etapa dependiente de andrógenos, no se recomiendan los gammagramas óseos periódicos como parte de la vigilancia acostumbrada, ya que no contribuyen significativamente a las pruebas ya mencionadas.

Estudios de Rescate y Terapia Primaria de Rescate

Pacientes Postquirúrgicos

Los pacientes que se han sometido a prostatectomía radical y que tienen recidiva bioquímica se clasifican en dos grupos: (1) aquellos cuyo nivel de APE no baja a niveles indetectables después de cirugía, o (2) aquellos con nivel de APE persistentemente elevado (> 0.3 ng/mL) y en aumento (basado en dos o más determinaciones de laboratorio) (ver [PROS-5](#)). Para aquellos cuyo nivel de APE no baja a niveles indetectables y tienen evidencia de tumor local persistente, las opciones de tratamiento incluyen ya sea (1) RT (de preferencia) con o sin ablación androgénica; o (2) sólo ablación androgénica. Se recomienda la RT para tratar de erradicar el cáncer residual local y se prefiere para pacientes sin evidencia de tumor local persistente y un riesgo más bajo de metástasis cuyos márgenes quirúrgicos son positivos, cuyas vesículas seminales son negativas, y cuyo APE es menor a 2 ng/mL o cuyo tiempo de duplicación de APE es mayor a 10 meses.⁴² Las opciones menos preferidas son sólo ablación androgénica u observación. Los pacientes con niveles postoperatorios detectables de APE, márgenes negativos, y vesículas seminales o ganglios linfáticos positivos o tiempo de duplicación de APE menor a 3 meses tienen un mayor riesgo de tumor diseminado. Por lo tanto, se recomienda observación o ablación androgénica. No se aprobó la radioterapia para este grupo.

Los pacientes con APE mayor a 0.3 ng/mL y con elevación en dos o más determinaciones (es decir, recidiva bioquímica después de

prostatectomía radical) pueden ser candidatos para recibir mayor tratamiento local. Los estudios pueden incluir gammagrama óseo, biopsia transrectal anastomótica, y TAC o RMN. Pueden considerarse estudios Prostascint actualmente disponibles (Cytogen Corporation, Princeton NJ) pero en general no se recomiendan en este momento. Si las pruebas son negativas para metástasis a distancia o ganglionares, las opciones incluyen RT con o sin ablación androgénica (de preferencia), observación, o sólo ablación androgénica. Es más probable que los pacientes tengan recidiva local más que a distancia si tienen un valor de APE que se esté elevando más de 24 meses después de la prostatectomía, tiempo de duplicación de APE de más de 10 meses, puntaje de Gleason menor a 8, y sin compromiso de vesículas seminales; por lo tanto, se prefiere RT temprana en estos pacientes.⁴⁰ La ablación androgénica (de preferencia) u observación siguen siendo alternativas para pacientes con enfermedad metastásica o ganglios linfáticos positivos durante la cirugía, debido a la falta de tratamiento curativo, al ciclo impredecible del cáncer prostático en algunos pacientes y a la morbilidad de algunos tratamientos.

Pacientes Post Radiación

Para pacientes tratados con radioterapia que después desarrollan elevación de nivel de APE o tacto rectal positivo, es apropiado definir el alcance de la recidiva tumoral con un gammagrama óseo con o sin TAC abdominal/pélvica, RMN, o estudio ProstaScint (ver [PROS-6](#)). Una elevación de APE después de radioterapia se define con tres determinaciones de APE elevadas con un intervalo mínimo de 3 meses; el panel del NCCN acepta esta definición, que fue descrita por un panel consensual de la Sociedad Americana de Radioterapia y Oncología (ASTRO).³⁷ La fecha de falla bioquímica se calcula remontándose al punto medio entre la fecha del nadir de APE post

radiación y la primera de las tres elevaciones consecutivas. Esta definición se desarrolló a partir de observaciones de pacientes que reciben tratamiento primario que consiste en RT externa/ablación androgénica o en aquellos sometidos a braquiterapia.

Las opciones de terapia de rescate incluyen observación, sólo ablación androgénica, prostatectomía radical en casos selectos, o terapia local (de preferencia estudios clínicos). Los pacientes que pueden ser candidatos apropiados para prostatectomía radical de rescate incluyen aquéllos (1) cuya etapa original era T1 o T2, NX o NO; (2) que tenían puntaje de Gleason menor a 8, (3) con APE actual menor a 10 ng/mL; (4) con muestra de biopsia positiva pero sin tumor metastásico conocido; y (5) con esperanza de vida mayor a 10 años.⁴³ La morbilidad de la cirugía de rescate (incluyendo incontinencia, disfunción eréctil, y contractura de cuello vesical) sigue siendo significativamente más alta que con prostatectomía radical utilizada como tratamiento inicial.⁴⁴ Se utilizan también otras intervenciones locales (como crioterapia), pero se consideran en etapa de investigación con seguimiento limitado y deben seguir llevándose a cabo de preferencia dentro de estudios clínicos. Sin embargo, los pacientes con tumor metastásico que no sean candidatos para tratamiento local deben ser observados o tratados con ablación androgénica.

Terapia Sistémica

La terapia sistémica es necesaria para tumores inicialmente diseminados. En pacientes cuyo tumor progresa rápidamente con metástasis óseas blásticas y otras y elevación de APE, la ablación androgénica se considera la forma más común de terapia sistémica (incluyendo orquiectomía, sólo antiandrógeno de alta dosis, agonista de LHRH [hormona liberadora de hormona luteinizante] con

antiandrógeno, o sólo agonista de LHRH) (ver [PROS-7](#) y [PROS-E](#)). En pacientes con evidencia radiográfica de metástasis tratados sólo con agonistas de LHRH, puede haber una “reactivación” en LH (hormona luteinizante) sérica y niveles de testosterona durante las primeras semanas después de iniciar el tratamiento, lo cual puede agravar la enfermedad existente. De esta forma, el agonista de LHRH se utiliza muchas veces en combinación con antiandrógeno durante 2 a 4 semanas para bloquear el ligando que se fija al receptor androgénico.

Para recidiva, se recomienda el antiandrógeno para pacientes con castración quirúrgica (con orquiectomía) o con castración química (con agonista de LHRH solo); la terapia hormonal de segunda línea es otra opción e incluye ya sea (1) ketoconazol con o sin glucocorticoides, o (2) estrógenos.⁴⁵ Para pacientes ya sometidos a tratamiento antiandrogénico, se recomienda suspender el antiandrógeno; se considera el agonista de LHRH u orquiectomía si el antiandrógeno de alta dosis era la única terapia sistémica.

En pacientes con masas de tejido blando de progresión rápida o que desarrollan metástasis óseas viscerales o líticas en presencia de niveles bajos de APE sérico, se debe considerar la diferenciación neuroendócrina. Los pacientes con un puntaje de Gleason inicial de 9 o 10 están especialmente en riesgo. Por lo tanto, se debe considerar una biopsia de lesiones accesibles para identificar a los pacientes con diferenciación neuroendócrina que se manejan con quimioterapia citotóxica posterior, como cisplatino/etopósido o carboplatino/etopósido.^{46,47} Para la mayoría de los pacientes sin características de diferenciación neuroendócrina, la terapia sistémica sigue los mismos lineamientos que para metástasis óseas blásticas o de otro tipo, como se explicó anteriormente. Se debe hacer una evaluación clínica de los pacientes asegurar un nivel de castración

de testosterona.

La terapia sistémica de rescate para pacientes con cáncer prostático avanzado incluye bisfosfonatos (que se recomiendan para prevenir osteoporosis en pacientes con metástasis osteoblásticas sometidos a ablación androgénica [ver abajo]) y cualquiera de los siguientes: (1) quimioterapia sistémica (se prefiere un esquema que incluya docetaxel con prednisona o exemestane); (2) RT sistémica usando samario o estroncio; o (3) terapia de apoyo. La quimioterapia sistémica debe reservarse para los pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas (ver [PROS-F](#)). En este grupo de pacientes, se ha demostrado que los esquemas que incluyen docetaxel tienen ventaja de sobrevida en dos estudios fase II (Southwest Oncology Group [SWOG] 9916 y TAX 327).^{48,49} Por lo tanto, los esquemas que incluyen docetaxel son ahora el estándar de tratamiento para este grupo de pacientes; sin embargo, todavía no se determina el valor de agregar estramustina al docetaxel. La FDA aprobó el docetaxel inyectado combinado con prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas (independiente de andrógenos).

Muchos esquemas de quimioterapia sistémica ofrecen una ventaja paliativa significativa en cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas incluyendo estramustina/paclitaxel, docetaxel/estramustina, mitoxantrona/prednisona, y otros más; en este momento, no es posible recomendar un tratamiento como mejor que otro. Se ha demostrado que la mitoxantrona con prednisona tiene beneficios paliativos en pacientes con metástasis óseas dolorosas de cáncer de próstata refractario a hormonas. Sin embargo, su eficacia como terapia de segunda línea después de docetaxel no se ha definido. La opción tradicional de glucocorticoides y radiación externa para metástasis óseas sintomáticas sigue

disponible para pacientes con dolor focal o posibles fracturas patológicas. El uso de RT sistémica ya sea con estroncio-89 o samario-153 puede beneficiar ocasionalmente a pacientes con compromiso esquelético doloroso por metástasis ampliamente diseminadas que no están respondiendo a quimioterapia paliativa o analgesia sistémica y que no son candidatos para RT externa localizada. El riesgo de supresión de médula ósea se debe considerar este tratamiento⁵⁰, ya que puede afectar la posibilidad de recibir quimioterapia sistémica adicional,

Bifosfonatos y Cáncer de Próstata

Los bifosfonatos son análogos de pirofosfato que inhiben la resorción ósea. Aunque el mecanismo contra la resorción no se comprende completamente, los bifosfonatos se fijan al hueso e inhiben la actividad/proliferación osteoclástica. De esta forma, los bifosfonatos pueden interrumpir el ciclo de remodelación ósea anormal que ocurre en tumores metastásicos. Aunque el cáncer prostático se asocia más frecuentemente con lesiones osteoblásticas radiográficamente, la osteólisis es un componente crítico en el ciclo de metabolismo óseo anormal que resulta cuando el cáncer prostático afecta al esqueleto.^{51,52} Así, la inhibición de la resorción ósea por medio de la inhibición de osteoclastos es un componente crítico para el tratamiento de metástasis osteoblásticas.

El ácido zoledrónico (Zometa, Novartis división Oncología) es un bifosfonato intravenoso muy potente aprobado para el tratamiento de pacientes con metástasis óseas documentadas de tumores sólidos administrado junto con terapia antineoplásica convencional. El ácido zoledrónico fue comparado con placebo en pacientes de cáncer de próstata con historia de metástasis óseas con elevación del nivel de APE sérico a pesar de hormonoterapia en un estudio aleatorio, doble ciego de 15 meses.⁵³ El objetivo clínico primario de este estudio fue la

proporción de pacientes con al menos un evento relacionado con esqueleto, como fractura patológica, compresión de médula espinal, cirugía o radioterapia a hueso, o un cambio en terapia antineoplásica para tratar el dolor óseo. El ácido zoledrónico demostró una reducción de 25% en la proporción de pacientes con evento relacionado con esqueleto ($P = .021$). El tiempo para el primer evento relacionado con esqueleto fue de al menos 100 días más en pacientes que recibían ácido zoledrónico en comparación con pacientes que recibían placebo ($P = .01$). Este mejor resultado con ácido zoledrónico es ciertamente clínicamente significativo y representa una nueva estrategia terapéutica en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas.

El cáncer de próstata avanzado puede afectar negativamente la fisiología ósea normal no solamente por causa directa del tumor (metástasis óseas) sino también porque la ablación androgénica está asociada a efectos de osteoporosis. Los efectos relacionados con cáncer o su tratamiento debilitan el hueso y hacen que el paciente sea susceptible a fracturas. El riesgo de fracturas aumenta en pacientes con cáncer de próstata tratados con ablación androgénica ya sea por castración quirúrgica o por la administración de agonista de hormona liberadora de gonadotropina (es decir, LHRH). En un estudio reciente de beneficiarios de Medicare con cáncer de próstata no metastásico, el uso de agonista de LHRH resultó en un riesgo relativo de 1.25 de presentar fractura clínica comparado con los pacientes que no recibieron tratamiento con LHRH.⁵⁴ El riesgo aumentaba si los pacientes recibían tratamiento durante 1 año o más. Cada vez es más importante prevenir los efectos adversos en esqueleto de la ablación androgénica a largo plazo, ya que dicho tratamiento muchas veces se inicia en hombres con esperanza de vida relativamente larga.

Los bifosfonatos también han resultado útiles en el manejo de osteoporosis. Su utilidad con administración por vía oral está limitada por baja biodisponibilidad, baja potencia, y toxicidad gastrointestinal; sin embargo, el tratamiento intravenoso ha vencido estas limitaciones. En un estudio con mujeres postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea, las infusiones de ácido zoledrónico con intervalos de hasta 1 año produjeron efectos en recambio óseo y densidad ósea iguales a aquéllos que se logran con dosificación oral diaria.⁵⁵ También se ha examinado el ácido zoledrónico en hombres con ablación androgénica para cáncer de próstata no metastásico. En un estudio clínico doble ciego controlado con placebo, se dividieron aleatoriamente pacientes con cáncer prostático M0 (sin metástasis a distancia) que empezaban con ablación androgénica para recibir ácido zoledrónico (4 mg) o placebo intravenoso cada 3 meses durante 1 año.⁵⁶ La densidad ósea promedio en columna y cadera aumentó en el grupo de ácido zoledrónico pero disminuyó en el grupo de placebo. Estos resultados sugieren que la administración intermitente de ácido zoledrónico previene la pérdida ósea relacionada con el tratamiento y aumenta la densidad mineral ósea en pacientes sometidos a ablación androgénica por cáncer prostático.

La mayoría de los pacientes que mueren por cáncer metastásico de próstata tienen evidencia de compromiso óseo. Muchos de ellos presentarán dolor y/o complicaciones esqueléticas que disminuyen su calidad de vida. Al inhibir la actividad osteoclástica, los bifosfonatos pueden interrumpir estos efectos nocivos en el hueso normal, retrasando o previniendo la morbilidad en pacientes. La osteoporosis y el aumento resultante en la incidencia de fracturas ocurren en hombres tratados con ablación androgénica, aún en ausencia de metástasis óseas. Estudios clínicos han demostrado que los bifosfonatos previenen la pérdida ósea y aumentan la densidad de

minerales óseos en hombres tratados con ablación androgénica. Juntos, estos hallazgos sugieren que la intervención temprana con bifosfonatos puede mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata tratados con ablación androgénica.

Principios de Manejo Expectante

El manejo expectante implica el monitoreo activo de la evolución de la enfermedad con la expectativa de intervenir si el cáncer progresa o los síntomas se vuelven inminentes (ver [PROS-B](#)). El manejo expectante está indicado para pacientes con tumores de bajo riesgo o con esperanza de vida corta. Los pacientes deben estar dispuestos a aceptar el riesgo de progresión local (lo cual puede disminuir la esperanza de curación) o de metástasis antes de que se inicie el tratamiento activo. Las contraindicaciones incluyen (1) cáncer de alto riesgo o muy alto riesgo en pacientes con esperanza de vida larga, o (2) evidencia de progresión o metástasis con manejo expectante.

Las ventajas del manejo expectante incluyen (1) evitar los efectos secundarios de la terapia definitiva; (2) mantener la calidad de vida y actividades normales; (3) los tumores pequeños e indolentes no reciben tratamiento innecesario; y (4) disminución de costos iniciales. Las desventajas del manejo expectante son (1) el cáncer puede progresar o formar metástasis antes del tratamiento (2) el tratamiento de un tumor más grande y agresivo puede ser más intenso y con efectos secundarios mayores; (3) la ansiedad mayor de vivir con un cáncer sin tratamiento; (4) necesidad de exámenes médicos frecuentes y biopsias periódicas; (5) la historia natural incierta de un cáncer de próstata no tratado a largo plazo; y (6) no se ha determinado el momento y valor de estudios periódicos de imagen.

A los pacientes con cáncer clínicamente localizado (T1-3, NX o N0, MX o M0) que sean candidatos para terapia definitiva pero que eligen manejo expectante se les debe dar un seguimiento constante con tacto rectal y nivel de APE sérico cada 6 meses. Se debe repetir la biopsia con aguja sistemáticamente antes de 6 meses después del diagnóstico si la biopsia inicial fue menor a 10, o si la evaluación de la extensión local del cáncer es discordante (por ejemplo, tumor palpable contralateral al sitio de la biopsia positiva). Si se obtuvieron 10 o más biopsias iniciales, se debe repetir la biopsia antes de 18 meses después del diagnóstico y posteriormente de manera periódica. Si la historia clínica/exploración física o marcadores séricos sugieren una progresión, está indicado repetir la biopsia para confirmar el grado y la extensión del cáncer.

Los pacientes con cáncer avanzado pueden ser candidatos a observación si los riesgos y complicaciones del tratamiento se consideran mayores a los beneficios en términos de una vida prolongada o de calidad de vida.²⁴

Principios de Tratamiento Quirúrgico

La prostatectomía radical es un tratamiento apropiado en cualquier paciente cuyo tumor clínicamente esté confinado a la próstata, que tenga una esperanza de vida de 10 años o más, y no tenga ninguna condición comórbida seria que contraindique cirugía electiva (ver [PROS-D](#)). La prostatectomía radical y la linfadenectomía pueden ser apropiadas en pacientes bien seleccionados con cáncer T3 o N+ dentro del contexto de un plan de tratamiento multimodal. Se puede excluir una linfadenectomía pélvica en pacientes con un cálculo de probabilidad baja de metástasis ganglionares según nomogramas, aceptando que algunos pacientes con metástasis ganglionares no serán detectados. Puede llevarse a cabo una linfadenectomía usando

técnica abierta o laparoscópica. La plantilla estándar debe incluir la extirpación de todo tejido que contenga ganglios en el área limitada anteriormente por la vena externa iliaca, lateralmente por la pared lateral pélvica, medialmente por la pared vesical, distalmente por el ligamento de Cooper, y superiormente por la arteria hipogástrica. Puede considerarse una disección de plantilla ampliada en pacientes con alta probabilidad de metástasis ganglionares a menos que se anticipe RT externa. La disección de ganglios anterior y lateral a los vasos iliacos externos está asociada con un mayor riesgo de linfedema y no es aconsejable. Se prefiere un abordaje extraperitoneal si se espera tratar con RT externa.

Se ha logrado un control de cáncer a largo plazo en la mayoría de los pacientes con abordajes tanto retropúbicos como perineales. La prostatectomía radical laparoscópica está en desarrollo en algunos centros; en manos muy expertas, los resultados pueden ser comparables con abordajes por cirugía abierta. La pérdida de sangre puede ser importante con prostatectomía radical pero se puede reducir a través de un control cuidadoso del complejo de venas dorsales y de los vasos periprostáticos. La recuperación de la continencia urinaria después de cirugía puede mejorar conservando la longitud de la uretra más allá del ápice de la próstata y evitando dañar el mecanismo distal de esfínter. Contrariamente, la conservación del cuello vesical puede aumentar el riesgo de márgenes positivos sin mejorar la continencia. La estenosis de la anastomosis que aumenta el riesgo de incontinencia a largo plazo es menos frecuentes con las técnicas quirúrgicas modernas. La recuperación de la función eréctil está directamente relacionada con el grado de conservación de los nervios cavernosos. En pacientes que se someten a una amplia resección de los paquetes neurovasculares se está investigando substituir los nervios

seccionados con injertos de nervios, con resultados prometedores. La estimulación farmacológica temprana de erecciones pueden mejorar la recuperación tardía de la función sexual. La prostatectomía radical de rescate puede considerarse como opción para pacientes cuidadosamente seleccionados con recidiva local después de RT externa, braquiterapia, o crioterapia en ausencia de metástasis; sin embargo, la morbilidad (por ejemplo incontinencia, pérdida de erección, estenosis de anastomosis) es alta.

Principios de Radioterapia

La RT para cáncer de próstata muestra varias ventajas específicas sobre el tratamiento quirúrgico.⁵⁷ La RT evita complicaciones (como hemorragias y efectos relacionados con la transfusión) así como riesgos asociados a la anestesia (como infarto al miocardio y embolia pulmonar). Los tratamientos basados en TAC están ampliamente disponibles en la práctica comunitaria y son posibles para pacientes de un amplio rango de edades. Esta terapia incluye un riesgo muy bajo de incontinencia urinaria y estenosis al igual que un buen pronóstico para la conservación de la función eréctil a corto plazo cuando se utiliza la TAC. En combinación con terapia hormonal, la radiación ofrece una oportunidad de curación de cáncer avanzado, ya que los tratamientos pueden erradicar extensiones de tumor más allá de los márgenes de la próstata. Sin embargo, al agregar terapia hormonal aumenta el riesgo de disfunción eréctil.

Las desventajas de la RT externa incluyen un curso de tratamiento de 8 a 9 semanas. Hasta un 50% de los pacientes tienen algunos síntomas vesicales o intestinales temporales durante el tratamiento. Existe un riesgo bajo pero definitivo de síntomas rectales prolongados debidos a proctitis por radiación, y el riesgo de disfunción eréctil aumenta con el tiempo. Además, si hay recidivas, la

cirugía de rescate se asocia con un riesgo más alto de complicaciones que la terapia quirúrgica primaria. Las contraindicaciones para RT incluyen radiación anterior a la pelvis, enfermedad inflamatoria activa del recto, sonda de Foley a permanencia, y obesidad mórbida. Las contraindicaciones relativas incluyen muy baja capacidad vesical, diarrea crónica moderada o severa, obstrucción urinaria que requiera sonda suprapúbica, y colitis ulcerativa inactiva.

Las técnicas de RT tridimensional conformacional o radiación de intensidad modulada deben preferirse a las técnicas convencionales (ver [PROS-C](#)). Estas técnicas utilizan programas de computadora para integrar imágenes de TAC a la anatomía interna de los pacientes en la posición de tratamiento, lo que permite que el volumen que recibe la alta dosis de radiación se “ajuste” de forma más exacta a la forma del tumor. En pacientes con cáncer de próstata, la 3D-CRT ha reducido la toxicidad en tejidos normales, tanto la de tipo aguda como tardía y permite que se administren dosis acumulativas más altas con un menor riesgo de efectos tardíos.^{58,59} La dosis estándar de 70-75 Gy en 35 a 41 fracciones a la próstata (con o sin vesículas seminales) sigue siendo apropiada para pacientes con tumores de bajo riesgo. Sin embargo, los pacientes de riesgo intermedio y alto deben recibir dosis entre 75 y 80 Gy. Los pacientes con tumores de alto riesgo son candidatos para radiación de ganglios linfáticos pélvicos agregando terapia de ablación androgénica neoadyuvante con o sin terapia adyuvante. Si los márgenes blanco son reducidos para una dosis por encima de 75 Gy, está indicada una mayor atención a la localización diaria de la próstata (por ejemplo, ultrasonido, fiduciales implantadas, o balón endorrectal).

La braquiterapia consiste en colocar fuentes radiactivas en el tejido prostático en sí. La mayoría de los centros usan implantes

permanentes, en los que las fuentes se implantan a la próstata y gradualmente van perdiendo su radiactividad. Por el bajo rango de radiación que emiten estas fuentes de baja energía, se pueden administrar niveles adecuados de dosis dentro de la próstata, mientras que se evita una radiación excesiva en vejiga y recto. No es posible administrar dosis muy altas con braquiterapia, ya que la radiación se administra a una velocidad de dosis mucho más baja que con RT externa, lo que resulta en una efectividad biológica reducida. Las técnicas actuales de braquiterapia intentan mejorar la colocación de semillas radiactivas y la distribución de dosis de radiación. La braquiterapia de próstata como monoterapia se ha convertido en una opción popular de tratamiento para cáncer de próstata temprano confinado a la glándula (cT1cT2a, puntaje de Gleason 2-6, APE < 10 ng/mL). La ventaja de la braquiterapia es que el tratamiento se completa en un día sin perder mucho tiempo de actividades normales. En los pacientes adecuados, las tasas de control tumoral generalmente son comparables a las de cirugía para tumores de bajo riesgo con seguimiento a mediano plazo. Además, el riesgo de incontinencia es mínimo en pacientes sin resección transuretral prostática (RTUP) anterior, y se conserva la función eréctil a corto plazo. Las desventajas de la braquiterapia incluyen la necesidad de anestesia general y el riesgo de retención urinaria aguda. El tratamiento debe estar limitado a pacientes bien seleccionados con glándulas prostáticas de volumen bajo (< 60 gm) confinadas a la próstata. Frecuentemente, pueden persistir los síntomas de irritación urinaria hasta un año después de la implantación. El riesgo de incontinencia es grande después de la RTUP por retención aguda, y muchos pacientes desarrollan disfunción eréctil progresiva a través de los años; por lo tanto, la tasa de potencia sexual a largo plazo es más baja con RTUP que con RT externa.

La braquiterapia permanente como monoterapia está clínicamente indicada para pacientes con tumores de bajo riesgo. Para pacientes con tumores de riesgo intermedio, se puede combinar la braquiterapia con RT externa (40-50 Gy) con o sin ablación androgénica adyuvante, pero aumenta el riesgo de complicaciones. Los pacientes con tumores de alto riesgo se consideran malos candidatos para braquiterapia permanente; sin embargo, si se añade RT externa y ablación androgénica, la braquiterapia puede ser efectiva en pacientes bien seleccionados. Los pacientes con próstatas grandes (> 60 g), síntomas de obstrucción urinaria (IPSS > 15), o RTUP anterior no son candidatos ideales para braquiterapia por el mayor riesgo de morbilidad urinaria. Se puede utilizar ablación androgénica neoadyuvante para reducir la próstata a un tamaño aceptable. Se debe hacer dosimetría después de la colocación de los implantes para documentar la calidad de los mismos. Las dosis recomendadas prescritas para monoterapia son 145 Gy para Yodo¹²⁵ y 125 Gy para Paladio¹⁰³. Después de RT externa de 40 a 50 Gy, las dosis de refuerzo correspondientes son de 110 y 100 Gy respectivamente.

Principios de Terapia Hormonal (Ablación Androgénica)

La terapia principal para el tratamiento de carcinoma de próstata metastásico es la ablación androgénica.^{6,33} La terapia de ablación androgénica temprana retrasará la aparición de síntomas y metástasis, pero no está claro si la ablación androgénica temprana prolonga la supervivencia. El tratamiento debe comenzar inmediatamente en presencia de síntomas relacionados con el tumor o metástasis evidentes (categoría

1). Las complicaciones de la ablación androgénica a largo plazo no se han documentado adecuadamente.

Elevación de APE

Los pacientes con elevación de nivel de APE y sin evidencia tumoral sintomática o clínica presentan un dilema terapéutico. Algunos de estos pacientes a la larga morirán de cáncer. Su pronóstico se aproxima mejor a partir de (1) el nivel absoluto de APE; (2) la tasa de cambio en el nivel de APE con el tiempo ("tiempo de duplicación" de APE); y (3) la etapa inicial, grado, y nivel de APE en la terapia definitiva. Por lo tanto, el momento para recurrir a ablación androgénica en pacientes cuya única evidencia de cáncer es la elevación de APE depende de la velocidad del APE, la ansiedad del paciente y del médico, y los efectos secundarios a corto y largo plazo de la terapia hormonal. Aunque la ablación androgénica temprana y sostenida es aceptable, otra alternativa es la observación cuidadosa hasta la progresión tumoral, cuando pueden considerarse las opciones terapéuticas apropiadas. La ablación androgénica temprana puede ser mejor que el tratamiento tardío, aunque la definición de temprano y tardío (es decir, qué nivel de APE) sigue siendo controvertida. Aunque el beneficio de la ablación androgénica no está claro, se debe individualizar el tratamiento hasta que se terminen los estudios definitivos. Debe alentarse a los pacientes con velocidad de duplicación de APE corta (velocidad rápida de APE) y esperanza de vida larga a que consideren más pronto la ablación androgénica, a menos que consideren que los efectos secundarios son inaceptables.

Cuando se inicia la ablación androgénica, este objetivo se puede lograr con un agonista de LHRH (castración médica), o con orquiectomía bilateral (castración quirúrgica), que son igualmente efectivas. El bloqueo androgénico combinado (castración médica o quirúrgica combinada con un antiandrógeno) tiene un beneficio limitado comparado con castración sola. La terapia antiandrogénica debe preceder al agonista de LHRH y continuar con la combinación durante 1 mes en pacientes con metástasis evidentes que están en riesgo de desarrollar síntomas asociados con la activación de testosterona con el análogo LHRH inicial solo. Los pacientes que no muestren una supresión adecuada de testosterona sérica (< 50 ng/mL) con castración médica o quirúrgica se pueden considerar para manipulación hormonal adicional (con estrógenos, antiandrógenos, o esteroides), aunque el beneficio clínico no está claro.

Varios esquemas de tratamiento alternativos al bloqueo androgénico continuo han sido sometidos a estudios limitados. La ablación androgénica intermitente es un abordaje ampliamente utilizado para reducir los efectos secundarios, pero aún no se prueba su eficacia a largo plazo. La monoterapia antiandrogénica parece ser menos efectiva que la castración médica o quirúrgica, con la posible excepción de pacientes sin metástasis evidentes (M0); la monoterapia antiandrogénica puede estar asociada con una mayor probabilidad de muerte en pacientes con manejo expectante con tumor localizado.³⁸ En dichos pacientes, estudios más pequeños sugieren que la bicalutamida en dosis alta puede ser equivalente a la castración. Los efectos secundarios son distintos pero en general considerados menos tolerables. No hay evidencia clínica para apoyar el uso de bloqueo androgénico triple (finasteride, agonista de LHRH, y antiandrógeno).

Terapia Hormonal Secundaria

La ablación androgénica secuencial adicional depende del tipo de tratamiento de rescate inicial. En pacientes que respondieron a la orquiectomía o al agonista de LHRH solo, se puede considerar la adición de un antiandrógeno. El receptor androgénico permanece activo en pacientes con “cáncer de próstata refractario a hormonas;” por lo tanto, debe continuarse la supresión de testosterona. Para pacientes cuyo tratamiento consistió en agonista de LHRH más un antiandrógeno, debe discontinuarse el antiandrógeno.⁶⁰ Estrategias hormonales adicionales, incluyendo la administración de ketoconazol o estrógenos, puede tener beneficios clínicos después de que falle la ablación androgénica inicial; sin embargo, ninguna ha demostrado que prolongue la sobrevida en estudios clínicos aleatorios.

Resumen

La intención de estas Guías de Cáncer de Próstata del NCCN es dar un marco de referencia sobre el cual basar las decisiones de tratamiento. El cáncer de próstata es una enfermedad compleja con muchos aspectos controvertidos en su manejo y con escasez de información confiable para apoyar recomendaciones de tratamiento. El paciente y el médico deben considerar muchas variables (incluyendo esperanza de vida, resultados clínicos de acuerdo al pronóstico y las preferencias del paciente) al ajustar el tratamiento de cáncer de próstata al paciente en particular.

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
2. Brenner H, Arndt V. Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis. *J Clin Oncol* 2005;23:441-447. Epub 2004 Nov 30.
3. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004;22:2141-2149.
4. Bahnson RR, Hanks GE, Huben RP, et al. NCCN Practice Guidelines for Prostate Cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:111-119.
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
6. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-980.
7. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, et al. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA* 1993;269:2650-2658.
8. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-248.
9. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997;79:235-246.
10. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848.
11. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:168-172.
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
13. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-771.
14. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3352-3359.
15. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58:393-399.
16. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499-1507.
17. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, et al. A validation of two preoperative nomograms predicting recurrence following radical pros-

tatectomy in a cohort of European men. *Urol Oncol* 2002;7:141-146.

18. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4568-4571.

19. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, et al. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4567-4573.

20. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-135.

21. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1376-1383.

22. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-2719.

23. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, et al. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004;171:1520-1524.

24. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-1984.

25. Carter HB, Walsh PC, Landis P, et al. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002;167:1231-1234.

26. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with se-

lective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167:1664-1669.

27. Stephenson AJ, Aprikian AG, Souhami L, et al. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology* 2002;59:652-656.

28. Adolfsson J, Tribukait B. Evaluation of tumor progression by repeated fine needle biopsies in prostate adenocarcinoma: modal deoxyribonucleic acid value and cytological differentiation. *J Urol* 1990;144:1408-1410.

29. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;71:29-33.

30. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246.

31. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995;274:626-631.

32. Johansson J, Holmberg L, Johansson S, et al. Fifteen-year survival in prostate cancer. *JAMA* 1997;277:467-471.

33. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.

34. Pilepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the radiation therapy oncology group. *Urology* 1995;45:616-623.

35. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol* 2002;167:117-122.
36. Ohori M, Goad J, Wheeler J, et al. Can radical prostatectomy alter the progressing of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994;152:1843-1849.
37. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17:1155.
38. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004;172:1871-1876.
39. Johansson JE. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. *J Urol* 1994;152:1753-1756.
40. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
41. Cher ML, Bianco FJ Jr., Lam JS, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160:1387-1391.
42. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325-1332.
43. Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, et al. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;153:104-110.
44. Shekarriz B, Upadhyay J, Pontes JE. Salvage radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:545-553.
45. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-1033.
46. van der Gaast A, Verwij J, Planting AS, et al. The value of immunohistochemistry in patients with poorly differentiated adenocarcinomas and undifferentiated carcinomas of unknown primary. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:181-185.
47. Sella A, Konichezky M, Flex D, et al. Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:250-254.
48. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
49. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
50. Ben-Josef E, Porter AT. Radioisotopes in the treatment of bone metastases. *Ann Med* 1997;29:31-35.
51. Clarke NW, McClure J, George NJ. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol* 1991;68:74-80.
52. Lipton A, Demers L, Daniloff Y, et al. Increased urinary excretion of

pyridinium cross-links in cancer patients. Clin Chem 1993;39:614-618.

53. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid with patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-1468.

54. Smith MR, Lee WC, Krupski T, et al. Association between androgen deprivation therapy and fracture risk: A population-based cohort study in men with non-metastatic prostate cancer (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4507.

55. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002;346:653-661.

56. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol 2003;169:2008-2012.

57. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. J Natl Cancer Inst 2004;96:1358-1367.

58. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, et al. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:51-59.

59. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:391-402.

60. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. J Urol 1993;149:607-609.

Enfermedad de Hodgkin

Versión 2.2005

Miembros del Panel de Enfermedad de Hodgkin del NCCN

**** Richard T. Hoppe, MD/Chair**
Stanford Hospital and Clinics

Ranjana Hira Advani, MD
Stanford Hospital and Clinics

Philip J. Bierman, MD
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Clara D. Bloomfield, MD
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

Francis Buadi, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee Cancer
Institute

Benjamin Djulgegovic, MD, PhD
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute at the University of South Florida

Andres Forero, MD
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Leo I. Gordon, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Francisco J Hernandez-Ilizaliturri, MD
Roswell Park Cancer Institute

Mark S. Kaminski, MD
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Gena Love
Patient Consultant

David G. Maloney, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Peter M. Mauch, MD
Dana-Farber/Partner's CancerCare

Joseph O. Moore, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Russell Schilder, MD
Fox Chase Cancer Center

Lawrence Weiss, MD
City of Hope Cancer Center

Jane N. Winter, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Joachim Yahalom, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Andrew D. Zelenetz, MD, PhD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

***Miembro del Comité de Redacción**

Contenido

[Miembros del Panel de Enfermedad de Hodgkin del NCCN](#)

[Diagnóstico y Estudios \(HODG-1\)](#)

Tratamiento Primario

- Enfermedad de Hodgkin Clásica:

[CS IA-IIA \(HODG-2\)](#)

[CS IB-IIB \(HODG-2\)](#)

[CS III-IV \(HODG-2\)](#)

- Enfermedad de Hodgkin de predominio linfocítico nodular:

[CS IA-IIA \(HODG-3\)](#)

[CS IB-IIB \(HODG-3\)](#)

[CS IIIA-IVA \(HODG-3\)](#)

[CS IIIB-IVB \(HODG-3\)](#)

[Seguimiento después de Completar el Tratamiento \(HODG-7\)](#)

[Recidiva \(HODG-8\)](#)

[Factores Desfavorables \(enfermedad localizada y avanzada\) \(HODG-A\)](#)

[Principios de Quimioterapia \(HODG-B\)](#)

[Principios de Radioterapia \(HODG-C\)](#)

[Criterios de Respuesta para Linfoma \(HODG-D\)](#)

[Para ayuda en la utilización de estos documentos, dé un click aquí](#)

[Manuscrito](#)

[Referencias](#)

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Para encontrar estudios clínicos por internet en instituciones miembros del NCCN, [dé click aquí:](#)
nccn.org/clinical_trials/physician.html

Categorías de Consenso del NCCN:

Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Ver [Categorías de Consenso del NCCN](#)

[Índice de Guías](#)

Estas guías son el producto del consenso de los autores respecto a sus opiniones sobre abordajes actualmente aceptados de tratamiento. Cualquier médico que busque aplicar o consultar estas guías debe utilizar criterio clínico independiente de acuerdo con el contexto de las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o tratamiento de cualquier paciente. El National Comprehensive Cancer Network no representa a nadie ni ofrece ninguna garantía de ningún tipo respecto al uso o aplicación de su contenido y no asume ninguna responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías son propiedad del National Comprehensive Cancer Network. Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN. ©2005.

Versión 2.2005, 05/31/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. **Derechos reservados.** Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.

DIAGNÓSTICO^a

- Biopsia excisional (recomendada)
- Puede ser adecuada biopsia con aguja si es diagnóstica
- AAF por sí sola es insuficiente
- Inmunohistoquímica recomendada pero no necesaria para enfermedad de Hodgkin clásica.
- En enfermedad de Hodgkin de predominio linfocítico nodular, recomendar CD20, CD57, CD15, CD30, CD3, CD21
- En la típica enfermedad de Hodgkin clásica recomendar CD15, CD30, CD3, CD20, CD45

ESTUDIOS

- HC y EF incluyendo:
 - síntomas B
 - intolerancia a etanol
 - Prurito
 - Fatiga
 - Estado funcional
 - Examen de ganglios
 - Anillo de Waldeyer
 - Bazo, Hígado
- BHC, diferencial, plaquetas
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- DHL, PFH, albúmina
- BUN, creatinina
- Rx Tórax
- TAC de tórax/abdomen/pelvis
- PET (categoría 2B para uso de rutina en comparación con uso en casos seleccionados) especialmente si la TAC es equívoca
- Biopsia adecuada de médula ósea
 - Etapa IB-IIB y etapa III-IV
- Asesoramiento:
 - Fertilidad, dejar de fumar, psicosocial

Útil en casos seleccionados:

- Ooforopexia, si es premenopáusica y se considera RT pélvica
- Tomografía de cuello
- Vacuna pneumocócica, H-influenza, meningocócica, si se considera RT esplénica
- Prueba de embarazo: mujeres en edad reproductiva
- VIH, si existen factores de riesgo, presentaciones raras de la enfermedad
- Criopreservación de semen, si se considera quimioterapia o RT pélvica
- Evaluación de fracción de eyeción
- Pruebas de función pulmonar (PFP)

ETAPA CLÍNICA

Enfermedad de Hodgkin clásica^b

[Ver Tratamiento Primario \(HODG-2\)](#)

Enfermedad de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (EHPLN)^c

[Ver Tratamiento Primario \(HODG-3\)](#)

^aRecomendaciones de tratamiento para enfermedad de Hodgkin después de la adolescencia.

^bLa enfermedad de Hodgkin Clásica (EH) incluye esclerosis nodular(ENEH), celularidad mixta (EHCM), con depleción de linfocitos (EHD) y rica en linfocitos (EHRL).

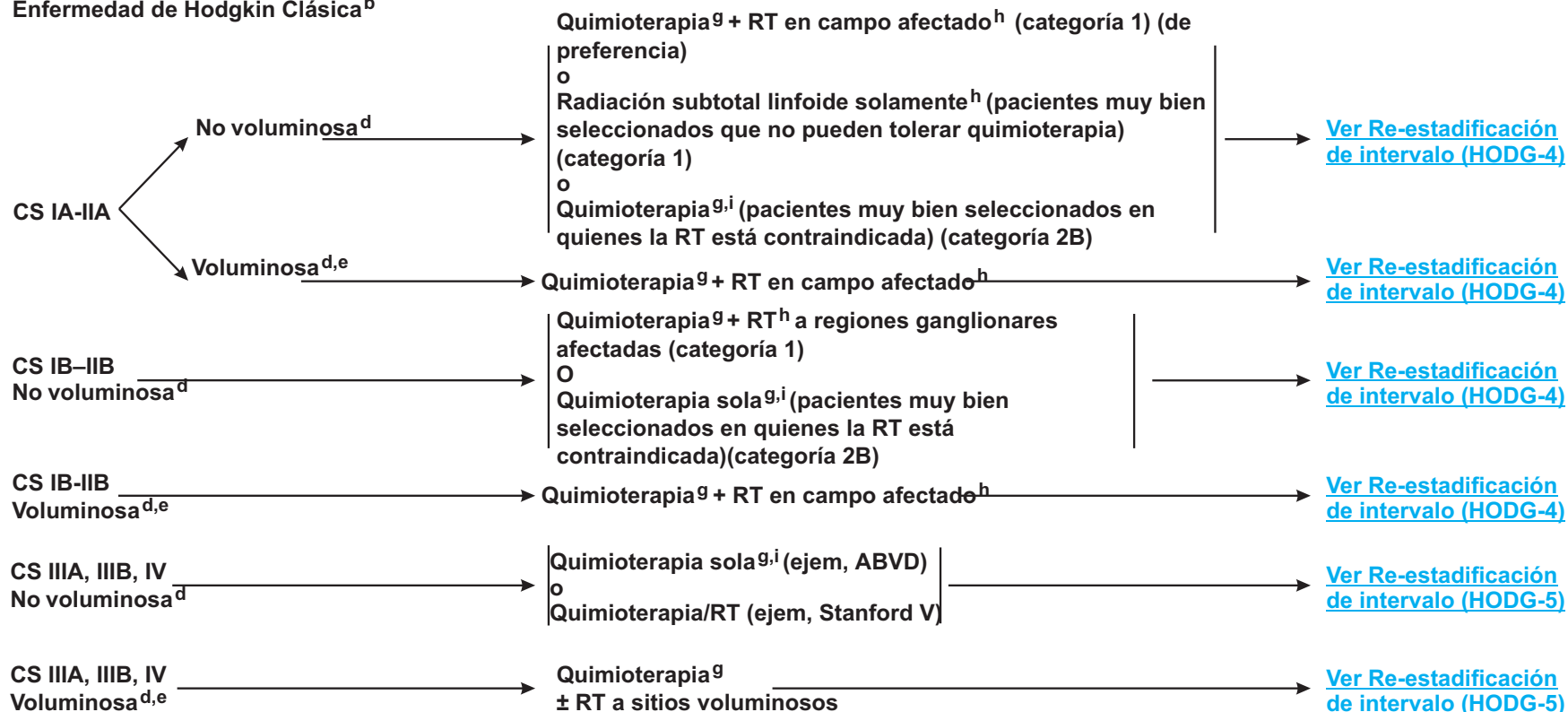
^cLa forma de predominio linfocítica nodular tiene una historia natural y respuesta diferente al tratamiento que la enfermedad de Hodgkin clásica, especialmente en etapas I-II. Por esa razón, se presentan guías por separado para EHPLN.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA : Enfermedad de Hodgkin Clásica^b

TRATAMIENTO PRIMARIO^f



^bLa enfermedad clásica de Hodgkin (EH) incluye esclerosis nodular (EHEN), celularidad mixta (EHCM), depletada de linfocitos (EHDL) y rica en linfocitos (EHRL).

^d[Ver Factores Desfavorables \(presentaciones localizadas\) \(HODG-A\).](#)

^eEnfermedad mediastinal voluminosa ([ver Factores Desfavorables, HODG-A](#)) o masa > 10 cm.

^fPuede ser necesario individualizar el tratamiento en pacientes ancianos y pacientes con enfermedad concomitante.

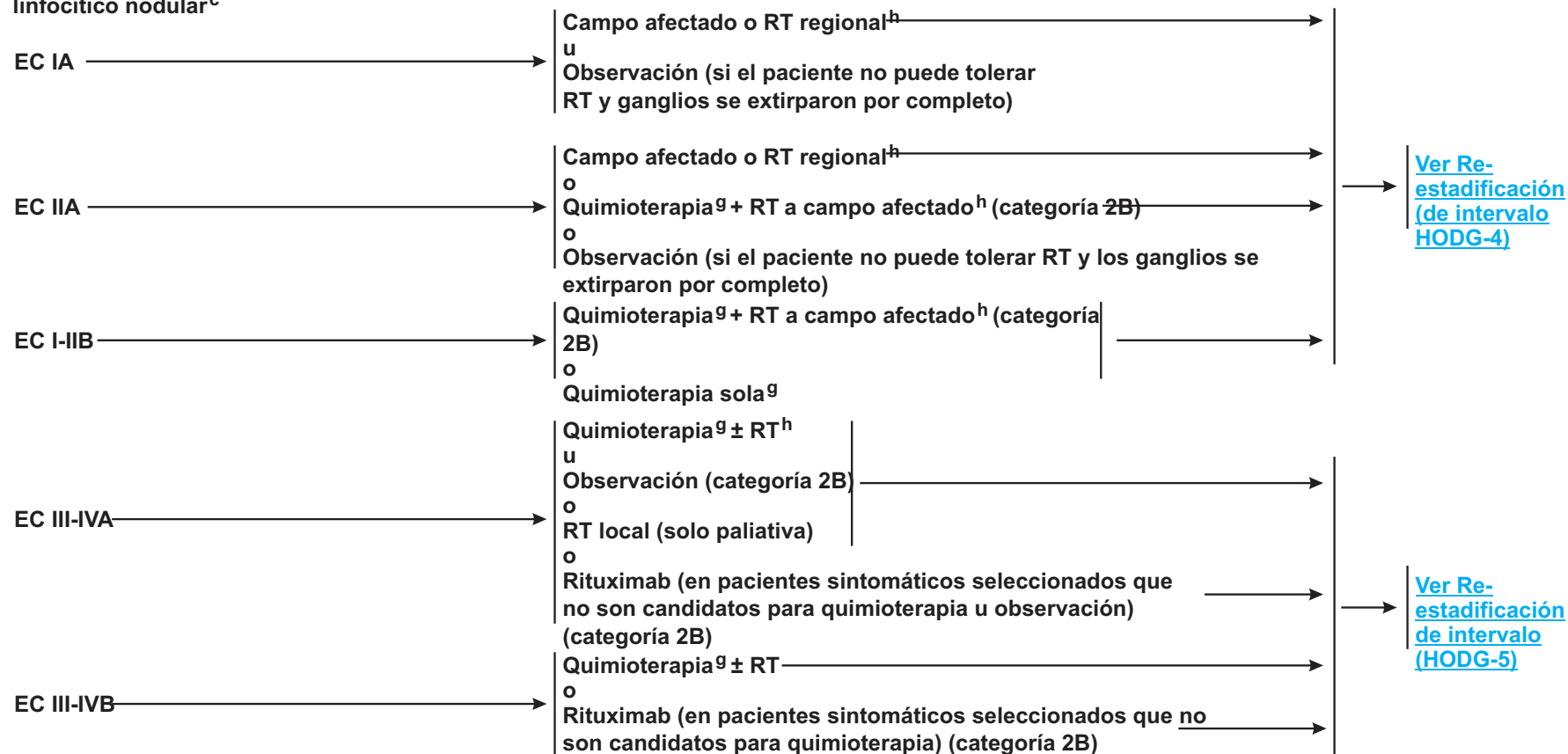
^g[Ver Principios de Quimioterapia \(HODG-B\).](#)

^h[Ver Principios de Radioterapia \(HODG-C\).](#)

ⁱNo se debe abreviar el esquema de quimioterapia.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos. .

PRESENTACIÓN CLÍNICA:En enfermedad de Hodgkin de predominio
linfocítico nodular^c**TRATAMIENTO PRIMARIO^j**

^cLa forma de predominio linfocítica nodular tiene una historia natural y respuesta diferente al tratamiento que la enfermedad de Hodgkin clásica, especialmente en etapas I-II. Por esa razón, se presentan guías por separado para EHPLN.

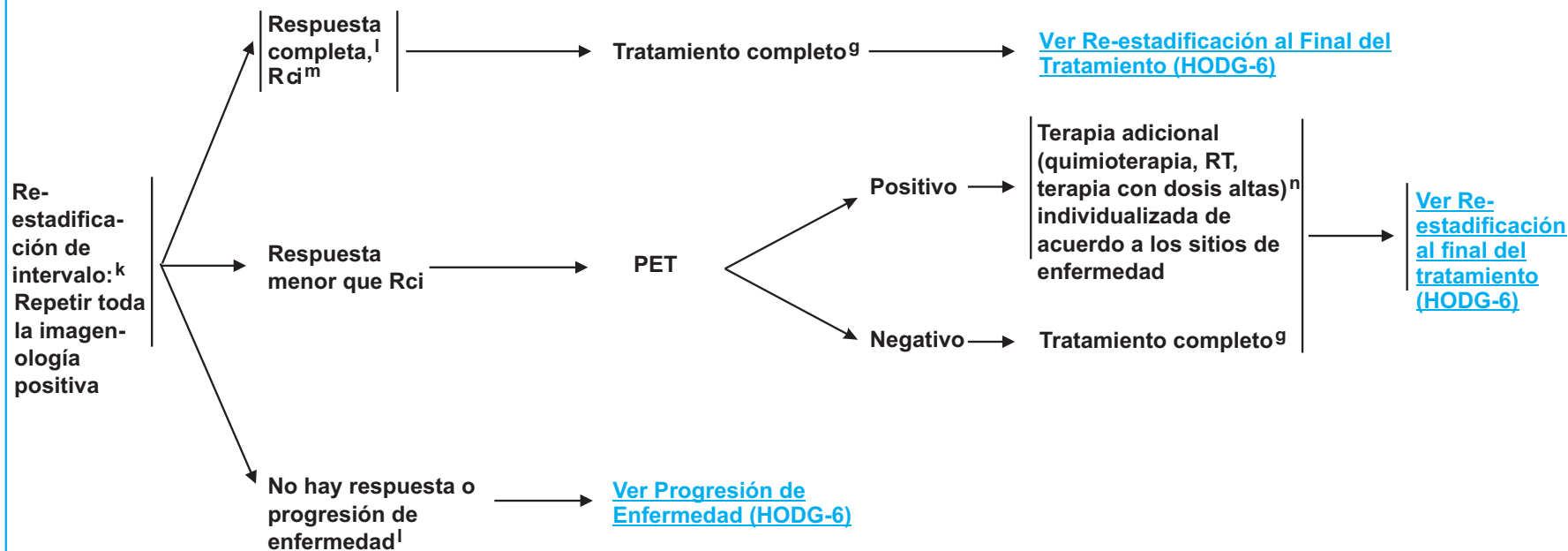
^g[Ver Principios de Quimioterapia \(HODG-B\).](#)

^h[Ver Principios de Radioterapia \(HODG-C\).](#)

^jSólo existen datos limitados para la terapia combinada o quimioterapia sola en etapa temprana de EHPL.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

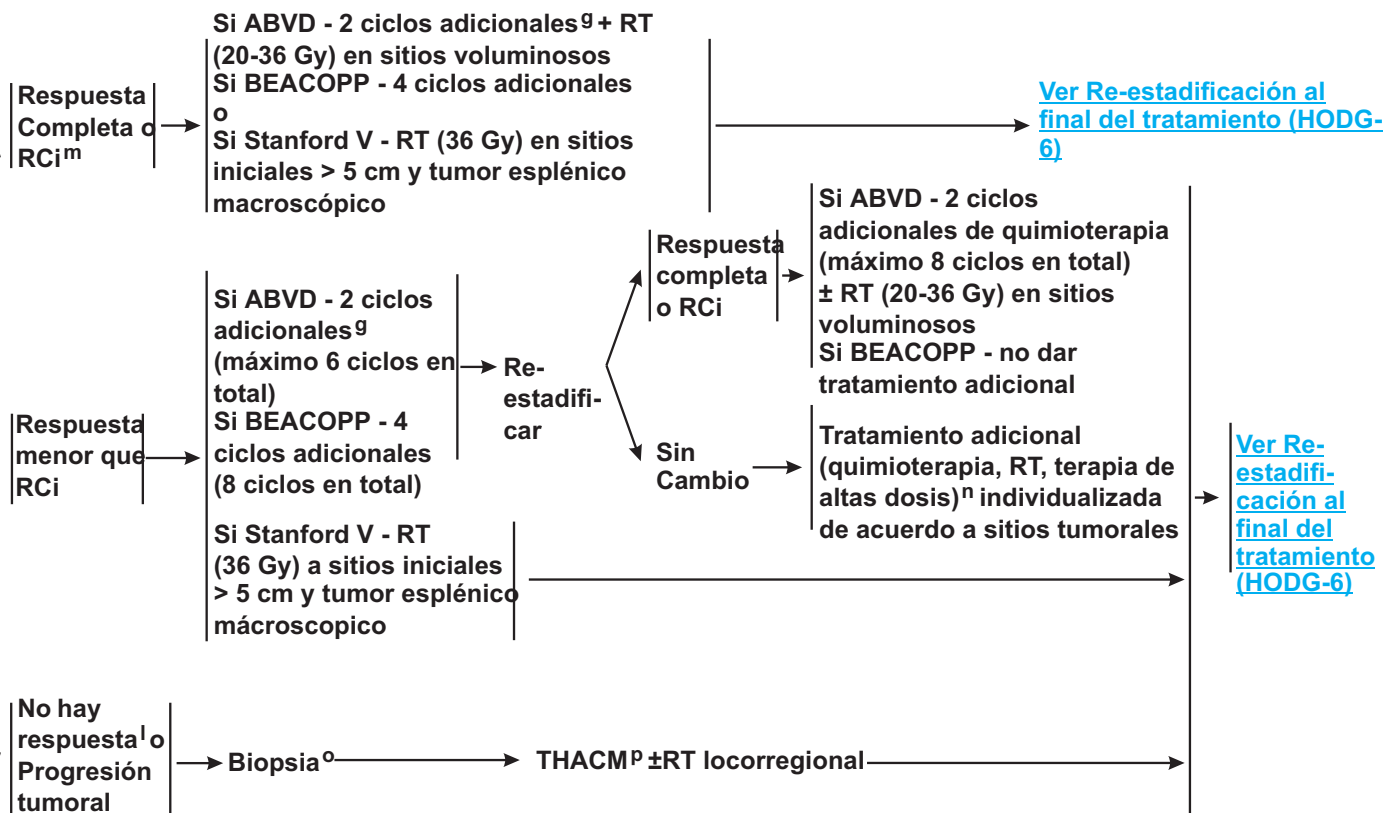
**RE-ESTADIFICACIÓN DE
INTERVALO
EC IA, IB, IIA, IIB
Todas las histologías**^g[Ver Principios de Quimioterapia \(HODG-B\).](#)^kSi se planea quimioterapia durante 6 ciclos, entonces se hace re-estadificación de intervalo después de 4 ciclos. Si se planea quimioterapia para ≤ 4 ciclos, se re-estadifica al final de la quimioterapia. Si se planea RT sola, ver [Re-estadificación al Final del Tratamiento \(HODG-6\)](#). Si se planea la modalidad de terapia combinada, se reestadifica al completar la quimioterapia.^l[Ver Criterios de Respuesta para Linfoma \(HODG-D\).](#)^mSi la RCi se asocia con un estudio de imagen nuclear, entonces tratar como “Respuesta menor que Rci”.ⁿBiopsia especialmente si se planea tratar con terapia de altas dosis.**Nota:** Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario**Estudios Clínicos:** El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

RE-ESTADIFICACIÓN DE
INTERVALO EC

IIIA, IIIB, IV

Todas las histologías

Re-estadificación de intervalo (después de 4 ciclos de ABVD o BEACOPP o al completar quimioterapia Stanford V): Repetir todos los estudios de imagen positivos + biopsia de médula ósea si inicialmente positiva

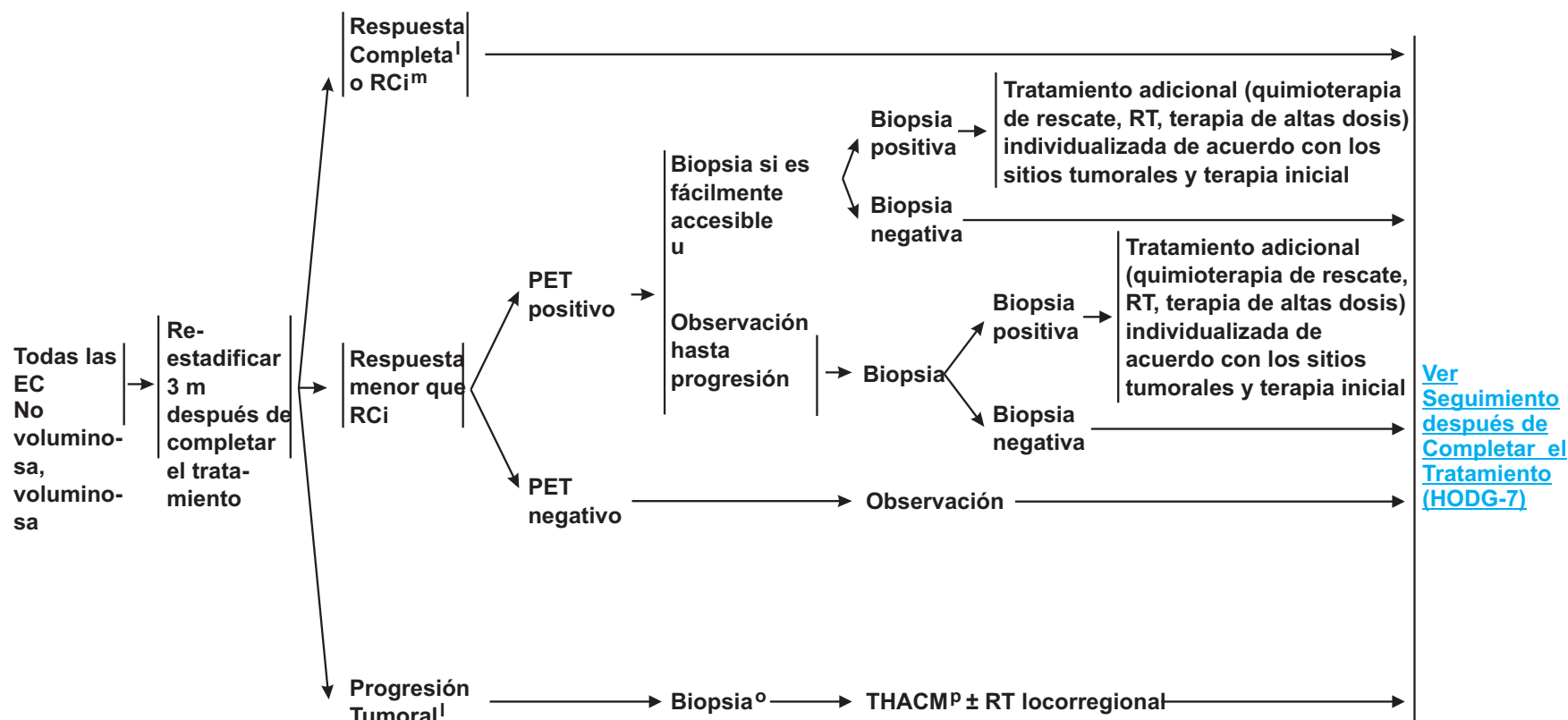
^gVer Principios de Quimioterapia (HODG-B).^lVer Criterios de Respuesta para Linfomas (HODG-D).^mSi la RCi se asocia con un estudio nuclear de imagen positivo, entonces se trata como "Respuesta menor que RCi".ⁿBiopsia especialmente si se planea tratar con terapia de altas dosis.^oConsiderando que es muy rara la verdadera progresión tumoral con terapia sistémica para enfermedad de Hodgkin, es muy importante hacer biopsia para confirmar la presencia de enfermedad de Hodgkin y descartar otros diagnósticos como linfoma no Hodgkin (o compuesto).^pLa quimioterapia con dosis convencionales puede anteceder terapia de altas dosis. No es imprescindible la respuesta para proceder a THACM. El momento de la RT puede variar. THACM = transplante hematopoyético autólogo de células madre.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

RE-ESTADIFICACIÓN AL FINAL DEL TRATAMIENTO

TRATAMIENTO ADICIONAL



^lVer Criterios de Respuesta para Linfoma (HODG-D).

^mSi la RCi se asocia con un estudio nuclear de imagen positivo, entonces se trata como "Respuesta menor que RCi".

^oConsiderando que es muy rara la verdadera progresión tumoral con terapia sistémica para enfermedad de Hodgkin, es muy importante hacer biopsia para confirmar la presencia de enfermedad de Hodgkin y descartar otros diagnósticos como linfoma no Hodgkin (o compuesto)

^pLa quimioterapia con dosis convencionales puede anteceder terapia de altas dosis. No es imprescindible la respuesta para proceder a THACM. El momento de la RT puede variar. THACM = transplante hematopoyético autólogo de células madre

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

SEGUIMIENTO DESPUÉS DE COMPLETAR EL TRATAMIENTO^q

(categoría 2B)

Se recomienda seguimiento con un oncólogo especialmente durante el primer intervalo de 5 años. Después puede ser suficiente el seguimiento con un médico de tratamiento primario informado.

- Historia Clínica y Exploración Física de intervalo:
Cada 2-4 m durante 1-2 años y después cada 3-6 m durante los siguientes 3-5 a y después c/año
 - Revacunación pneumocócica y meningocócica cada 5-7 años, especialmente si se trató al paciente con RT esplénica
 - Considerar vacuna anual de influenza, especialmente en pacientes de alto riesgo (por ejem. tratados con RT de Tórax, bleomicina)
- Estudios de laboratorio:
 - BHC, plaquetas, VSG, perfil químico cada 2-4 m durante 1-2 a, después cada 3-6 m durante los siguientes 3-5 años y después cada año
 - TSH por lo menos c/año si se trató con RT a cuello
- Imagenología de tórax:
Rx de tórax o TAC cada 3-6 m durante los primeros 2-3 años, después c/año de ahí en adelante dependiendo de la situación clínica^r
- TAC de abdomen/pelvis:
Cada 3-12 m los primeros 2-3 años, después c/año hasta 5 años
- Mastografía anual:
Iniciar 8 años post tratamiento o a los 40 años, lo que suceda primero, si se trató con RT arriba del diafragma
- Asesoramiento:
Reproducción, hábitos de salud, psicosocial, cardiovascular, autoexamen de mama, riesgo de cáncer de piel, plástica al final del tratamiento.

[Ver Recidiva \(HODG-8\)](#)

^q La frecuencia y tipos de exámenes pueden variar dependiendo de la situación clínica; edad y etapa en el momento del diagnóstico, costumbres sociales, modalidad de tratamiento, etc.

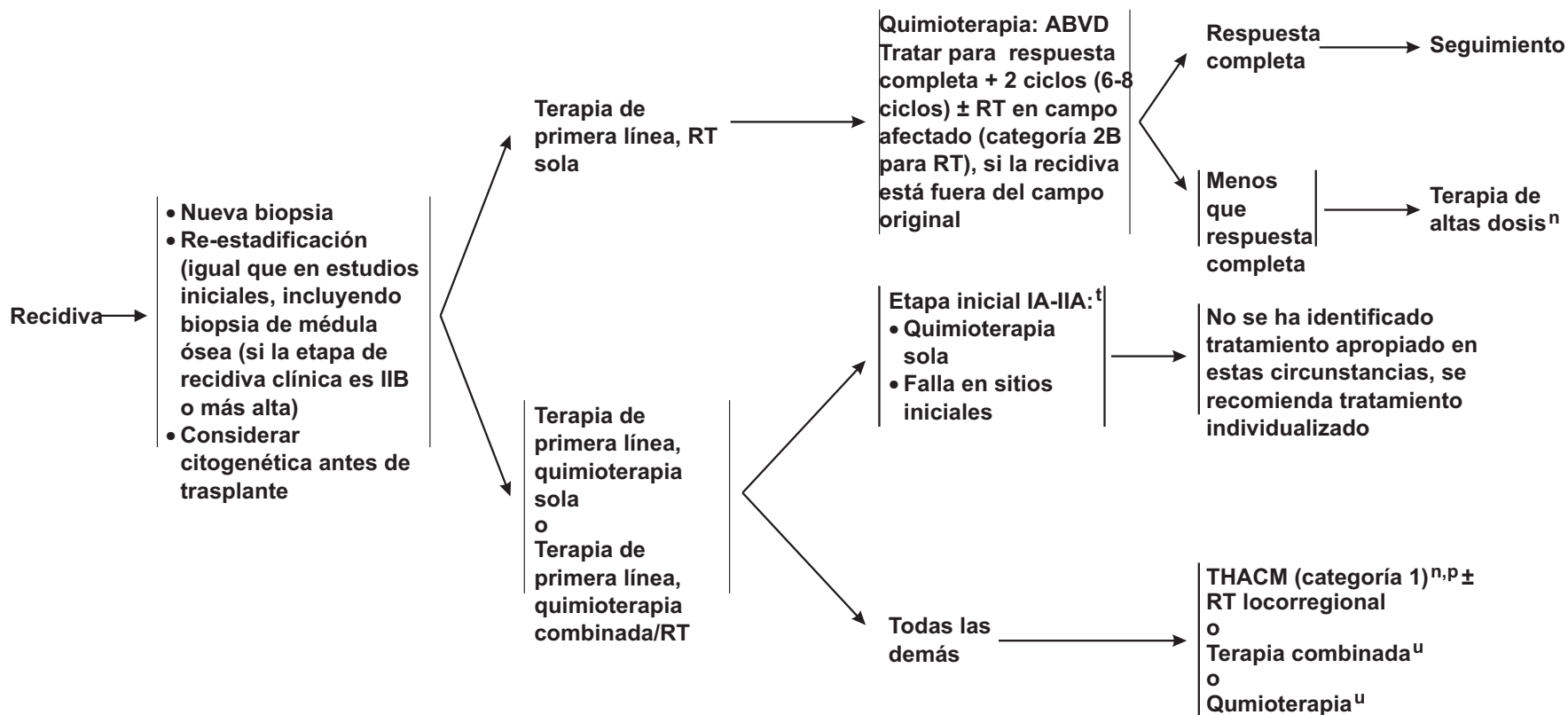
^r Las imágenes de tórax son opcionales después de 5 años si el paciente se trató con un agente no alquilante, sin RT al tórax y si no hay otros factores de riesgo.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

ESTUDIOS DE RECIDIVA EN ENFERMEDAD DE HODGKIN CLASICA^s

TERAPIA DE RESCATE



ⁿBiopsia especialmente si se planea tratar con terapia de altas dosis.

^pLa quimioterapia con dosis convencionales puede anteceder terapia de altas dosis. No es imprescindible la respuesta para proceder a THACM. El momento de la RT puede variar. THACM = transplante hematopoyético autólogo de células madre.

^sLos pacientes con EHPLN pueden ser manejados de acuerdo con el mismo algoritmo; sin embargo, algunos pacientes con EHPLN tienen una evolución crónica indolente que puede no requerir un retratamiento agresivo. Estos pacientes asintomáticos pueden ser observados.

[†]Esta no es una situación común y no existen datos para apoyar un resultado clínico superior con ninguna modalidad.

^uPara pacientes seleccionados con intervalo largo sin enfermedad y otros factores favorables; la selección de quimioterapia debe ser individualizada..

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

**FACTORES
DESFAVORABLES**

- Tumor voluminoso:
 - Masa mediastinal:
$$\frac{\text{Ancho de masa máxima}}{\text{Diámetro intratorácico máximo}} > \frac{1}{3}$$
 - Cualquier otra masa > 10 cm
- Velocidad de sedimentación globular ≥ 50 , si no hay síntomas
- > 3 sitios
- síntomas B

**FACTORES DESFAVORABLES
(enfermedad avanzada)^{1,2}**

- Albúmina < 4 g/dL
- Hemoglobina < 10.5 g/dL
- Sexo Masculino
- Edad ≥ 45 años
- Enfermedad Etapa IV
- Leucocitosis (cuenta leucocitaria por lo menos de 15,000/mm³)
- Linfocitopenia (cuenta linfocitaria menor a 8% de cuenta leucocitaria y/o cuenta linfocitaria de menos de 600/mm³)

¹Derivado de Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 339:1506-1514, 1998.

²Considerar uso de BEACOPP si el paciente tiene 4 o más factores de riesgo.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Contenido](#)
[Enfermedad de](#)
[Hodgkin](#)

PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA¹

Las variantes más comunes de quimioterapia usada en las instituciones miembros del NCCN incluyen ABVD y Stanford V. Algunas instituciones usarán BEACOPP como un esquema alterno en casos seleccionados para pacientes de alto riesgo.

- Etapa I-II tumor no voluminoso
 - El esquema ABVD se administra generalmente durante 4 ciclos. La re-estadificación completa se hace después de 2 ciclos si se planean 4 y después de 4 ciclos si se planean 6. Después se aplica RT de consolidación. Si no se aplica radiación, pero el paciente ha logrado RC (o RCi), se deberán administrar dos ciclos adicionales de quimioterapia.
 - El esquema de quimioterapia Stanford V para Etapa I-II con tumor no voluminoso se administra por 8 semanas (2 ciclos). La re-estadificación completa se hace al completar la quimioterapia. La aplicación óptima de RT de consolidación es dentro de un lapso de tres semanas (30 Gy a todos los campos afectados).
- Etapa I-II tumor voluminoso ([Ver HODG-A](#))
 - El esquema ABVD se administra generalmente durante 4-6 ciclos. La re-estadificación completa se hace al completar la quimioterapia. Después se aplica la RT de consolidación.
 - El esquema de quimioterapia Stanford V se administra durante 12 semanas (3 ciclos). La re-estadificación completa se hace al completar la quimioterapia. La aplicación óptima de RT de consolidación es dentro de un lapso de tres semanas (36 Gy a sitios iniciales > 5 cm).
- Etapa III-IV
 - El esquema de ABVD se administra generalmente durante 6-8 ciclos. La re-estadificación completa se hace después de 4-6 ciclos de quimioterapia después de lo cual se administran dos ciclos adicionales de quimioterapia a pacientes que han logrado una RC (o RCi). Los pacientes con tumor voluminoso pueden recibir RT de consolidación.
 - El esquema de quimioterapia Stanford V se administra durante 12 semanas (3 ciclos). La re-estadificación completa se hace al completar la quimioterapia. La aplicación óptima de RT de consolidación es dentro de un lapso de tres semanas (36 Gy a sitios iniciales > 5 cm y al bazo si hay nódulos focales presentes inicialmente).
- Ejemplos de quimioterapia de rescate antes de trasplante incluyen ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), DHAP (dexametasona, cisplatino, citarabina en altas dosis), ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina en altas dosis).

¹ Los principios de quimioterapia pueden ser distintos en EHPLN que en EH Clásica

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Contenido](#)
[Enfermedad de](#)
[Hodgkin](#)

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

DOSIS DE RT SOLAMENTE (circunstancia poco común):

- Regiones afectadas: 30-44 Gy¹
- Regiones no afectadas: 30-36 Gy

DOSIS DE RADIOTERAPIA COMBINADA:

- Etapa I-IV; tumor voluminoso: 20-36 Gy
- Etapa I-IV, tumor no voluminoso: 20-30 Gy

CAMPOS DE RADIACIÓN

- Cuando sea posible, las regiones cervicales altas (en todos los pacientes) y la axilar (mujeres) deberán excluirse de los campos de radiación.

Minimanto: ganglios bilaterales cervicales/supraclaviculares y axilares

Manto: minimanto y ganglios mediastinales e hiliares bilaterales

Linfoide subtotal: manto y campos paraaórtico/esplénico

Y invertida: pelvis bilateral, campos paraaórtico/esplénico

Campo afectado: solamente en región o regiones linfoides afectadas

Campo Regional: regiones linfoides afectadas y las inmediatamente adyacentes

¹La dosis de 30 Gy se usa principalmente para tumor de EHPLN extirpado.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

CRITERIOS DE RESPUESTA EN LINFOMA

Categoría de Respuesta	Exploración Física	Ganglios linfáticos	Conglomerados ganglionares	Médula Ósea
RC	Normal	Normal	Normal	Normal
RCi	Normal	Normal	Normal	Indeterminada
	Normal	Normal	> 75% reducción	Normal o indeterminada
RP	Normal	Normal	Normal	Positiva
	Normal	≥ 50% reducción	≥ 50% reducción	Irrelevante
	Reducción en hígado/ bazo	≥ 50% reducción	≥ 50% reducción	Irrelevante
Recidiva/ Progresión	Hígado/bazo que crece, sitios nuevos	Nuevos o aumentados	Nuevos o aumentados	Reaparición

Fuente: Tabla 2 de Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma. J of Clin Oncol 17(4); 1999: 1244. Reimpresión con permiso de la American Society of Clinical Oncology.

[Contenido](#)
[Enfermedad de](#)
[Hodgkin](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Manuscrito

Categorías de Consenso del NCCN

Categoría 1: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de alto nivel, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2A: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2B: Hay un consenso no uniforme del NCCN (pero sin desacuerdos graves), basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 3: Hay desacuerdos importantes dentro de la NCCN acerca de que la recomendación es apropiada.

Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Panorama General

Las estadísticas nacionales reflejan mejores tasas de supervivencia a 5 años en pacientes con enfermedad de Hodgkin. Lo que se ha ganado en supervivencia no se ha podido lograr con ningún otro tipo de cáncer en las últimas cuatro décadas. Solamente en los Estados Unidos se calcula que habrán 7,350 nuevos casos y 1,410 muertes en 2005.¹ Siempre y cuando se elija la terapia adecuada y se administre correctamente, el paciente recién diagnosticado tiene una gran probabilidad de curarse. De hecho, las tasas de curación para enfermedad de Hodgkin han aumentado a tal punto que las consideraciones que predominan sobre el tratamiento con frecuencia tienen que ver más con la toxicidad a largo plazo, especialmente en pacientes con enfermedad en etapa temprana o intermedia ([Tabla 1](#)).

En enfermedad avanzada, los estudios clínicos siguen haciendo hincapié en las mejores tasas de curación, pero una consideración importante siguen siendo los posibles efectos a largo plazo debidos al tratamiento.

Las Guías para enfermedad de Hodgkin (EH) del NCCN se concentran exclusivamente en pacientes desde pasada la adolescencia hasta la séptima década de la vida que no tengan enfermedad intercurrente seria. Estas guías no hacen referencia a la enfermedad de Hodgkin en pacientes pediátricos o ancianos o en pacientes con situaciones inusuales, tal como pacientes VIH positivos o pacientes embarazadas. Para dicho tipo de pacientes, puede ser necesario un tratamiento individualizado, al igual que para pacientes ancianos y pacientes con enfermedad concomitante.

Estas guías empiezan con el diagnóstico y estudios para la enfermedad de Hodgkin. La clasificación de la OMS divide la enfermedad de Hodgkin en dos tipos principales: enfermedad de Hodgkin clásica (EH) y la de predominio linfocítico nodular (EHPLN).² La enfermedad de Hodgkin clásica incluye esclerosis nodular (EHEN), celularidad mixta (EHCM), con depleción de linfocitos (EHDL) y rica en linfocitos (EHRL).

La discusión de los problemas del manejo clínico empieza con la enfermedad de Hodgkin clásica (etapas I-IV, no voluminosa y voluminosa). Posteriormente, las guías tratan la enfermedad con predominio linfocítico nodular (etapas I-IV). Después, se considera la re-estadificación interim y al final del tratamiento, la estrategia de seguimiento y el manejo de recidivas de la enfermedad.

En general, estas guías subrayan el uso de terapia combinada (quimioterapia abreviada y radiación limitada) en enfermedad no voluminosa y de etapa temprana; terapia combinada para pacientes de pronóstico intermedio (enfermedad etapa II con tumor mediastinal voluminoso); y tratamiento sistémico con o sin radiación al campo local

en pacientes con enfermedad etapa III-IV. Siguiendo la filosofía del NCCN, siempre se fomenta la participación en estudios clínicos.

Dosis de Radioterapia

Los radio-oncólogos que participaron en el desarrollo de las guías para enfermedad de Hodgkin tienen opiniones un tanto divergentes, que se reflejan en un amplio rango de dosis para situaciones clínicas específicas y terapia combinada ([HODG-C](#)). Para radioterapia (RT) sola, que no se usa comúnmente, el rango recomendado de dosis es de 30 a 44 Gy aplicada a las regiones afectadas y 30 a 36 Gy a sitios no afectados. La dosis de 30 Gy se usa principalmente para EHPLN.

En la modalidad de terapia combinada, las dosis se determinan dependiendo si la enfermedad es voluminosa o no voluminosa. En pacientes en etapas IV con tumor voluminoso, se recomienda una dosis de radiación de 20 a 36 Gy aún cuando los pacientes hayan recibido un programa completo de quimioterapia. Esta recomendación refleja la limitada experiencia con el uso de dosis más bajas en estas circunstancias. Si no hay enfermedad voluminosa en pacientes en etapa I-IV se podría reducir la dosis de radiación a 20 a 30 Gy. Esta recomendación se basa en el rango de experiencia y práctica en todas las instituciones pertenecientes al NCCN.

Factores Desfavorables

Los factores pronósticos desfavorables en enfermedad de etapa temprana influyen en las guías de manejo ([HODG-A](#)). El índice de masa mediastinal identifica a pacientes que tienen un mal pronóstico cuando se tratan con terapia de una sola modalidad. La medida recomendada de volumen mediastinal es el índice de ancho máximo de la masa mediastinal en la radiografía en relación al diámetro intratorácico máximo. Un índice que pase de un tercio es desfavorable.³ Otra medida del volumen tumoral es cualquier masa mayor a 10 cm, lo cual ocurre solo en raras ocasiones fuera del mediastino.

Una tasa de sedimentación eritrocitaria (TSE) de 50 o más también se considera desfavorable. Este concepto se basa principalmente en datos de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC) y la definición de grupos de pronóstico desfavorables para sus estudios.⁴ Otro reporte de la EORTC identificó un grupo de mal pronóstico cuando tiene más de tres sitios tumorales.⁵ Los síntomas "B" también se consideran factores desfavorables en pacientes con enfermedad de Hodgkin localizada. El panel considera más de tres sitios como desfavorable. Sin embargo, las guías son flexibles respecto al impacto que tiene la influencia de la TSE o número de sitios afectados en el manejo.

Un esfuerzo internacional colaborativo evaluando más de 5,000 casos de enfermedad de Hodgkin avanzada identificó siete factores pronósticos adversos, cada uno de los cuales disminuye las tasas de sobrevida en un 7% a 8% anual.⁶ Estos factores son: 1) 45 años de edad o mayor, 2) sexo masculino, 3) enfermedad etapa IV, 4) nivel de albúmina menor a 4 g/dL, 5) nivel de hemoglobina por debajo de 10.5 g/dL, 6) cuenta leucocitaria por arriba de 15,000/mm³ y 7) linfopenia (cuenta linfocitaria por debajo de 600/mm³ o menos de 8% del número total de leucocitos). El número de factores desfavorables ayudan a determinar el manejo clínico y el pronóstico. Por ejemplo, si el paciente tiene más de cuatro factores desfavorables y enfermedad avanzada, el uso del esquema BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) deberá considerarse como una opción de tratamiento.

Diagnóstico y Estudios

La aspiración con aguja fina (AAF) por sí sola no es suficiente para el diagnóstico. Una biopsia con frecuencia es adecuada, pero el panel recomienda biopsia excisional ganglionar. Se recomienda inmunohistoquímica pero no es necesaria para la enfermedad de

Hodgkin clásica. Se recomienda la tinción inmunológica para CD15, CD30, CD3, CD20, and CD45 en enfermedad de Hodgkin clásica.² Para enfermedad de Hodgkin clásica, las guías recomiendan tinción para CD20, CD57, CD15, CD30, CD3, and CD21.

Los estudios deben incluir una historia clínica detallada y exploración física tal como síntomas “B”, intolerancia a EtOH, prurito, fatiga, estado funcional del paciente, examen de ganglios, anillo de Waldeyer's y examen de bazo e hígado. Las pruebas convencionales en el laboratorio incluyen una biometría hemática completa (BHC), diferencial, plaquetas, tasa de sedimentación eritrocitaria (TSE), nivel de deshidrogenasa láctica sérica (DHL), albúmina y pruebas de función hepática y renal. Los estudios de imagenología adecuados son radiografía de tórax y tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdominopélvica. Si la TAC resulta equívoca, la modalidad más importante en el manejo de linfoma es la tomografía por emisión de positrones (PET) y será útil en casos seleccionados (categoría B para uso de rutina). Los datos demuestran que la imagenología PET tiene una alta sensibilidad a comparación de TAC en la detección tanto de enfermedad ganglionar como compromiso en órganos.⁷ Deberá hacerse una biopsia en pacientes que tengan enfermedad etapa IB-IIB o más alta. Otros exámenes se reservarán para obtener tipos específicos de información acerca de pacientes seleccionados.

En casos seleccionados será útil una evaluación adicional. Se debe hacer prueba de embarazo en mujeres en edad reproductiva antes del tratamiento. En pacientes con factores de riesgo para VIH o presentaciones raras, es necesaria la prueba de VIH. Si se considera quimioterapia o RT pélvica en pacientes masculinos, se debe hacer criopreservación de semen para conservar la fertilidad. En pacientes femeninas premenopáusicas, si el plan de tratamiento incluye RT a la pelvis, se debe hacer ooforopexia. Además, se recomienda TAC de cuello en pacientes seleccionados. También son útiles las pruebas de función

pulmonar (PFP) y evaluación de fracción de expulsión en casos seleccionados.

Si se contempla el uso de RT esplénica, se recomienda vacuna pneumocócica, vacuna de Hemophilus influenza y vacuna meningocócica.

Manejo Clínico

Las guías empiezan con la consideración de la enfermedad de Hodgkin clásica. La enfermedad de Hodgkin de predominio linfocítico nodular tiene una historia natural distinta y una respuesta a tratamiento diferente a la de la enfermedad de Hodgkin clásica, especialmente etapas I-II. Por tal razón, EHPLN se trata por separado.

Enfermedad de Hodgkin Clásica

Etapas I-IIA ([HODG-2](#))

Las guías estratifican la enfermedad de Hodgkin clásica de acuerdo a la presencia de enfermedad voluminosa. En pacientes con enfermedad no voluminosa, el tratamiento de elección es terapia en su modalidad combinada. Un ejemplo es quimioterapia con cuatro ciclos de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) con radiación a campo afectado (20-30Gy) (categoría 1). Pacientes muy bien seleccionados que no puedan tolerar quimioterapia se pueden tratar con RT sola, que debe incluir tratamiento secuencial a los campos del manto y región paraaórtica y bazo. En pacientes muy bien seleccionados en quienes esté contraindicada la RT, también es una opción de tratamiento la quimioterapia sola (categoría 2B).

En pacientes que tienen enfermedad voluminosa, que casi siempre es mediastinal, el panel recomienda terapia combinada de rutina, empezando con quimioterapia y seguida por radioterapia limitada.^{8,9} Generalmente, la radiación al mediastino, incluyendo sitios contiguos

con compromiso voluminoso y áreas supraclaviculares bilaterales, es suficiente. La dosis acostumbrada es de 30 a 36 Gy. Puede quedar sin radiar enfermedad mínima (menos de 5 cm) si se ha administrado un programa completo de quimioterapia.

La quimioterapia que recomiendan los panelistas del NCCN para la etapa temprana es ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) durante 4 ciclos o esquema Stanford V (mecloretoxina, doxorubicina, etopósido, vincristina, vinblastina, bleomicina y prednisona) durante 8 semanas (2 ciclos).

La re-estadificación completa se hace después de 2 ciclos ABVD si el plan son 4 ciclos y después de 4 ciclos si el plan incluye 6 ciclos. Si no se aplica radioterapia, pero el paciente ha alcanzado remisión completa (RC) o RCi, se deberán administrar 2 ciclos adicionales de quimioterapia.

Si se está usando el esquema Stanford V, la re-estadificación completa se hace al completar la quimioterapia (2 ciclos) (30 Gy a todos los campos afectados).

Etapas I-II B

La etapa clínica IB en la enfermedad de Hodgkin es rara, pero ocasionalmente se presentan pacientes con enfermedad etapa IIB. El tratamiento recomendado para pacientes con enfermedad no voluminosa en etapa I-II B es quimioterapia combinada más RT a las regiones ganglionares afectadas (categoría 1). Algunos miembros del panel consideran que la quimioterapia sola es una opción de manejo apropiada para pacientes muy bien seleccionados en quienes la RT está contraindicada; sin embargo, existen diferencias de opinión entre los panelistas respecto a si esto es adecuado o no (categoría 2B).

Los pacientes que tienen enfermedad etapa IIB con compromiso

mediastinal voluminoso deberán tratarse con quimioterapia RT a los campos afectados. Siempre que sea posible, se deben excluir de los campos a radiar las regiones cervicales (en todos los pacientes) y axilares (en mujeres).

El esquema ABVD se administra generalmente durante 4-6 ciclos y la quimioterapia Stanford V se administra durante 12 semanas (3 ciclos). La re-estadificación completa se hace al completar la quimioterapia. El momento óptimo para radioterapia consolidativa es dentro de un lapso de tres semanas (36 Gy a sitios iniciales >5 cm).

La re-estadificación ínterim de pacientes etapa I-II ([HODG-4](#)) deberá llevarse a cabo después de 4 ciclos de quimioterapia o al final de la quimioterapia si el plan incluye menos de 4 ciclos de quimioterapia o terapia de modalidad combinada. Es necesario repetir todos los estudios de imagen anteriores. Si se confirma una respuesta completa o RCi (respuesta completa incierta), se recomienda completar la terapia.

Los pacientes con respuesta menos que RCi deberán hacerse un PET. Los resultados positivos indican la necesidad de quimioterapia adicional, RT o terapia individualizada de altas dosis de acuerdo con los sitios afectados. Sin embargo, se recomienda completar el plan de tratamiento si los resultados del PET son negativos. Si la enfermedad es progresiva o no hay respuesta a la terapia que se esté usando en ese momento, se recomienda firmemente una biopsia con aguja para confirmar el diagnóstico y posteriormente un transplante hematopoyético autólogo de células madre (THACM) con o sin RT locoregional ([HODG-6](#)).

Elección de Quimioterapia en Enfermedad Avanzada

La regla de oro del tratamiento con quimioterapia para enfermedad de Hodgkin es el esquema ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina). Un estudio aleatorio del Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB) demostraron que los esquemas que contienen ABVD (ABVD

por sí solo o alternando MOPP/ABVD) fueron superiores a MOPP solo.¹⁰ Existe algo de preocupación respecto al uso de ABVD en combinación con radiación de dosis completa al mediastino, debido a la posibilidad de que se sumen la toxicidad de doxorubicina y bleomicina con la radiación.

En base a la experiencia de las instituciones pertenecientes al NCCN, el esquema Stanford V también se considera una aceptable combinación de fármacos para enfermedad avanzada.¹¹⁻¹³ Consiste en un breve esquema (12 semanas) de quimioterapia que incluye mecloretamina, doxorubicina, etopósido, vincristina, vinblastina, bleomicina y prednisona. Aunque el esquema es de dosis intensiva, las dosis acumuladas de tales fármacos como mecloretamina, doxorubicina y bleomicina son significativamente menores que las que se tienen con MOPP, ABVD, alternando, o esquemas híbridos, reduciendo con ello los riesgos de infertilidad, neoplasias secundarias y toxicidad cardíaca y pulmonar. Una parte integral del programa de tratamiento es la incorporación de radioterapia (36 Gy) a sitios inicialmente voluminosos (> 5 cm) y bazo, si es que está afectado, después de completar la quimioterapia. Este tratamiento ha tenido mucho éxito y se ha introducido en el manejo de enfermedad avanzada (etapa III-IV y etapa II voluminosa, con dos o menos factores pronósticos desfavorables) en el estudio intergrupo E2496I.

Algunas instituciones pertenecientes al NCCN usan esquema BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) como una alternativa en casos seleccionados para pacientes de alto riesgo. Este esquema se desarrolló para mejorar los resultados del tratamiento mediante uso de fármacos al igual que intensificación de tiempo. Los resultados sugieren que el BEACOPP es una opción de tratamiento prometedora para enfermedad de Hodgkin avanzada.¹⁴

Etapa III-IV

Los pacientes que presentan enfermedad de etapa III-IV pueden tener cualquier subtipo histológico. El tratamiento primario es quimioterapia sola (por ejemplo, ABVD), según lo antes señalado, o quimioterapia con RT (por ejemplo, Stanford V). El concepto general es re-estadificar a los pacientes cuyos estudios son positivos desde un principio. Esta re-estadificación se deberá completar a ciertos intervalos definidos, siguiendo la filosofía de manejo de todavía dar quimioterapia hasta después del punto de re-estadificación, aunque el paciente tenga una respuesta completa.

Estas guías no incluyen una opción para terapia de altas dosis “inmediata” para estos pacientes. Dos estudios europeos recientes no lograron demostrar una ventaja con terapia de altas dosis en pacientes que se presentan con varias combinaciones de factores pronósticos desfavorables. Como factores desfavorables en este estudio se incluyeron síntomas sistémicos, ≥ 40 años de edad, compromiso mediastinal voluminoso, TSE elevada, nivel de DHL elevada, múltiples sitios extranodales y bajo hematocrito.¹⁵ La re-estadificación de estos pacientes se debe completar después de intervalos definidos. Utilizando ABVD o BEACOPP como ejemplo, se deben administrar cuatro ciclos de quimioterapia, seguidos de re-estadificación ([HODG-5](#)). Si se presenta una respuesta completa (o casi completa, RCi), se administrarían dos ciclos más de ABVD seguidos de RT (20-36 Gy) a sitios voluminosos en casos seleccionados. Si se usa BEACOPP, se recomiendan cuatro ciclos adicionales. Después de completar la quimioterapia, se haría una re-estadificación final para confirmar la estabilidad de cualquier anormalidad menor. Entonces se suspendería el tratamiento después de un total de seis ciclos de ABVD u 8 ciclos de BEACOPP. En pacientes que logren una respuesta menor que RCi, pueden considerarse 2 ciclos adicionales de ABVD (para un total máximo de 6 ciclos) o 4 ciclos adicionales de BEACOPP (para un total de 8 ciclos), si se

está usando BEACOPP.

Si de esa manera se logra respuesta completa o RCi, se completan dos ciclos adicionales de quimioterapia ABVD (para un total máximo de 8 ciclos). Podrá después aplicarse RT (20-36 Gy) a sitios voluminosos. Si se administró BEACOPP, ya no es necesario ningún tratamiento adicional. Tanto el estudio del Grupo de Oncología del Sudoeste (SWOG) de MOPP-BAP (bleomicina, doxorubicina, y procarbazona) con o sin radiación, como el estudio EORTC-GPMC de MOPP/ABV con o sin radiación, rutinariamente radiaron a pacientes que lograran menos que respuestas completas. Una significativa proporción de dichos pacientes después logró respuestas completas.¹⁶

En pacientes con respuestas menos que RCi después de re-estadificación ínterim y sin cambio después de re-estadificación secundaria, se recomienda tratamiento adicional individualizado de acuerdo a los sitios patológicos ([HODG-5](#)). El tratamiento puede incluir quimioterapia secundaria, RT o terapia de altas dosis. Debe hacerse biopsia si se va a tratar al paciente con terapia de altas dosis.

Si se está usando el esquema Stanford V, se debe re-estadificar al paciente después de completar la quimioterapia. Después se debe administrar radioterapia (36 Gy) a sitios iniciales (>5 cm) y a tumor esplénico macroscópico ([HODG-5](#)). Otro problema se relaciona al uso de radiación consolidativa de bajas dosis a todos los sitios tumorales después de completar la quimioterapia en pacientes con enfermedad de Hodgkin etapa III-IV. El estudio aleatorio de SWOG no demostró ninguna superioridad en tasas de supervivencia global en pacientes que recibieron radiación, pero el intervalo libre de enfermedad se prolongó, especialmente en pacientes tratados por enfermedad voluminosa en EHEN.¹⁷ El estudio EORTC 20884 de manera similar tampoco demostró ser superior en supervivencia o supervivencia libre de recidiva en pacientes

tratados con 25 Gy a radiación en campos afectados después de completar 8 ciclos de MOPP-ABV. Un aspecto sin definir, el papel de radiación consolidativa para enfermedad etapa III-IV con un componente “voluminoso”, se está analizando en un estudio aleatorio del Grupo Alemán de Estudio de Hodgkin.

En la presencia de enfermedad verdaderamente progresiva o sin respuesta, lo cual es muy raro, puede ser necesaria una biopsia con aguja (aunque sea para confirmar que el diagnóstico efectivamente es enfermedad de Hodgkin), seguido por esquemas de altas dosis con o sin RT locorregional y trasplante hematopoyético autólogo de células madre (THACM). Aunque el pronóstico en tales casos es malo y la eficacia de la terapia de altas dosis en esta situación no es tan bueno como cuando el paciente presenta “mínima enfermedad residual”, sigue siendo la mejor opción de tratamiento para estos pacientes.

Enfermedad de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular ([HODG-3](#))

La enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico nodular comprende alrededor de 4-5% de toda la EH.² Las opciones de tratamiento para EHPLN se basan en la etapa clínica y la presentación. En etapa clínica IA, se recomienda RT de campo afectado o RT regional. Los pacientes con enfermedad etapa IIA también se pueden tratar con RT de campo afectado o RT regional. Sin embargo, algunos expertos del NCCN consideran que también es apropiada la quimioterapia y radiación a campos afectados en estos casos (categoría 2B). En etapa IA y IIA, puede considerarse observación si el paciente no puede tolerar RT y se extirpa completamente el ganglio linfático.

En pacientes asintomáticos con EHPLN en etapa clínica III, IVA, observación (categoría 2B) o quimioterapia son opciones apropiadas

con o sin RT. También RT por sí sola es una opción de tratamiento adecuada para propósitos paliativos en este grupo de pacientes.

Rituximab es una opción en pacientes sintomáticos seleccionados que no son candidatos para quimioterapia (categoría 2B) cuando están en etapa clínica III-IV de EHPLN.

Re-estadificación al Final del Tratamiento

La re-estadificación al final de tratamiento se presenta después de un proceso de re-estadificación previo y deberá hacerse 3 meses después de completar el tratamiento. Las opciones de tratamiento son similares a las que se tienen en el momento de la re-estadificación inicial. Se recomienda seguimiento adicional después de completar el tratamiento en pacientes con respuesta completa o RCi.

Un paciente con enfermedad progresiva que se confirma con biopsia positiva probablemente pasará a THACM con o sin RT locorregional. Los pacientes con respuesta menor que RCi requieren estudio PET. En pacientes con respuesta menor que RCi y PET positivo, se recomienda biopsia si el ganglio linfático es fácilmente accesible. En caso de biopsia positiva, se recomienda terapia adicional (TAC de rescate, RT o terapia de altas dosis) individualizada de acuerdo con los sitios afectados y terapia inicial. Si no se tiene acceso fácil al ganglio linfático para hacer biopsia, se recomienda observación hasta progresión de enfermedad. Si el estudio PET es negativo, se puede observar al paciente ([HODG-6](#)).

Seguimiento ([HODG-7](#))

Las guías de seguimiento se basan en gran parte en la práctica clínica de los panelistas del NCCN y no están apoyadas por un alto nivel de evidencia. Las exploraciones físicas y estudios hematológicos (incluyendo BHC, plaquetas, TSE y perfil químico) ínterim se hacen menos frecuentes al ir aumentando el tiempo entre seguimientos, pero los exámenes y pruebas de laboratorio se continúan haciendo

anualmente después de 5 años. Las evaluaciones ínterim deben incluir la consideración de revacunación para pneumococo y meningococo cada 5-7 años, especialmente si el paciente ha sido tratado con RT esplénica. Los pacientes de alto riesgo (por ejemplo, aquellos tratados con bleomicina, RT al tórax) también se deben considerar para vacuna anual de influenza. Los paciente que han recibido radiación a cuello se deben hacer estudios de función tiroidea por lo menos una vez al año para descartar hipotiroidismo. El panel estuvo unánimemente de acuerdo que dado los riesgos a largo plazo de las terapias para enfermedad de Hodgkin, los pacientes deben ser seguidos por oncólogos que estén conscientes de éstos riesgos y complicaciones, especialmente durante el primer intervalo de 5 años. De ahí en adelante puede ser suficiente el seguimiento de parte de un médico de atención primaria bien informado, pero dicho médico debe estar alerta de los posibles riesgos del tratamiento.

Es importante repetir los estudios de imagenología de los sitios afectados inicialmente, al igual que estudios de vigilancia tanto del tórax como del abdomen. Se deben hacer radiografías de tórax y abdomen cada 3-6 meses durante los primeros 2-3 años, después anualmente dependiendo de las circunstancias clínicas. Las imágenes de tórax son opcionales después de 5 años si el paciente se trató con un agente no alquilante, no recibió RT y no tiene ningún otro factor de riesgo. La TAC abdominal/pélvica de control se hace cada 3-12 meses durante los primeros 2-3 años, después cada año hasta 5 años. La frecuencia y tipos de exámenes pueden variar dependiendo de las circunstancias clínicas: edad y etapa en el momento del diagnóstico, costumbres sociales, modalidad de tratamiento, etc.

El panel recomienda que las mujeres que hayan recibido radiación por arriba del diafragma se hagan mastografía anual de rutina empezando no más de 8 años a partir de completar el tratamiento, o a partir de los 40 años, lo que ocurra primero. Además de las medidas de

seguimiento señaladas anteriormente, el panel considera que el asesoramiento acerca de los problemas del período de supervivencia, incluyendo efectos del tratamiento a largo plazo, riesgos de segundos tumores primarios y reproducción, deben ser parte integral del seguimiento de pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Recidiva

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin clásica que presenten recidiva se deben hacer biopsia y re-estadificación. Si la etapa de recidiva clínica es IIB o más alta, el procedimiento de re-estadificación debe incluir biopsia de médula ósea. Se puede considerar citogenética si se piensa hacer trasplante de médula ósea. Solamente en raros casos se documenta la recidiva sólo sobre bases clínicas. El manejo de la recidiva depende de que el tratamiento primario haya sido solamente radiación o si incluyó un componente sistémico, tal como quimioterapia o terapia de modalidad combinada.

Los pacientes con EHPLN pueden haberse manejado de acuerdo al mismo algoritmo. Sin embargo, algunos pacientes con EHPLN tienen una evolución indolente y pueden no requerir un segundo tratamiento agresivo. Estos pacientes asintomáticos se pueden observar.

Terapia de Rescate ([HODG-8](#))

Los pacientes con EH clásica cuyo tratamiento inicial consistió en radioterapia sola tienen posibilidad de rescate muy efectivo cuando se administra un programa de quimioterapia convencional con o sin RT (categoría 2B para RT), especialmente si la falla está fuera del campo de radiación inicial.¹⁸ Los pacientes que no logran una respuesta

completa pueden ser candidatos para terapia de alta dosis.

En pacientes inicialmente tratados con quimioterapia o terapia de modalidad combinada, el algoritmo es un poco más complicado y es más probable que el tratamiento sea individualizado. No se ha identificado un tratamiento adecuado para pacientes con enfermedad inicial etapa IA a IIA que recibieron quimioterapia sola y que tuvieron falla en los sitios iniciales. El panel recomienda un abordaje individualizado en esta situación. Para todos los otros casos el panel recomienda THACM (categoría 1) con o sin RT locorregional. Se pueden utilizar terapia de modalidad combinada o quimioterapia en pacientes seleccionados con intervalo largo sin enfermedad y otros factores favorables.¹⁹ En este caso se deben individualizar los esquemas de quimioterapia.

Resumen

El manejo de la enfermedad de Hodgkin sigue evolucionando. Se han incorporado cambios importantes a las guías del NCCN desde su comienzo. Los programas de manejo actuales están basados en estadificación clínica integral para aquellos pacientes con pronósticos favorables e intermedios o quimioterapia sola para pacientes con enfermedad avanzada. Las recidivas no son comunes, pero el manejo secundario con trasplante periférico de células madre puede ser muy efectivo. El excelente pronóstico para estos pacientes indica un seguimiento cuidadoso a largo plazo para detectar efectos tardíos del tratamiento.

Tabla 1[Gg](#)**Definiciones de Etapas en Enfermedad de Hodgkin**

Etapas I Compromiso de una sola región ganglionar linfática (I) o compromiso localizado de un solo órgano o sitio extralinfático (I_E).

Etapas II Compromiso de dos o más regiones ganglionares linfáticas del mismo lado del diafragma (II) o compromiso localizado de un solo órgano o sitio extralinfático y su ganglios o ganglios linfáticos regionales, con o sin compromiso de otras regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma (II_E).

Nota: El número de regiones ganglionares linfáticas afectadas pueden indicarse con un subíndice (por ejemplo, II₃).

Etapas III Compromiso de regiones linfáticas en ambos lados del diafragma (III), que podrían también estar acompañadas de un compromiso localizado de un órgano o sitio extralinfático (III_E), o con compromiso del bazo (III_B), o ambos (III_{E+B}).

Etapas IV Compromiso diseminado (multifocal) de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin compromiso de ganglio linfático, o compromiso de órgano extralinfático aislado con compromiso ganglionar a distancia (no regional).

A Sin presentar síntomas sistémicos

B Fiebre inexplicada >38 C; profusas sudoraciones nocturnas; o pérdida de peso >10% del peso corporal

Adaptado de Skarin ATL. Atlas of Diagnostic Oncology. Philadelphia, 1991 by permission of the publisher Mosby
Cotswalds Staging, 1991 version/ Skarin AT (ed) (London)

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer Statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55(1):10-30.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.). Tumors of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2001.
3. Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. Cancer 1978;42:1039-1045.
4. Henry-Amar M, Fiedman S, Hayat M et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease: The EORTC Lymphoma Cooperative Group. Ann Intern Med 1991;114:361-365.
5. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M et al. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. Cancer 1984;54:885-894.
6. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998;339:1506-1514.
7. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer 2004;90(3):620-5.
8. Longo DL, Russo A, Duffey PL et al. Treatment of advanced-stage massive mediastinal Hodgkin's disease: The case for combined modality treatment. J Clin Oncol 1991;9:227-235.
9. Behar RA, Horning SJ, Hoppe RT. Hodgkin's disease with bulky mediastinal involvement: Effective management with combined modality therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:771-776.
10. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al. Chemotherapy of advanced HD with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 1992;327:1478-1484.
11. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol 2002;20:630-637.
12. Horning SJ, Rosenberg SA, Hoppe RT. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease. Ann Oncol 1996;7:105-108.
13. Hehn ST, Miller TP. What is the treatment of choice for advanced-stage Hodgkin's Lymphoma: ABVD, Stanford V, or BEACOPP? Curr Hematol Rep 2004;3(1):17-26.
14. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003;348(24):2386-95.
15. Federico M, Bellei M, Brice P et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's Lymphoma responding to front-line therapy. J Clin Oncol 2003;21:2320-2325.
16. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2003;348:2396-2406.
17. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease: A

Southwest Oncology Group randomized study. Ann Intern Med 1994;120:903-912.

18. Roach M 3rd, Brophy N, Cox R, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early-stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1990;8:623-629.

19. Bierman PJ, Anderson JR, Freeman MB et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue for Hodgkin's disease patients following first relapse after chemotherapy. Ann Oncol 1996;7:151-156.

Lecturas recomendadas

Cole S, Dunne K. Hodgkin's lymphoma. Nursing standard 2004;18(19):46-52.

Mauch P, Armitage J, Diehl V, Hoppe RT, Weiss L (eds.). Hodgkin's Disease. Lippincott, 1999.

PROGRAMAS SUGERIDOS DE TRATAMIENTO

Terapia de primera línea

- Rituximab + HiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona) alternando con metotrexate y citarabina¹
- Rituximab + CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)
- Rituximab + EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina)

Consolidación de primera línea

- ASCT
- Trasplante alogénico en el contexto de un estudio clínico (no mieloablatoivo o mieloablatoivo)

Terapia de segunda línea

- FC (fludarabina, ciclofosfamida) ± rituximab
- PCR (pentostatina, ciclofosfamida, rituximab)
- Cladribina
- FCMR (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona, rituximab)²
- Bortezomib

¹Rituximab + HiperCVAD sin ASCT se está investigando activamente en el Centro Oncológico M. D. Anderson de la Universidad de Texas.

²Forstpointer R, Dreyling M, Repp R et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). Blood 2004; July 29.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

DIAGNÓSTICO

ESENCIAL:

- Revisión de hematopatología de todos los cortes con por lo menos un bloque de parafina representativo del tumor. Rebiopsiar si el material de consulta no arroja un diagnóstico^c
- No se recomienda un AAF solo para el diagnóstico inicial de linfoma. Sin embargo, en algunas circunstancias una combinación de estudios morfológicos y de citometría de flujo puede proporcionar información adecuada para obtener un diagnóstico.^b
- Inmunofenotipificación adecuada para establecer diagnóstico:^c
 - Pánel de parafina: Cd20 (L26/Pan B), CD3, CD10, bcl-6, proteína bcl-2, MIB1(Ki-67), CD5
 - o los marcadores de superficie celular por citometría de flujo: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20

ÚTIL EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS:

- Estudios inmuohistoquímicos adicionales para establecer el subtipo del linfoma
 - Corte congelado: CD19, CD20, CD23, CD5, kappa/lambda, CD10
 - Panel de parafina: ciclina D1, CD43,^d kappa/lambda
- Análisis genético molecular para detectar los rearrreglos de los receptores de antígeno; rearrreglos de bcl-2, bcl-1, c-myc
- Citogenética / FISH

ESTUDIOS

ESENCIALES:

- Exploración física: atención a áreas ganglionares, incluyendo anillo de Waldeyer y para establecer el tamaño del hígado y bazo
- Estado funcional
- Síntomas B
- BHC, diferencial, plaquetas
- DHL
- Panel metabólico integral
- Ácido úrico
- Radiografías de tórax, PA y lat
- TC de tórax / abdominal / pélvica
- Biopsia de médula ósea unilateral o bilateral (1-2 cm) ± aspirado
- Cálculo de Índice Pronóstico Internacional (IPI)^e
- Determinación de la fracción de eyección: MUGA o ecocardiograma

ÚTIL EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS:

- Estudio de Galio-67 (planar y SPECT) doble dosis con imágenes demoradas o PET
- TAC de cuello
- TAC o RM de cráneo
- Hablar de problemas de fertilidad y preservación espermática
- VIH
- Punción lumbar, si en seno paranasal, testicular, parameningeo, peri-orbitario, SNC, paravertebral, médula ósea con linfoma de células grandes o linfoma por VIH

[Ver
Terapia de
Inducción
\(BCEL-2\)](#)

^aLDCBG coexistente con linfoma folicular de cualquier grado, LDCBG coexistente con linfoma MALT gástrico, LDCBG coexistente con linfoma MALT no gástrico, linfomas anaplásicos de células grandes y linfomas periféricos de células T también se tratan de acuerdo con esta guía. No se debe incluir rituximab en el tratamiento del linfoma de células T. Esta vía se usa comúnmente para tratar el Linfoma Folicular grado 3.

^bHehn ST, Grogan TM & Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:3046-3052.

^cInmunofenotipo típico: CD20+, CD45+, CD3-.

^dPuede ser útil para distinguir entre células B malignas y malignas en parafina.

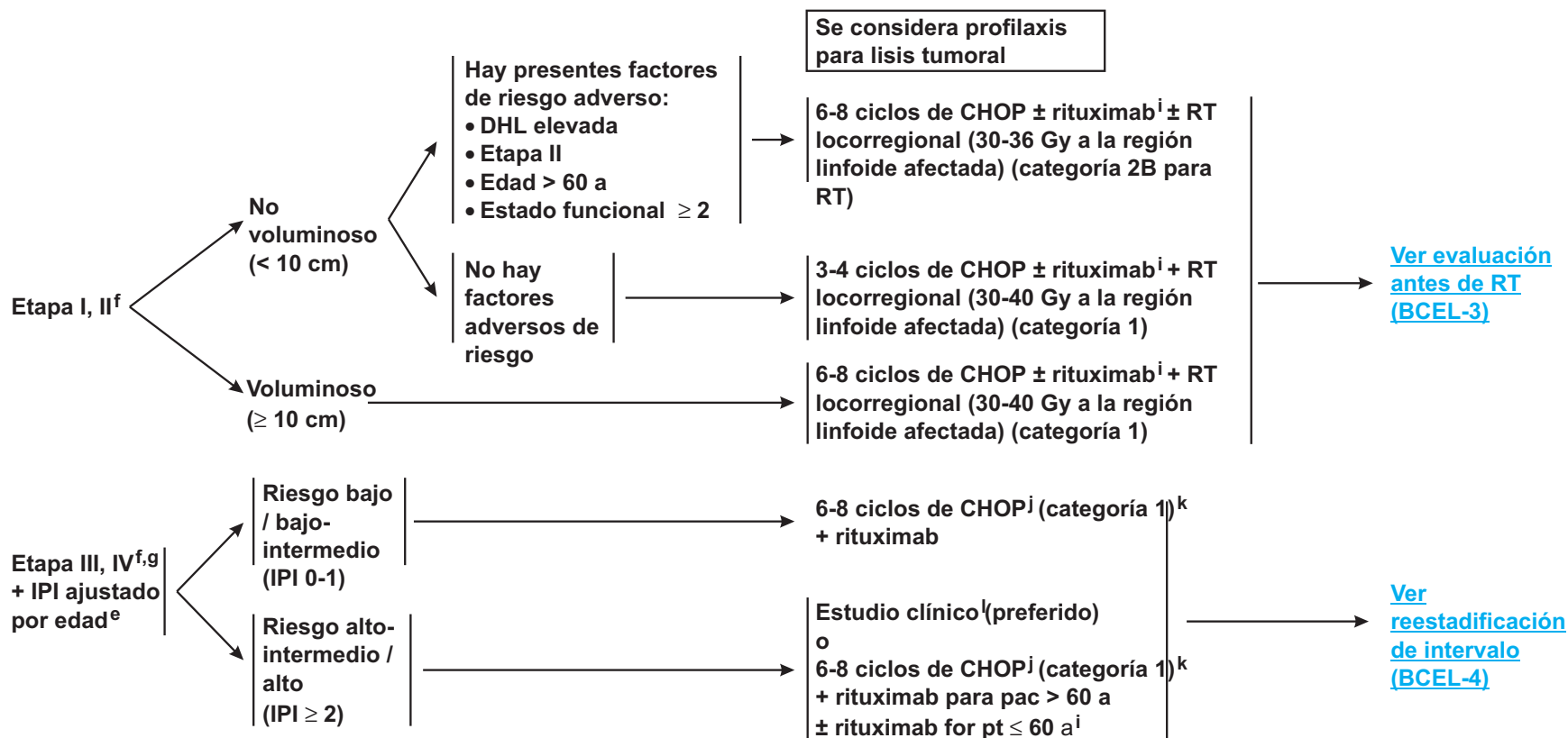
^e[Ver Índice Pronóstico Internacional \(BCEL-A\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

ETAPA

TERAPIA DE INDUCCIÓN^h



^e Ver Índice Pronóstico Internacional (véase BCEL-A).

^f En linfoma testicular, después de completar la quimioterapia, se debe dar RT al testículo contralateral (30-36 Gy).

^g En situaciones selectivas (compromiso testicular, seno paranasal, epidural, médula ósea) se debe dar profilaxis a SNC (4-8 dosis de metotrexato intratecal y / o citarabina durante el tratamiento).

^h Las recomendaciones son para linfoma VIH negativo solamente.

ⁱ Varias instituciones del NCCN usarán rituximab + CHOP para todos los pacientes independientemente de la edad, mientras que otras instituciones del NCCN solamente añaden rituximab para los pacientes > 60 a.

^j Con base en estudios clínicos, se prefiere CHOP debido a su menor toxicidad, pero otros programas similares basados en antraciclina son aceptables.

^k En casos seleccionados, podría ser benéfico dar RT a los sitios voluminosos iniciales del tumor (categoría 2B).

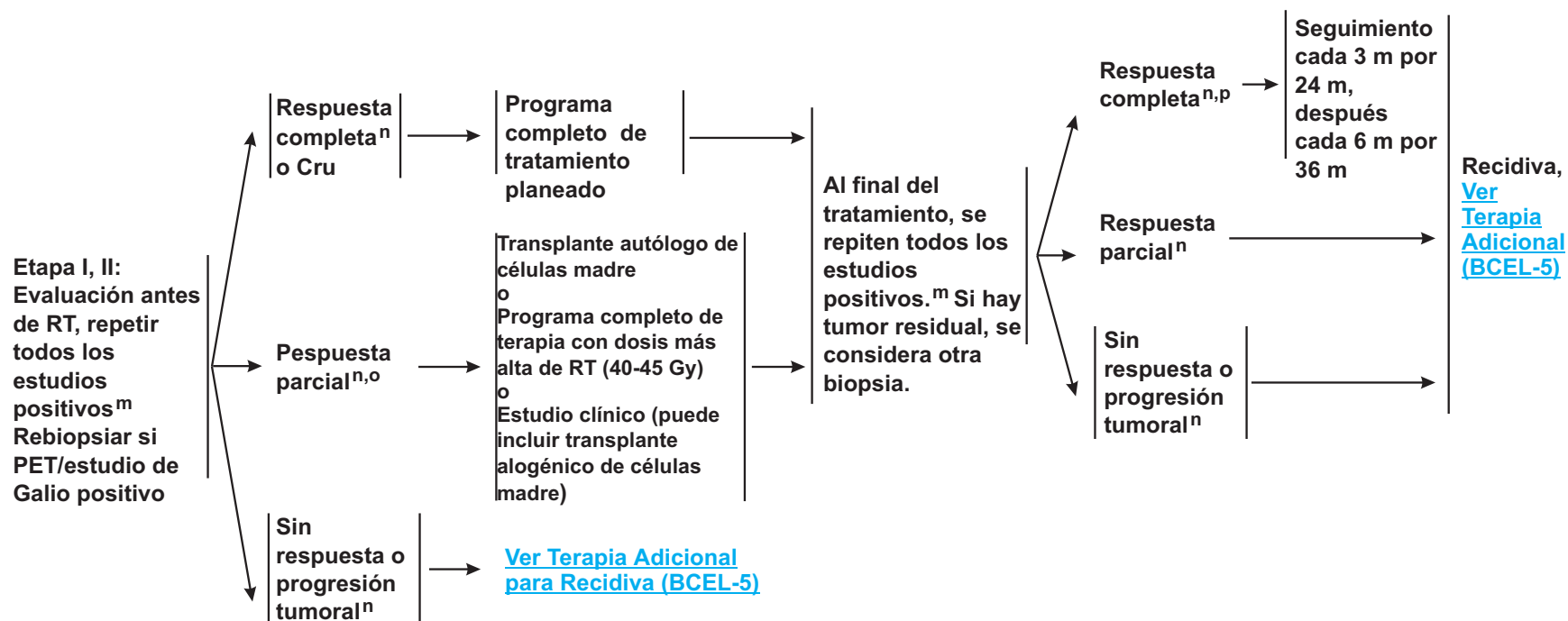
^l Puede incluir terapia de altas dosis

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

EVALUACIÓN PREVIA A RT

TERAPIA DE SEGUIMIENTO

FIN DEL TRATAMIENTO
DE NUEVA
ESTADIFICACIÓNRESPUESTA INICIAL
(después de terminar la quimioterapia de
inducción)

^m Se deben usar estudios de Galio o PET para evaluar las anomalías residuales en estudios de TAC, en especial si se realiza antes del tratamiento.

ⁿ Ver Criterios de Respuesta para Linfoma (NHODG-A).

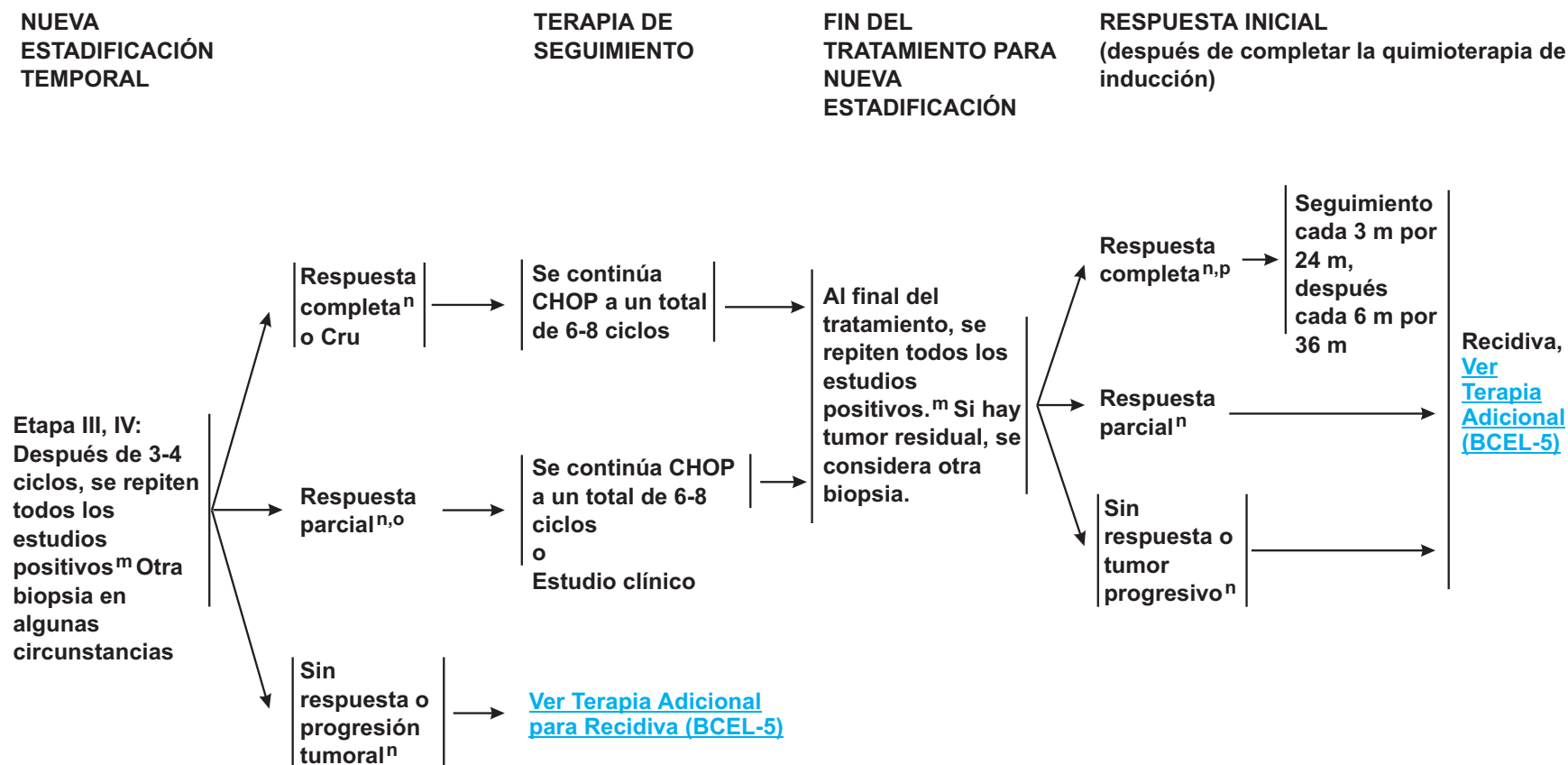
^o La RP documentada incluye una medida biológica del tumor: estudio positivo de Galio, PET positivo, o idealmente biopsia positiva.

^p Los pacientes en primera remisión pueden ser candidatos para estudios de consolidación, incluyendo transplante autólogo.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a
Contenido
Linfoma No
Hodgkin](#)



^mSe deben usar estudios de Galio o PET para evaluar anomalidades residuales en estudios de TAC, en especial si se hace antes del tratamiento.

ⁿ[Ver Criterios de Respuesta para Linfoma \(NHODG-A\).](#)

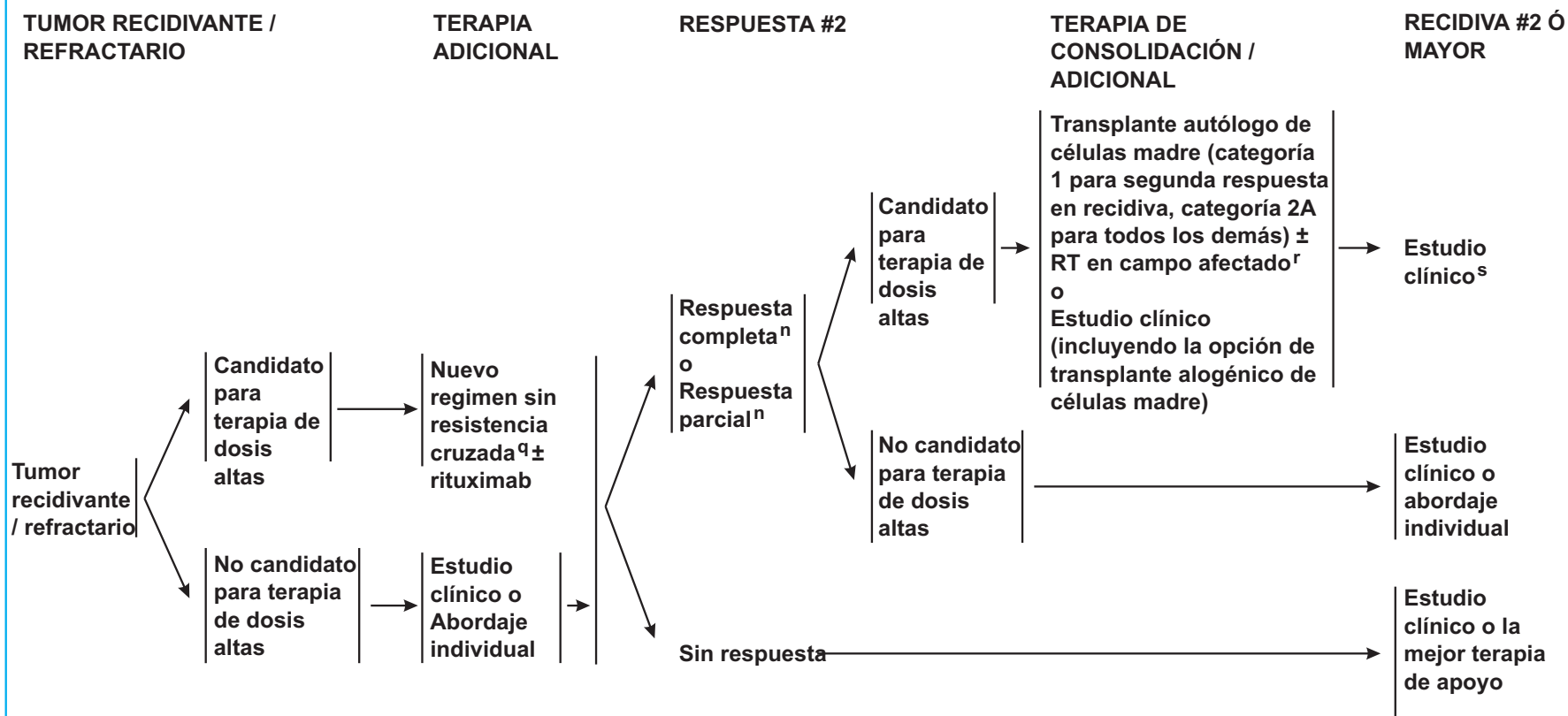
^oLa RP documentada incluye una medida biológica del tumor: estudio positivo de Galio, PET positivo, o idealmente biopsia positiva.

^pLos pacientes en primera remisión pueden ser candidatos para estudios de consolidación, incluyendo trasplante autólogo.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a
Contenido
Linfoma No
Hodgkin](#)



ⁿ Ver Criterios de Respuesta para Linfoma (NHODG-A).

^q Ver Programas Sugeridos de Tratamiento (BCEL-B).

^r Se puede dar RT antes o después de transplante de células madre a los sitios de tumor voluminoso.

^s Estudios clínicos o programas individuales: es poco probable que los pacientes con progresión tumoral después de tres programas sucesivos obtengan beneficios adicionales de los programas combinados de quimioterapia utilizados en esos momentos, excepto para los pacientes con intervalo largo libre de enfermedad.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido
Linfoma No Hodgkin](#)

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL¹

TODOS LOS PACIENTES:

- Edad > 60 años
- DHL sérica > 1 x normal
- Estado funcional 2-4
- Etapa III o IV
- Compromiso extraganglionar > 1 sitio

ÍNDICE INTERNACIONAL, TODOS LOS PACIENTES:

- | | |
|-------------------|-------|
| • Bajo | 0 o 1 |
| • Bajo intermedio | 2 |
| • Alto intermedio | 3 |
| • Alto | 4 o 5 |

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL AJUSTADO A EDAD¹

PACIENTES ≤ 60 AÑOS:

- Etapa III o IV
- DHL sérica > 1 x normal
- Estado funcional 2-4

ÍNDICE INTERNACIONAL, PACIENTES ≤ 60 AÑOS:

- | | |
|---------------------|---|
| • Bajo | 0 |
| • Bajo/intermedio | 1 |
| • Alto/intermediate | 2 |
| • Alto | 3 |

¹ Tabla adaptada de datos publicados en El Proyecto Internacional de Factores Pronósticos para Linfoma No Hodgkin. Un modelo predictivo para linfoma no Hodgkin agresivo. N Engl J Med. 329:987-994, 1993.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Estudios \(BCEL-1\)](#)

PROGRAMAS DE TRATAMIENTO SUGERIDOS

Terapia de primera línea

- Rituximab + CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona) (categoría 1)¹
- Rituximab + EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina) (categoría 2B)

Terapia de segunda línea²

- ICE- ifosfamida, carboplatino, etopósido
- DHAP- dexametasona, cisplatino, citarabina
- MINE- mesna, ifosfamida, mitoxantrona, etopósido
- ESHAP- etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino
- miniBEAM- carmustina, etopósido, citarabina, melphalan

¹ Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346(4):235-42.

² Rituximab puede aumentar la efectividad de la terapia de segunda línea.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

DIAGNÓSTICO

ESENCIAL:

- Revisión de la hematopatología con por lo menos un bloque de parafina representativo del tumor. Rebiopsiar si el material no arroja un diagnóstico.
- Una AAF no es conveniente para el diagnóstico inicial de linfoma. Sin embargo, en algunas circunstancias una combinación de estudios morfológicos y de citometría de flujo puede proporcionar información adecuada para llegar a un diagnóstico.^b
- Inmunofenotipificación adecuada para establecer un diagnóstico.^c
 - Panel de parafina: CD45 (LCA), Cd20 (L26/Pan B), CD3, CD10, MIB1(Ki-67)
 -
 - Análisis de marcadores de superficie celular por citometría de flujo: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT, CD20, CD4, CD8
- Citogenética / FISH

ÚTIL EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS:

- Estudios adicionales de inmunohistoquímica para establecer el subtipo del linfoma
 - Pánel de parafina: TdT
- Análisis genético molecular para detectar rearrreglos de los receptores de antígeno; rearrreglo de c-myc

ESTUDIOS

ESENCIALES:

- Exploración física: atención a áreas con ganglios, incluyendo el anillo de Waldeyer, y para establecer el tamaño del hígado y bazo
- Estado funcional
- Síntomas B
- BHC, diferencial, plaquetas
- DHL
- Panel metabólico integral
- Ácido úrico
- Radiografías de tórax, PA y lat o TAC de tórax
- TAC de tórax, / abdomen / pelvis
- Punción lumbar
- Biopsia ± aspirado unilateral o bilateral de médula ósea
- VIH (categoría 2B)

ÚTIL EN CASOS SELECCIONADOS:

- TAC de cuello
- Hablar de problemas de fertilidad y preservación espermática
- Beta-2-Microglobulina

[Ver Evaluación de Riesgos y Terapia de Inducción](#)

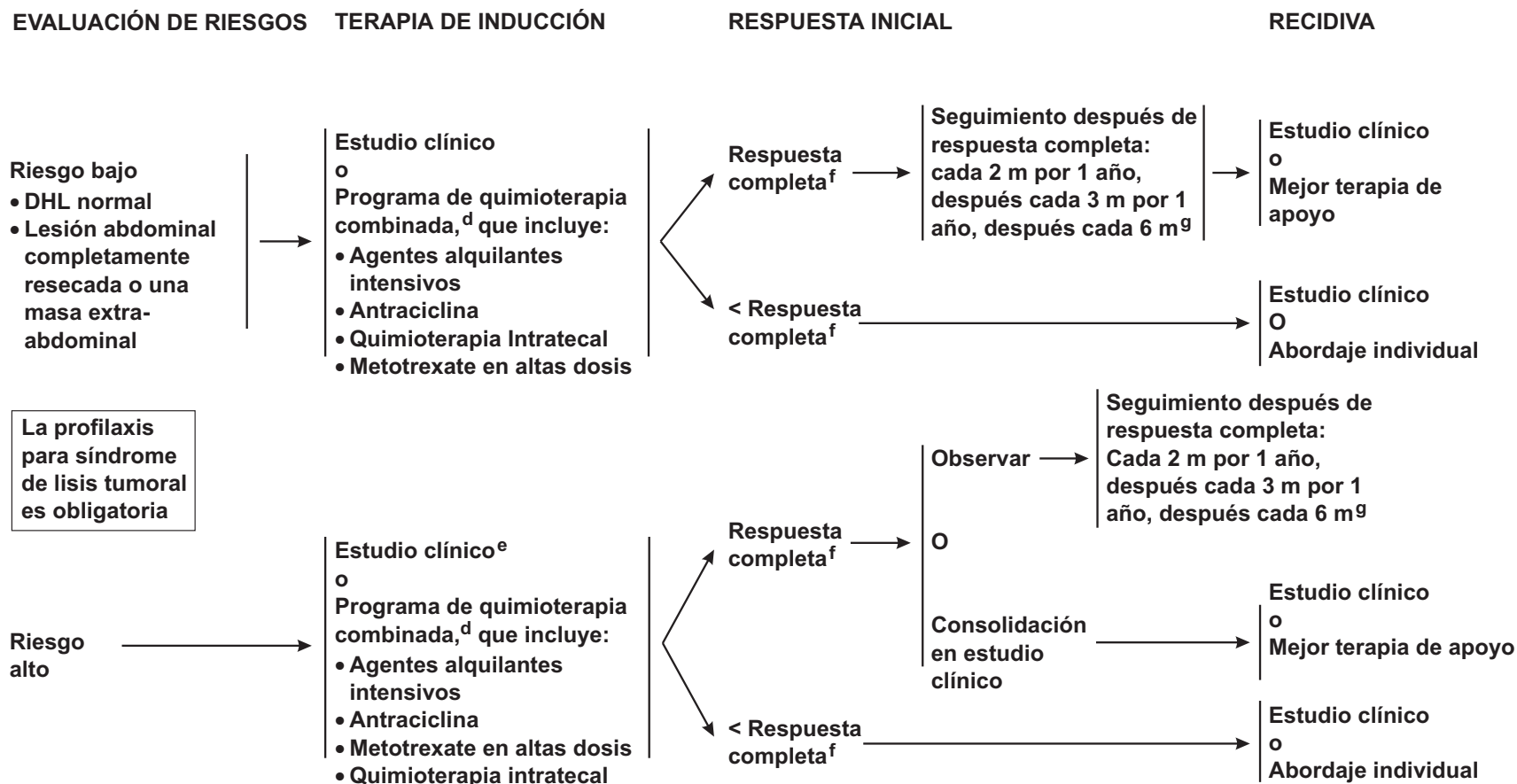
^aLa clasificación de la OMS considera el linfoma clásico de Burkitt y el linfoma de tipo Burkitt como una misma entidad.

^bHehn ST, Grogan TM & Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:3046-3052.

^cInmunofenotipo típico: slg+, CD10+, CD20+, TdT-, Ki67+ (100%), bcl-2-.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^dVer Programas Sugeridos de Tratamiento (BURK-A).

^eLos estudios clínicos pueden incluir trasplante alogénico o autólogo de células madre.

^fVer Criterios de Respuesta por Linfoma (NHODG-A).

^gLa recidiva después de 2 años es rara, por lo tanto, se debe individualizar el seguimiento de acuerdo con las características del paciente.

[Regresar a Contenido Linfoma No Hodgkin](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PROGRAMAS DE TRATAMIENTO SUGERIDOS

Riesgo bajo - Programas combinados

- CODOX-M: ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metotrexate a dosis alta
- HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona) alternando con metotrexate + citarabina

Riesgo alto- Programas combinados

- CODOX-M/IVAC: ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metotrexate a dosis alta + ifosfamida, etopósido, citarabina a dosis alta
- HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona) + metotrexate + citarabina ± rituximab

CHOP no es terapia adecuada

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

DIAGNÓSTICO

ESENCIAL:

- Revisión de la hematopatología con por lo menos un bloque de parafina representativo del tumor. Rebiopsiar si el material no arroja un diagnóstico.
- Una AAF sola no es conveniente para el diagnóstico inicial de linfoma. Sin embargo, en algunas circunstancias una combinación de estudios morfológicos o de citometría de flujo puede proporcionar información adecuada para obtener un diagnóstico.^a
- Inmunofenotificación adecuada para establecer el diagnóstico^b
 - Pánel de parafina: CD45 (LCA), CD20 (L26/Pan B), CD79a, CD3 y/o CD2, CD5, TdT, CD1a, CD10, ciclina D1
 - o
 - Análisis de marcadores de superficie celular por citometría de flujo: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT, CD14, CD13, CD20, CD33, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD3 citoplásmico, CD22

ÚTIL EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS:

- Estudios adicionales de inmunohistoquímica para establecer el subtipo del linfoma
 - Pánel de parafina: CD22, CD4, CD8
- Análisis genético molecular para detectar rearrreglos de los receptores de antígeno y oncogenes
- Citogenética

ESTUDIOS

ESENCIALES:

- Exploración física. Atención a áreas con ganglios, incluyendo el anillo de Waldeyer y para establecer el tamaño del hígado y bazo
- Estado funcional
- Síntomas B
- BHC, diferencial, plaquetas
- DHL
- Ácido úrico, fosfato
- Radiografías de tórax, PA y lat o TAC de tórax
- TAC de abdomen/ pelvis
- Punción lumbar
- Biopsia ± aspirado bilateral o unilateral de médula ósea

ÚTIL EN CASOS SELECCIONADOS:

- RMN de cráneo
- Hablar de problemas de fertilidad y preservación espermática
- Beta-2-Microglobulina

[Ver Evaluación Clínica y
Terapia de Inducción
\(BLAST-2\)](#)

^aHehn ST, Grogan TM & Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:3046-3052.

^bInmunofenotipo típico:

LBL-B: slg-, CD10+, CD19+, Cd20-/+, TdT+.

LBL-T: slg-, CD10-, CD19/20-, CD3-/+, CD4/8+/+, CD1a+/-, TdT+, CD2+, CD7+.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

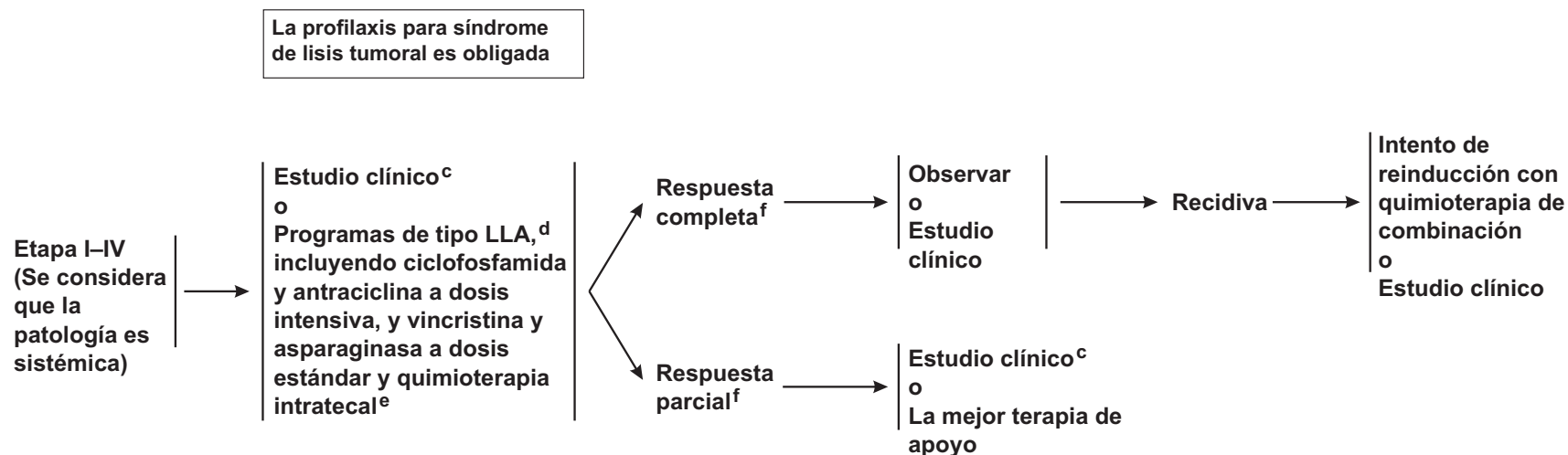
Estudios clínicos: El NCCN considera que el menor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

EVALUACIÓN
CLÍNICA

TERAPIA DE INDUCCIÓN

RESPUESTA INICIAL

RECIDIVA



^cPara pacientes de bajo riesgo, la consideración de trasplante alogénico o autólogo es adecuada.

^d[Ver Programas Sugeridos de Tratamiento \(BLAST-A\).](#)

^eSe debe considerar profilaxis de SNC con RT a 24 Gy (categoría 2B).

^f[Ver Criterios de Respuesta para Linfoma \(NHODG-A\).](#)

[Regresar a Contenido
Linfoma No Hodgkin](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PROGRAMAS DE TRATAMIENTO SUGERIDOS

- HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona) alternando con metotrexate + citarabina
- Inducción estándar con vincristina / prednisona, seguida por intensificación¹
- Citarabina a dosis alta + R o metotrexate a dosis alta + R²
- Programa CALGB LLA³

¹Weiss M, Maslak P, Feldman E et al. Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remissions in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. J Clin Oncol, 1996. 14: 2480-5.

²Hoelzer D, Baur KH, Giagounidis A et al. Short intensive chemotherapy with rituximab seems successful in Burkitt NHL, Mature B-ALL and other high-grade B-NHL. Blood 2003;102(11) [abstr 236].

³Cataland SR, Daugherty CK, Weseman EC et al. Preliminary experience with a new chemotherapy regimen for adults with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2001;41(3-4):297-307.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

DIAGNÓSTICO

ESENCIAL:

- Revisión de la hematopatología de todos los cortes con por lo menos un bloque de parafina representativo del tumor. Rebiopsiar si el material no arroja un diagnóstico.
- Un AAF solo no es conveniente para el diagnóstico inicial de linfoma. Sin embargo, en algunas circunstancias una combinación de estudios morfológicos y de citometría de flujo puede proporcionar información adecuada para proporcionar un diagnóstico.^a
- Inmunofenotipificación adecuada para establecer el diagnóstico
 - Panel de parafina: CD45 (LCA), CD20 (L26/Pan B), CD3, EBV-LMP, CD10, bcl-2, bcl-6, Ki-67, CD138
 - o
 - Análisis de marcadores de superficie celular por citometría de flujo: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT, CD14, CD20

ÚTIL EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS:

- Estudios adicionales de inmunohistoquímica para establecer el subtipo del linfoma
 - LBDCG o Burkitt: CD10, bcl-2, Ki-67, bcl-6, CD138
 - Linfoma periférico de células T: CD43, CD45RO, CD2, CD5, CD4, CD8
 - Enfermedad de Hodgkin: CD15, CD30
- Análisis de genética molecular para detectar rearrreglos en los receptores de antígeno y oncogenes
- Citogenética / FISH
- Virus Epstein-Barr (EBER)

ESTUDIOS

ESENCIALES

- Exploración física: atención a áreas con ganglios, incluyendo el anillo de Waldeyer y para establecer el tamaño del hígado y bazo
- Estado funcional
- Síntomas B
- BHC, diferencial, plaquetas
- DHL
- Panel metabólico integral
- Ácido úrico, fosfato
- Radiografías de tórax, PA y lat o TAC de tórax
- TAC de abdomen/pelvis
- Biopsia ± aspirado de médula ósea
- Determinación de células CD4
- VIH
- PL
- Carga viral

ÚTILES EN CASOS SELECCIONADOS

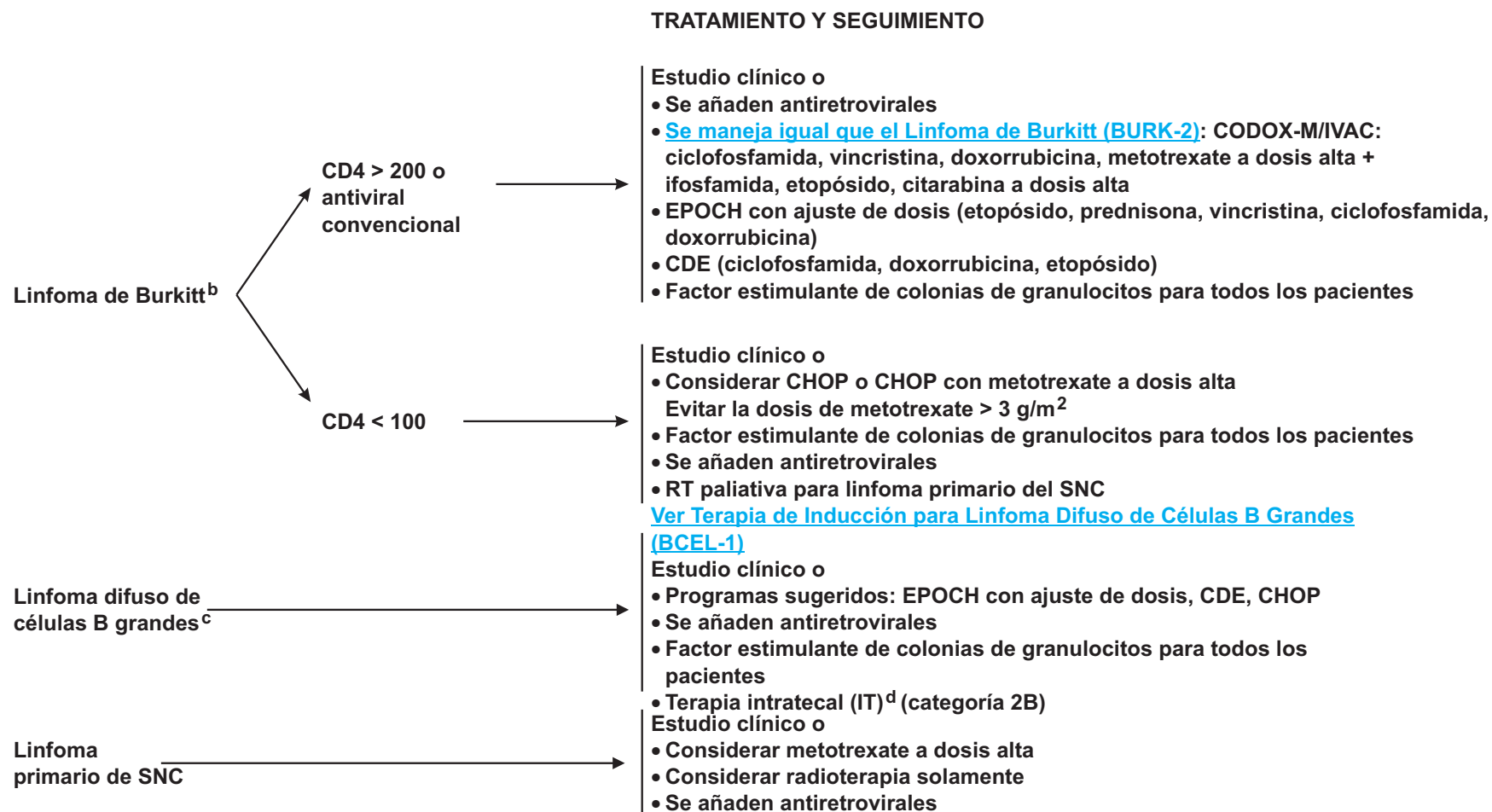
- Enema de bario / endoscopia gástrica superior
- TAC de cuello
- Radiografías óseas simples y gammagrama óseo
- Hablar de problemas de fertilidad y preservación espermática
- Guaiaco en heces, si hay anemia
- Beta-2-Microglobulina
- Estudio de Galio-67 (planar y SPECT) dosis doble con imágenes tardías o PET
- RMN de cerebro con gadolinio, o TAC de cráneo

[Ver Tratamiento y Seguimiento \(SIDA-2\)](#)

^aHehn ST, Grogan TM & Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:3046-3052.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^bSi el paciente está recibiendo terapia anti-retroviral efectiva, se trata como [Linfoma de Burkitt \(ver BURK-1\)](#).

^cRCHOP en un estudio aleatorio tuvo un resultado inferior debido a un aumento en toxicidades infecciosas.

^dSe usa metotrexate IT profiláctico en algunas instituciones para todos los pacientes. En otras instituciones del NCCN, los pacientes con LBDCG asociado con VIH reciben metotrexate IT en casos selectos (compromiso testicular, seno paranasal, epidural, médula ósea).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido
Linfoma No Hodgkin](#)

Linfoma No Hodgkin

Versión 1.2005

Miembros del Panel de Linfoma No Hodgkin del NCCN

***Andrew D. Zelenetz, MD, PhD/Chair**
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Ranjana H. Advani, MD
Stanford Hospital and Clinics

Francis Buadi, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee Cancer
Institute

Fernando Cabanillas, MD
The University of Texas M. D. Anderson
Cancer Center

Michael A. Caligiuri, MD
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

Myron S. Czuczman, MD
Roswell Park Cancer Institute

Lloyd E. Damon, MD
UCSF Comprehensive Cancer Center

Luis Fayad, MD
The University of Texas M. D. Anderson
Cancer Center

Ian W. Flinn, MD, PhD
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Andres Forero, MD
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Kevin T. McDonagh, MD
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Martha J. Glenn, MD
Huntsman Cancer Institute at the
University of Utah

Jon P. Gockerman, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Leo I. Gordon, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Nancy Lee Harris, MD
Dana-Farber/Partners CancerCare

Richard T. Hoppe, MD
Stanford Hospital and Clinics

Ann S. LaCasce, MD
Dana-Farber/Partners CancerCare

Auyporn Nademanee, MD
City of Hope Cancer Center

Oliver Press, MD, PhD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Pierluigi Porcu, MD
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

Leonard Prosnitz, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Mitchell R. Smith, MD, PhD
Fox Chase Cancer Center

Eduardo M. Sotomayor, MD
H. Lee Moffitt Cancer Center &
Research Institute at the University of
South Florida

Julie M. Vose, MD
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Joachim Yahalom, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center

***Miembro del comité de Redacción**

Contenido

[Miembros del Panel de Linfoma No Hodgkin del NCCN](#)

[Leucemia Linfocítica Crónica / Linfoma Linfocítico Pequeño \(LLP-1\)](#)

[Linfoma Folicular \(LFOL-1\)](#)

[Linfoma de Zona Marginal - Diagnóstico y Estudios \(LZM-1\)](#)

- [Linfoma MALT Gástrico \(MALT-1\)](#)
- [Linfoma MALT No Gástrico \(MLTNG-1\)](#)
- [Linfoma Esplénico de Zona Marginal \(LEZM-1\)](#)

[Linfoma de Células del Manto \(MANT-1\)](#)

[Linfoma Difuso de Células B Grandes \(CELB-1\)](#)

[Linfoma de Burkitt \(BURK-1\)](#)

[Linfoma Linfoblástico \(BLAST-1\)](#)

[Linfoma de Células B Asociado con SIDA \(AIDS-1\)](#)

[Criterios de Respuesta para Linfoma No Hodgkin \(NHODG-A\)](#)

[Índice de Guías](#)

[Imprimir las Guías para el Linfoma No Hodgkin](#)

[Pedir la Versión para Pacientes de las Guías de Linfoma No Hodgkin](#)

[Para ayuda en la utilización de estos documentos, haga clic aquí](#)

[Estadificación](#)

[Manuscrito](#)

[Referencias](#)

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente de cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Para encontrar en línea los estudios clínicos de las instituciones miembro de NCCN, [haga clic aquí:](#)
nccn.org/clinical_trials/physician.html

Categorías de Consenso del NCCN:
Todas las recomendaciones son Categoría 2A, a menos que se especifique lo contrario.

Estas guías son el producto del consenso de los autores respecto a sus opiniones sobre abordajes actualmente aceptados de tratamiento. Cualquier médico que busque aplicar o consultar estas guías debe utilizar criterio médico independiente de acuerdo con el contexto de las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o tratamiento de cualquier paciente. El National Comprehensive Cancer Network no representa a nadie ni ofrece ninguna garantía de ningún tipo respecto al uso o aplicación de su contenido y no asume ninguna responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías son propiedad del National Comprehensive Cancer Network. Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden reproducirse en ninguna forma sin la expresa autorización por escrito del NCCN. ©2005.

Versión 1.2005, 06/21/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.

DIAGNÓSTICO

ESENCIAL:

- Repaso de la hematopatología de todos los cortes de al menos un bloque de parafina representativo del tumor, en caso de que se haya hecho el diagnóstico en biopsia de ganglio linfático o médula ósea. Rebiopsiar si el material de consulta no arroja un diagnóstico.
- No es conveniente una AAF de una masa para el diagnóstico inicial de linfoma.^b Sin embargo, en algunas circunstancias, una combinación de estudios morfológicos y citometría de flujo pueden proporcionar información adecuada para llegar a un diagnóstico. Esto es especialmente cierto para el diagnóstico de LLC.
- Inmunofenotipificación adecuada para establecer el diagnóstico^c
 - Pánel de parafina: CD20 (L26/Pan B), CD3, CD5, ciclina D1^o
 - Análisis de marcadores de superficie celular por citometría de flujo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, CD38

ÚTIL EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS:

- Estudios inmunohistoquímicos
 - Panel de cortes congelados: kappa/lambda, CD5, CD20, CD23, CD10, CD79a
 - Panel de parafina: opcional- CD43,^d CD10, kappa/lambda
- Análisis genético molecular para detectar rearrreglos en los receptores de antígeno
- Citogenética / FISH para detectar t(11;14), 17p-, 11q-, 13q-, +12
- Determinación de expresión de CD38, y/o Zap 70 por citometría de flujo o inmunoquímica^e

ESTUDIOS

ESENCIALES:

- Exploración física: atención a áreas con nódulos, incluyendo anillo de Waldeyer y el tamaño del hígado y bazo
- Estado funcional
- Síntomas B
- Biometría hemática, diferencial, plaquetas
- DHL
- Estudio metabólico completo

ÚTIL EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS:

- Inmunoglobulinas cuantitativas
- Cuenta de reticulocitos y prueba de Coombs directa
- TAC de tórax / abdomen / pelvis (en especial cuando hay adenopatía periférica)
- Beta-2-Microglobulina
- Ácido úrico
- Radiografías de tórax (PA y lateral)
- Anticuerpos antiplaquetarios (categoría 2B)
- Biopsia unilateral de médula ósea (± aspirado)
- Hablar de problemas de fertilidad y preservación espermática

[Terapia de inducción
LLP/Localizado
\(Ann Arbor Etapa I, II\)
\(Ver LLPC-2\)](#)

[Terapia de inducción
LLC o LLP
\(Ann Arbor Etapa III, IV\)
\(Ver LLPC-2\)](#)

^aLLC = leucemia linfocítica crónica; LLP = linfoma linfocítico pequeño.

^bHehn ST, Grogan TM & Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:3046-3052.

^cInmunofenotipo típico: CD5+, CD23+, CD43+/-, CD10-, CD19+, CD20 dim, y ciclina D1-. Nota: Algunos casos pueden ser CD23- o dim y algunos LMC pueden ser CD23+; en todos los casos se debe considerar ciclina D1, inmunohistoquímica o FISH para t(11;14).

^dPuede ser útil para distinguir entre células B benignas y malignas en parafina.

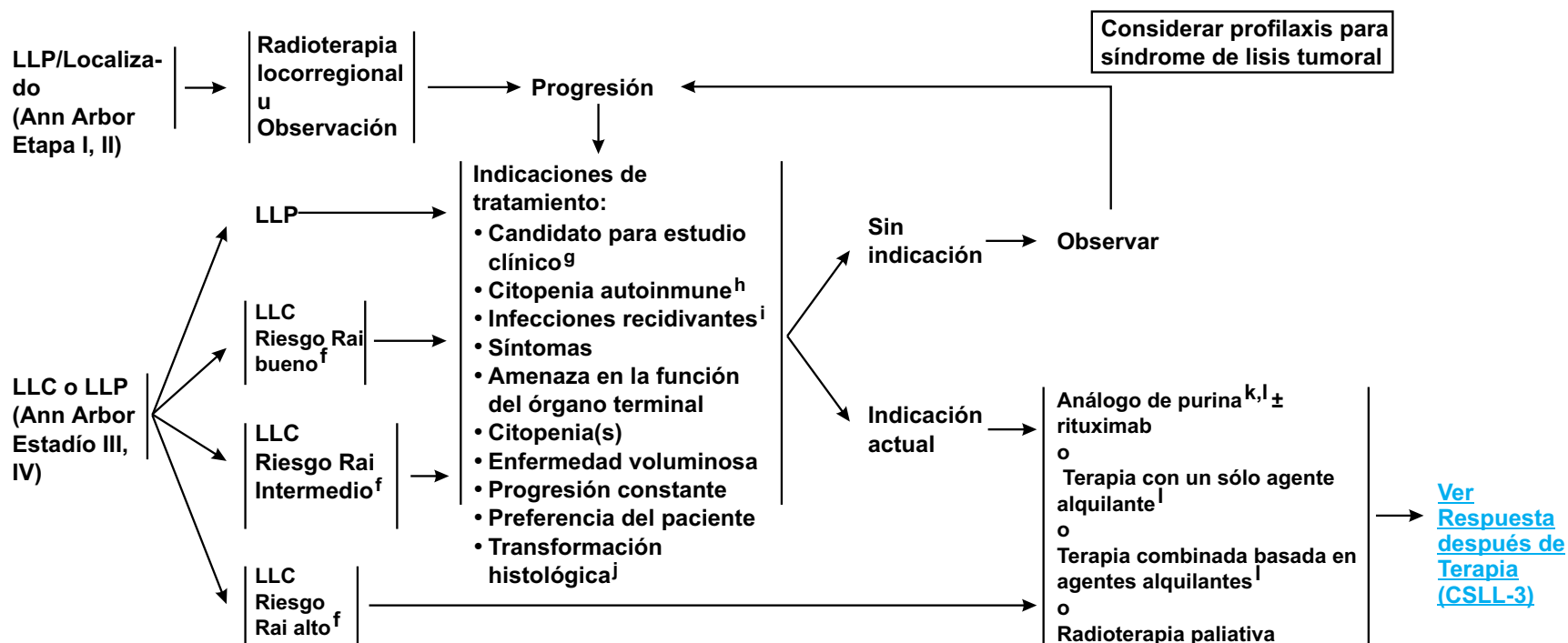
^eLa evaluación de la expresión ZAP 70 puede representar un desafío y no está universalmente disponible.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRESENTACIÓN

TERAPIA DE INDUCCIÓN



^fVer Sistemas de Clasificación de Rai y Binet (CSLL-A).

^gDebido a la imposibilidad de curación con terapia convencional, se considera la terapia de investigación como la primera línea de tratamiento.

^hHay tres formas de citopenias autoinmunes: anemia hemolítica autoinmune (AHAI), púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y aplasia eritrocítica pura. Los esteroides son la terapia inicial para AHAI y PTI. Se puede usar inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en casos refractarios. Rituximab o esplenectomía son una opción en pacientes seleccionados de AHAI / PTI. En casos de aplasia eritrocítica pura, están indicadas las pruebas de parvovirus. La terapia para la aplasia eritrocítica pura puede incluir agentes inmunosupresores, como prednisona, ciclosporina y ATG.

ⁱTratamiento con IGIV en casos de hipogamaglobulinemia.

^jEl diagnóstico de transformación histológica requiere de áreas claras de LDCBG o linfoma de Hodgkin. En caso de sospecha clínica de transformación, considere el manejo de acuerdo con FOLL-4.

^kSe debe considerar terapia profiláctica para zoster y pneumocistis en terapia basada en análogos de purina.

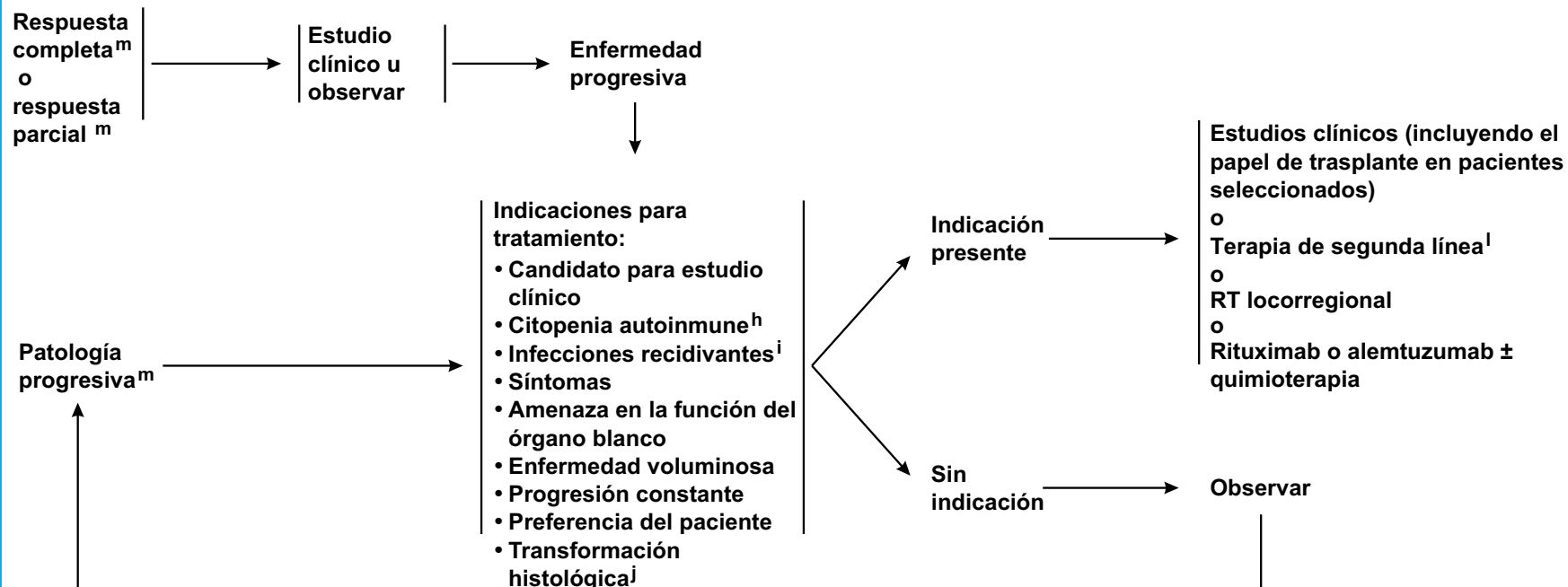
^lVer Programas Sugeridos de Tratamiento (LLPC-B).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

RESPUESTA DESPUÉS DE
TERAPIA DE INDUCCIÓN

TERAPIA ADICIONAL



^hHay tres formas de citopenias autoinmunes: anemia hemolítica autoinmune (AHA), púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y aplasia eritrocítica pura. Los esteroides son la terapia inicial para AHA y PTI. Se puede usar inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en casos refractarios. Rituximab o esplenectomía son una opción en pacientes seleccionados de AHA y PTI. En casos de aplasia eritrocítica pura, están indicadas las pruebas de parvovirus. La terapia para aplasia eritrocítica pura puede incluir agentes inmunosupresores como prednisona, ciclosporina y ATG.

ⁱTratamiento con IGIV, en casos de hipogamaglobulinemia.

^jEl diagnóstico de transformación histológica requiere áreas claras de LDCBG o linfoma de Hodgkin. Si hay sospecha clínica de transformación, [considerar el manejo de acuerdo con FOLL-4](#).

^l[Ver Programas Sugeridos de Tratamiento \(CSLL-B\)](#).

^m[Ver Criterios de Respuesta: CLL \(CSLL-C\) o SLL \(NHODG-A\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

**Sistemas de clasificación para LLC
Sistema Rai¹**

Etapa	Descripción	Estado de riesgo
0	Linfocitosis, linfocitos en sangre > 15,000/mcL y > 40% de linfocitos en la médula ósea	Bueno
I	Etapa 0 con ganglio(s) agrandados	Intermedio
II	Etapa 0-I con esplenomegalia, hepatomegalia, o ambas	Intermedio
III ³	Etapa 0-II con hemoglobina < 11.0 g/dL o hematocrito < 33%	Alto
IV ³	Etapa 0-III con plaquetas < 100,000/mcL	Alto

**Sistemas de clasificación para LLC
Sistema Binet²**

Etapa	Descripción
A	Linfocitosis > 15,000/mm ³ , linfocitosis > 40% en médula ósea, sin anemia o trombocitopenia, menos de tres sitios en ganglios linfáticos
B	Etapa A con tres o más sitios en ganglios linfáticos, incluyendo hígado o bazo
C	Anemia < 11.0 g/dL en hombres, < 10.0 g/dL en mujeres, o plaquetas < 100,000/mm ³

¹De: Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46(2):219-234. Derechos de autor American Society of Hematology, se obtuvo autorización para su uso.

²De: Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al.: A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 48(1) 198-206, 1981.

³Immune-mediated cytopenias are not the basis for these stage definitions.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Terapia de Inducción \(CSLL-2\)](#)

PROGRAMAS SUGERIDOS DE TRATAMIENTO

Quimioterapia - terapia sencilla y en combinación

Terapia de primera línea^{1,2}

- Fludarabina³ ± rituximab⁴
- Clorambucil (pulsado o continuo)³ ± prednisona
- Ciclofosfamida ± prednisona
- CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona)
- FC (fludarabina, ciclofosfamida)⁵ ± rituximab

Terapia de segunda línea

- Alemtuzumab⁶
- PC (pentostatina, ciclofosfamida)⁷ ± rituximab
- Quimioterapia (como arriba) ± rituximab o alemtuzumab⁸

¹ Considerar profilaxis para síndrome de lisis tumoral.

² Se debe considerar terapia profiláctica para herpes zoster y pneumocistis en terapia basada en análogos de purina.

³ Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343:1750-7.

⁴ Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood 2003;101:6-14.

⁵ O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2001;19:1414-20.

⁶ Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood 2002;99:3554-61.

⁷ Weiss MA, Maslak PG, Jurcic JG et al. Pentostatin and cyclophosphamide: an effective new regimen in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2003;21:1278-84.

⁸ Se debe usar rituximab y alemtuzumab en combinación solamente cuando haya literatura que apoye su uso combinado.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

CRITERIOS DE RESPUESTA PARA LLC¹

	Respuesta completa	Respuesta parcial ²	Tumor progresivo
Exploración física (incluyendo ganglios, hígado, bazo)	Normal	≥ 50 % reducción	≥ 50 % aumento o nuevo
Síntomas	Ninguna		
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)	≤ 4	≥ 50 % reducción de valor basal antes de tratamiento	> 50 % aumento en linfocitos circulantes
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	≥ 1.5	≥ 1.5 ó 50 % mejora sobre valor basal	
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	> 100	> 100 ó 50 % mejora sobre valor basal	
Hemoglobina (g/dL)	> 11 (sin transfusión)	> 11 ó 50 % mejora sobre valor basal (sin transfusiones)	
Linfocitos en médula ósea (%)	< 30; sin nódulos		
Otro	Duración ≥ 2 m	Duración ≥ 2 m	Síndrome de Richter

¹Cheson BD, Bennett JM, Grever M et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;87(12):4990-7.

²El paciente debe mostrar una reducción de ≥ 50% en linfocitos en sangre periférica a partir del valor basal antes del tratamiento y ≥ 50% de reducción en linfadenopatía y/o ≥ 50% de reducción en el tamaño del hígado y/o bazo (si era anormal antes de la terapia), al igual que una o más de las características restantes.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos..

DIAGNÓSTICO

ESENCIAL:

- Revisión de la hemopatología de todos los cortes por lo menos con un bloque de parafina representativo del tumor. Rebiopsiar si el material de consulta no arroja un diagnóstico.
- Una AAF sola no es conveniente para el diagnóstico inicial de linfoma. Sin embargo, en algunas circunstancias una combinación de estudios morfológicos y de citometría de flujo pueden proporcionar información adecuada para llegar a un diagnóstico.^b
- Inmunofenotipificación para establecer el diagnóstico^c
 - Panel de parafina: CD20 (L26/Pan B), CD3, CD5, CD10, bcl-2 o
 - Análisis de marcadores de superficie celular por citometría de flujo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10

ÚTIL EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS:

- Estudios inmunohistoquímicos
 - Panel de cortes congelados: kappa/lambda, CD5, CD23, CD10, CD43, CD20
 - Panel de parafina: bcl-6, ciclina D1 (si CD 10- y / o CD5+ ó CD43+), CD43,^d kappa/lambda
- Análisis genético molecular para detectar receptores de antígeno; rearreglo de bcl-2
- Citogenética/FISH para t(14;18)

ESTUDIOS

ESENCIALES:

- Exploración física: atención a áreas con presencia de nódulos, incluyendo el anillo de Waldeyer y para ver el tamaño del hígado y bazo
- Estado funcional
- Síntomas B
- BHC, diferencial, plaquetas
- DHL
- Pánel metabólico integral
- Radiografías de tórax, PA y lat y/o TAC de tórax
- TAC abdominal/pélvica

ÚTIL EN CASOS SELECCIONADOS:

- Biopsia + aspirado de médula ósea^e
- TAC de cuello^f
- Beta-2-Microglobulina
- Estudio de Galio-67^g
- PET
- Ácido úrico
- Hablar de problemas de fertilidad y preservación espermática
- EFPS (electroforesis de proteína sérica)

Etapa I, II → [Ver Terapia Inicial \(FOLL-2\)](#)

Etapa II, tumor abdominal voluminoso
Etapa III, IV → [Ver Terapia Inicial \(FOLL-2\)](#)

^aLinfoma folicular, grado 1-2. El linfoma folicular, grado 3 es un área de controversia. No se ha demostrado que la distinción entre el folicular grado 3a y 3b tenga importancia clínica hasta la fecha. Por lo general, se trata el linfoma folicular, grado 3 de acuerdo con la [Guía del NCCN para Linfoma Difuso de Células B Grandes \(BCEL-1\)](#). Cualquier área de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en un linfoma folicular de cualquier grado debe diagnosticarse y tratarse como un LDCBG.

^bHehn ST, Grogan TM & Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:3046-3052.

^cInmunofenotipo típico: CD10+, bcl-2+, CD23+/-, CD43-, CD5-, CD20+, ciclina D1-. Los casos raros de linfoma folicular pueden ser CD10-, bcl-2-.

^dPuede ser útil distinguir entre células B malignas y benignas en parafina.

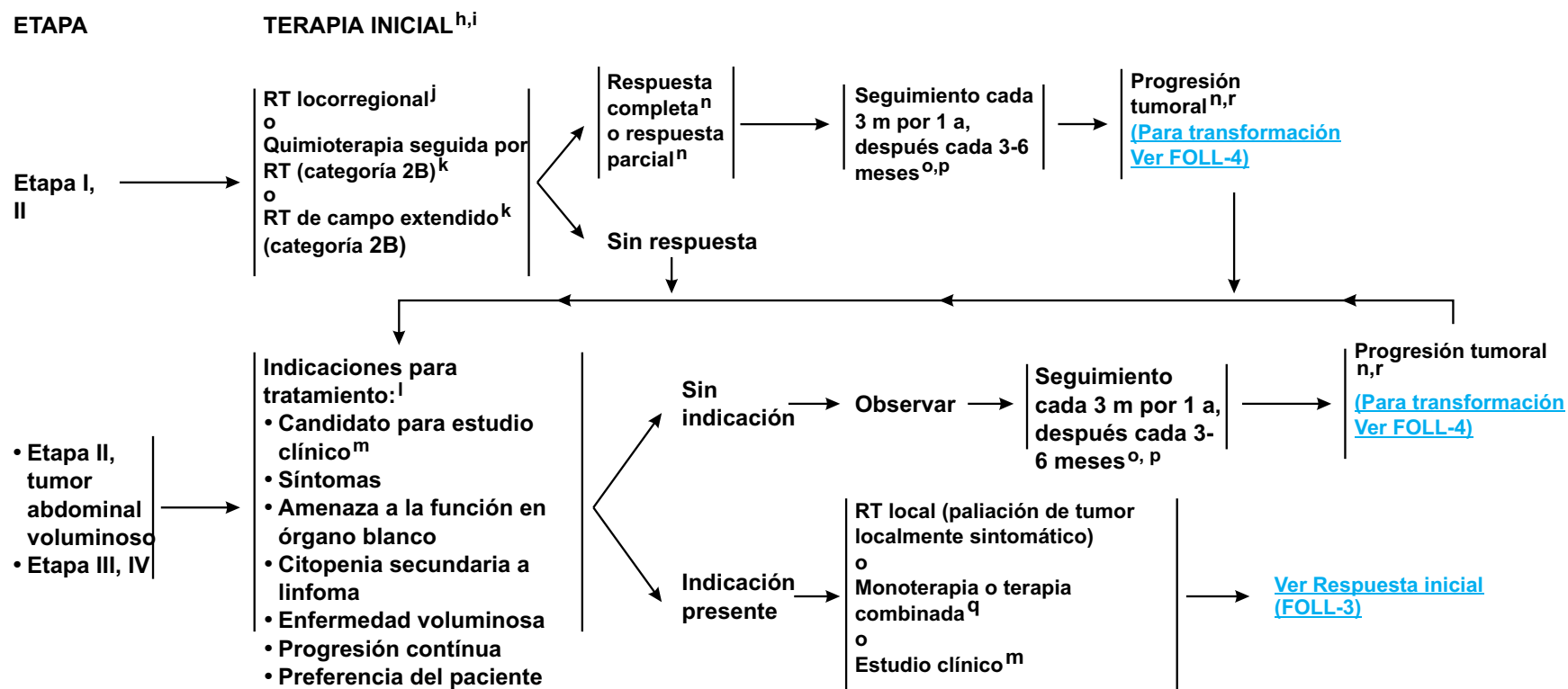
^eLa biopsia bilateral o unilateral es de > 2 cm.

^fPara ayudar a definir la extensión de la enfermedad local.

^gCuando hay sospecha de transformación.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^hLa observación puede ser adecuada en circunstancias en las que la toxicidad de la RT en el campo involucrado (locorregional) supere el posible beneficio clínico.

ⁱCuando se establezca el tratamiento inicial, considere la exclusión de programas profundamente mielotóxicos para los pacientes que pudieran ser candidatos para trasplante autólogo.

^jTratamiento de la región linfode involucrada (30-36 Gy).

^kEl inicio de quimioterapia o RT más extensa puede mejorar la SLF (sobrevida libre de falla), pero no se ha demostrado que mejore la supervivencia global. Éstas son opciones para terapia.

^lVer Criterios GELF (FOLL-A).

^mDebido a la imposibilidad de cura con terapia convencional, considere la terapia de investigación como primera línea de tratamiento.

ⁿVer Criterios de Respuesta para Linfoma (NHODG-A).

^oEl seguimiento incluye pruebas diagnósticas repetidas, incluyendo imagenología (basado en el sitio del tumor y presentación clínica) como está indicado clínicamente (aproximadamente cada 6 meses).

^pLos pacientes en remisión son candidatos para estudios clínicos.

^qVer Programas Sugeridos de Tratamiento (FOLL-B).

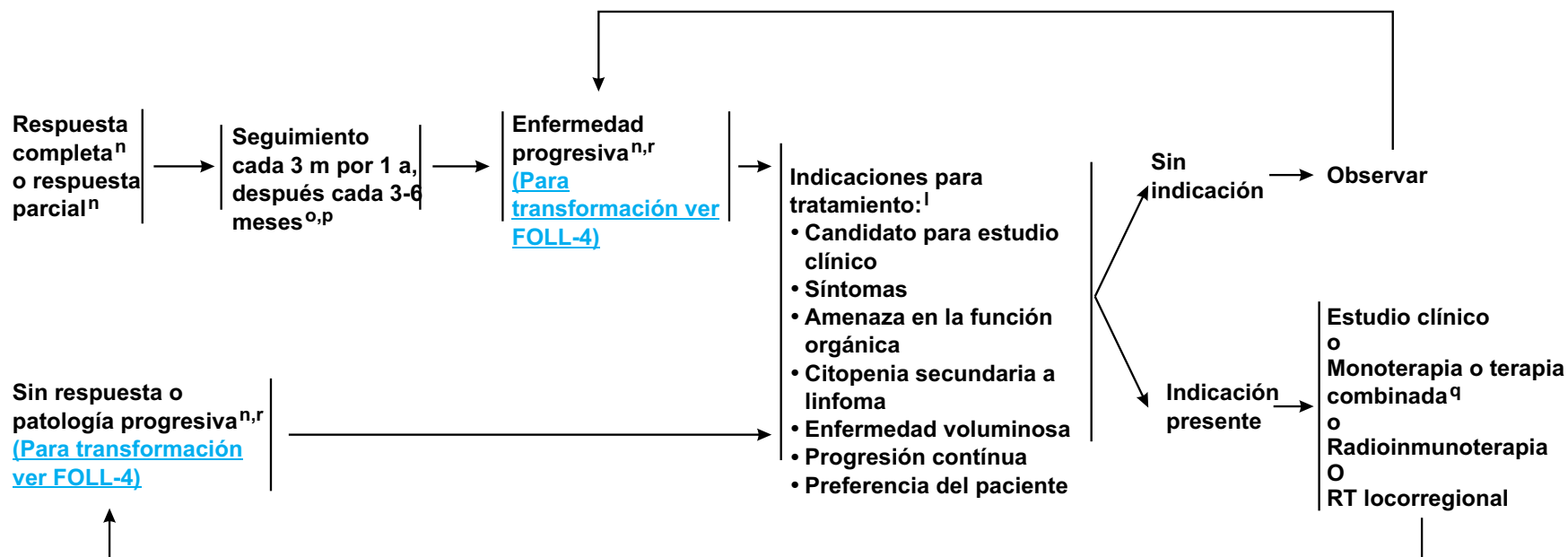
^rEn muchos casos, se debe documentar histológicamente el tumor progresivo para descartar la transformación (preferentemente, biopsia en sitios ávidos de Galio), en especial si están aumentando los niveles de DHL, un sitio está creciendo de manera desproporcionada, se desarrolla tumor extraganglionar, aumenta la recaptura de Galio por arriba del valor basal o se desarrollan nuevos síntomas B. Si se confirma la transformación histológicamente, trate con terapia basada en antraciclina. Ver Manejo de la Transformación (FOLL-4).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

RESPUESTA INICIAL

TERAPIA
ADICIONAL



^lVer Criterios GELF (FOLL-A).

ⁿVer Criterios de Respuesta para Linfoma (NHODG-A).

^oEl seguimiento incluye pruebas diagnósticas repetidas, incluyendo imagenología (basada en el sitio del tumor y de la presentación clínica) de acuerdo con las indicaciones clínicas (aproximadamente cada 6 meses).

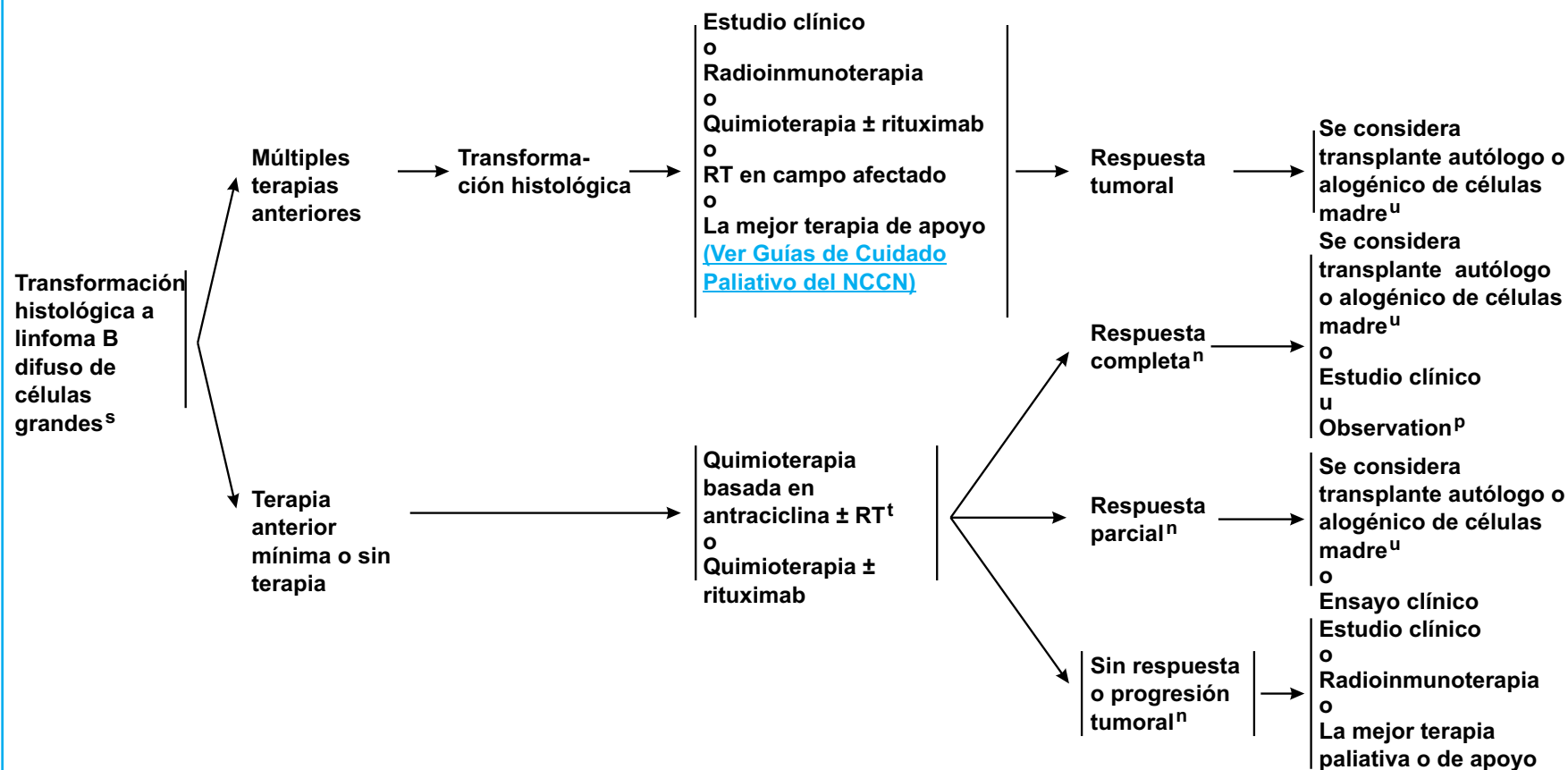
^pLos pacientes en remisión pueden ser candidatos para estudios clínicos.

^qVer Programas Sugeridos de Tratamiento (FOLL-B).

^rEn muchos casos, se debe documentar histológicamente el tumor progresivo para descartar la transformación (preferentemente, biopsia en sitios ávidos de Galio), en especial si están aumentando los niveles de DHL, un sitio está creciendo de manera desproporcionada, se desarrolla tumor extraganglionar, aumenta la recaptura de Galio sobre el valor basal o se desarrollan síntomas B nuevos. Si se confirma la transformación histológica, se trata con terapia basada en antraciclina. [Ver Manejo de la Transformación \(FOLL-4\)](#).

Nota: Todas las recomendación son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA PARA LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES^sⁿVer Criterios de Respuesta para Linfoma (NHODG-A).^pLos pacientes en remisión son candidatos para estudios clínicos.^sEl diagnóstico histológico de transformación requiere áreas claras de LDCBG o de linfoma Hodgkin, no solamente en prolinfocitos o pseudofolículos grandes.^tSi hay transformación locorregional, considere añadir RT.^uSe recomienda que se dé este tratamiento en el contexto de un estudio clínico; también se pueden considerar abordajes no mieloablativos.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

CRITERIOS GELF¹

- Compromiso de ≥ 3 sitios ganglionares, cada uno con diámetro de ≥ 3 cm
- Cualquier masa tumoral ganglionar o extraganglionar con diámetro de ≥ 7 cm
- Síntomas B
- Esplenomegalia
- Derrame pleural o ascitis
- Citopenias (leucocitos $< 1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 100 \times 10^9/L$)
- Leucemia ($> 5.0 \times 10^9/L$ células malignas)

CRITERIOS FLIPI²

Edad	≥ 60 años
Etapas Ann Arbor	III-IV
Nivel de hemoglobina	< 12 g/dL
Nivel sérico de DHL	$> \text{LSN}$ (límite superior de lo normal)
Número de sitios ganglionares ³	≥ 5

Grupo de riesgo de acuerdo con FLIPI

	Número de factores
Bajo	0-1
Intermedio	2
Alto	≥ 3

¹ Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N et al. Doxorubicin containing regimen with or without interferon alfa 2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire 86 trial. J Clin Oncol 1998;16(7):2332-8.

² Solal-Celigny P, Pascal R, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-1265.

³ El mapa de sitios ganglionares es diferente del mapa convencional de sitios de Ann Arbor. Consulte el manuscrito.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PROGRAMAS SUGERIDOS DE TRATAMIENTO¹

Quimioterapia / Inmunoterapia - monoterapia y terapia combinada

Terapia de primera línea

- Rituximab²
- Clorambucil
- Ciclofosfamida³
- CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) ± rituximab (categoría 1 para CVP + R)⁴
- Fludarabina ± rituximab⁵
- FND (fludarabina, mitoxantrona, dexametasona) ± rituximab⁶
- CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) ± rituximab^{5,7} (categoría 2B)

Terapia de segunda línea

- Radioinmunoterapia^{8,9,10,11}
- Transplante autólogo¹²
- Transplante alogénico
- Quimio-inmunoterapia (como arriba)

¹ La elección de la terapia inicial requiere que se tomen en consideración muchos factores, incluyendo edad, co-morbididades y posibilidades futuras de tratamiento (p.ej, ASCT). Por lo tanto, la selección del tratamiento debe ser individualizada.

² Un estudio aleatorizado ha demostrado la extensión de la duración de la remisión con rituximab, pero no se han comprobado beneficios en la supervivencia global.

³ Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2003;21:5-15.

⁴ Marcus R, Imrie K, Belch A et al. An international multi-centre, randomized, open-label, phase III trial comparing rituximab added to CVP chemotherapy alone in untreated stage III/IV follicular non-hodgkin's lymphoma. Blood 2003;102(11) [abstr 87].

⁵ Czuczman, MS, Fallon A, Mohr A et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. Semin Oncol 2002;29:36-40.

⁶ McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. Semin Oncol 2000;27:37-41.

⁷ Hiddemann W, Dreyling MH, Forstpointner R et al. Combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy of follicular lymphoma- results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. Blood 2003;102(11) [abstr 352].

⁸ La selección de pacientes no requiere de transplante previo de células madre, celularidad adecuada de médula > 15%, < 25% de compromiso del linfoma en médula ósea y plaquetas > 100.

⁹ Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:3262-9.

¹⁰ Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:2453-63.

¹¹ Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 2001;19:3918-28.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario..

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

DIAGNÓSTICO

ESENCIAL:

- Revisión de hematopatología de todos los cortes con por lo menos un bloque de parafina representante del tumor. Rebiopsiar si el material de consulta no arroja un diagnóstico.^a
- Una AAF sola no es conveniente para el diagnóstico inicial de linfoma. Sin embargo, en algunas circunstancias una combinación de estudios morfológicos y de citometría de flujo puede proporcionar información adecuada que proporcione un diagnóstico.^b
- Inmunofenotipificación adecuada para establecer un diagnóstico^c
 - Panel de parafina: CD20 (L26/Pan B), CD3, CD5, CD10, bcl-2
 - o
 - Análisis de marcadores de superficie celular por citometría de flujo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10
- Tinción de *Helicobacter pylori* (gástrica)

ÚTIL EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS:

- Estudios inmunohistoquímicos
 - Panel de corte congelado: kappa/lambda, CD5, CD23, CD10, CD43, CD20
 - Panel de parafina: bcl-6, ciclina D1 (si CD 10- y/o CD5+ ó CD43+), CD43,^d kappa/lambda
- Análisis de genética molecular para detectar rearrreglos en los receptores de antígeno; PCR para t(11;18)
- Citogenética / FISH para t(11;18)

^aSe debe tomar otra biopsia en los infiltrados linfoides atípicos no diagnósticos que son *H. Pylori* positivos para confirmar o excluir linfoma antes del tratamiento de *H. pylori*.

^bHehn ST, Grogan TM & Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:3046-3052.

^cInmunofenotipo típico: CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/+ , CD43-/+ y ciclina D1-, folículos bcl-2-.

^dPuede ser útil para distinguir entre células B benignas y malignas en parafina.

^ePara ayudar a definir la extensión de la enfermedad local.

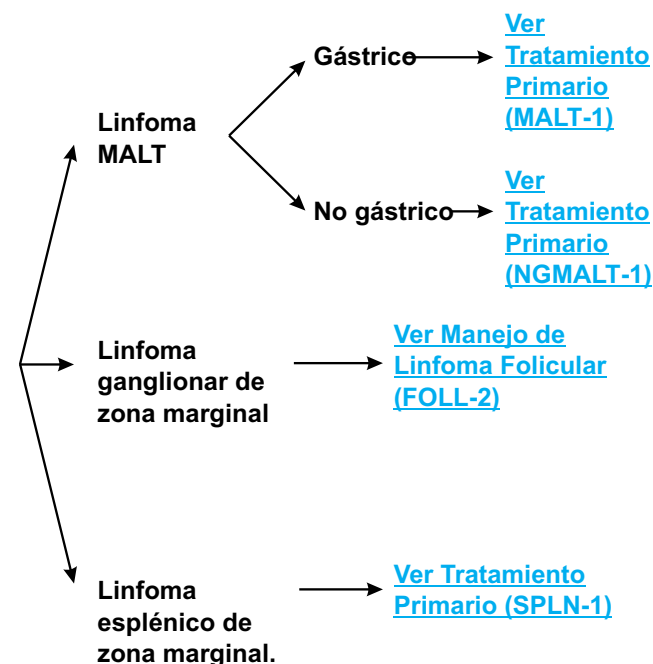
ESTUDIOS

ESENCIALES:

- Exploración física con estado funcional
- BHC, diferencial, plaquetas
- Panel metabólico integral
- DHL
- Radiografía de tórax y / o TAC
- TAC de abdomen / pelvis

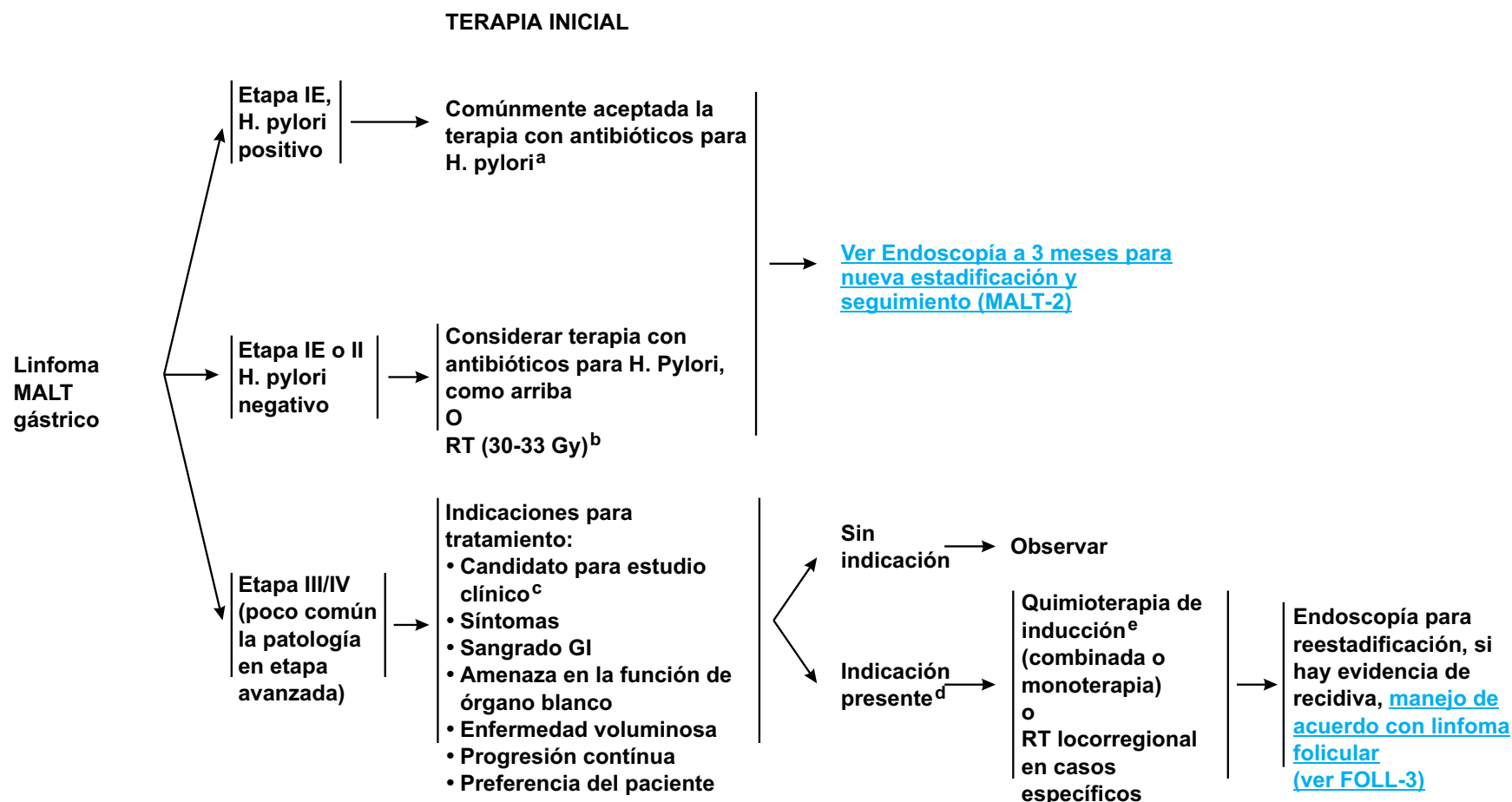
ÚTILES EN CASOS SELECCIONADOS

- Ultrasonido endoscópico
- TAC de cuello^e
- Pruebas adicionales de *H. pylori* (anticuerpos, prueba de aliento, etc)
- Serie GI superior
- Seguimiento de intestino delgado
- Biopsia de médula ósea ± aspirado
- Endoscopia con biopsias múltiples de sitios anatómicos



Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^aUn t(11;18) es un predictor de falta de respuesta a antibióticos, se debe considerar un tratamiento alternativo.

^bSi es negativo en histología y anticuerpos séricos, se recomienda RT.

^cConsiderando que es incurable con terapia convencional, se considera la terapia de investigación como la primera línea de tratamiento.

^dPor lo general, la resección quirúrgica está limitada a situaciones clínicas específicas, es decir, hemorragia que pone en riesgo la vida.

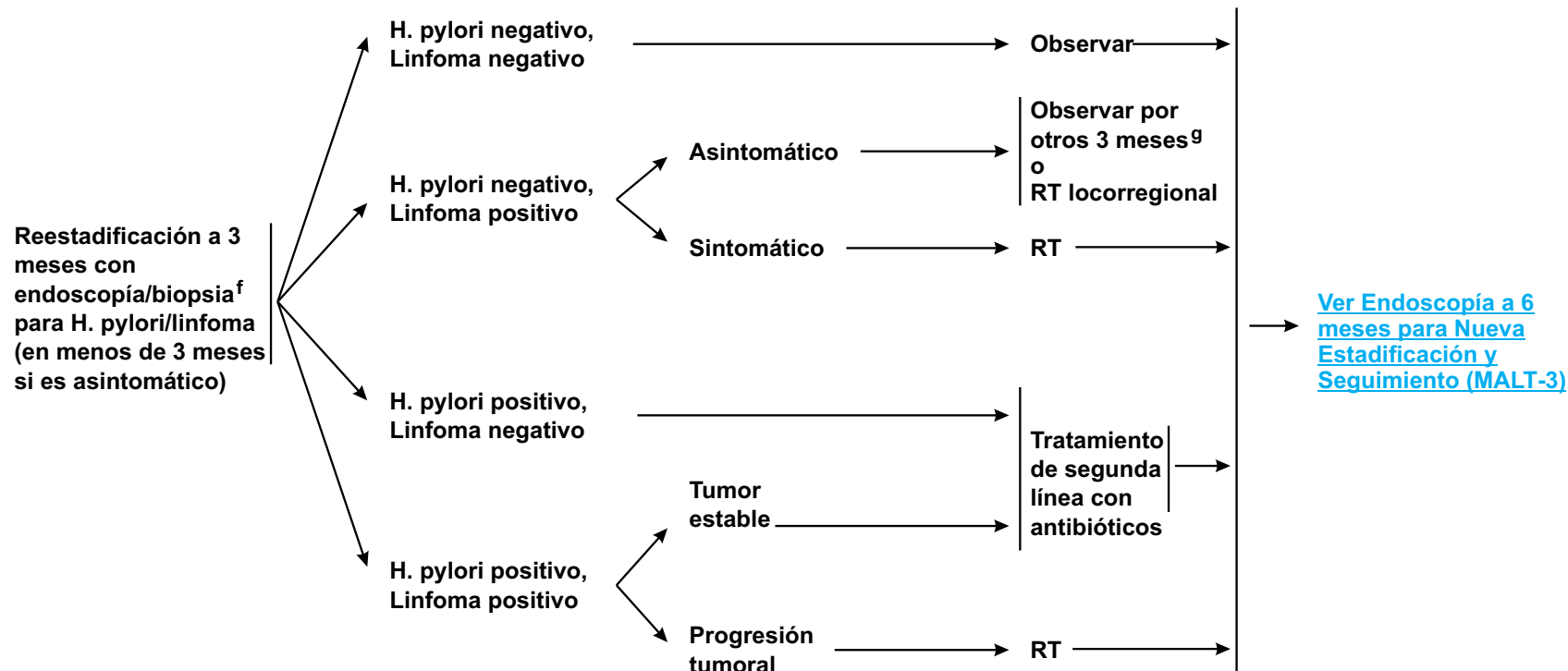
^e[Ver Programas Sugeridos de Tratamiento \(FOLL-B\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

ENDOSCOPIA A 3 MESES PARA REESTADIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO

TERAPIA ADICIONAL



^fBiopsia para descartar linfoma de células grandes.

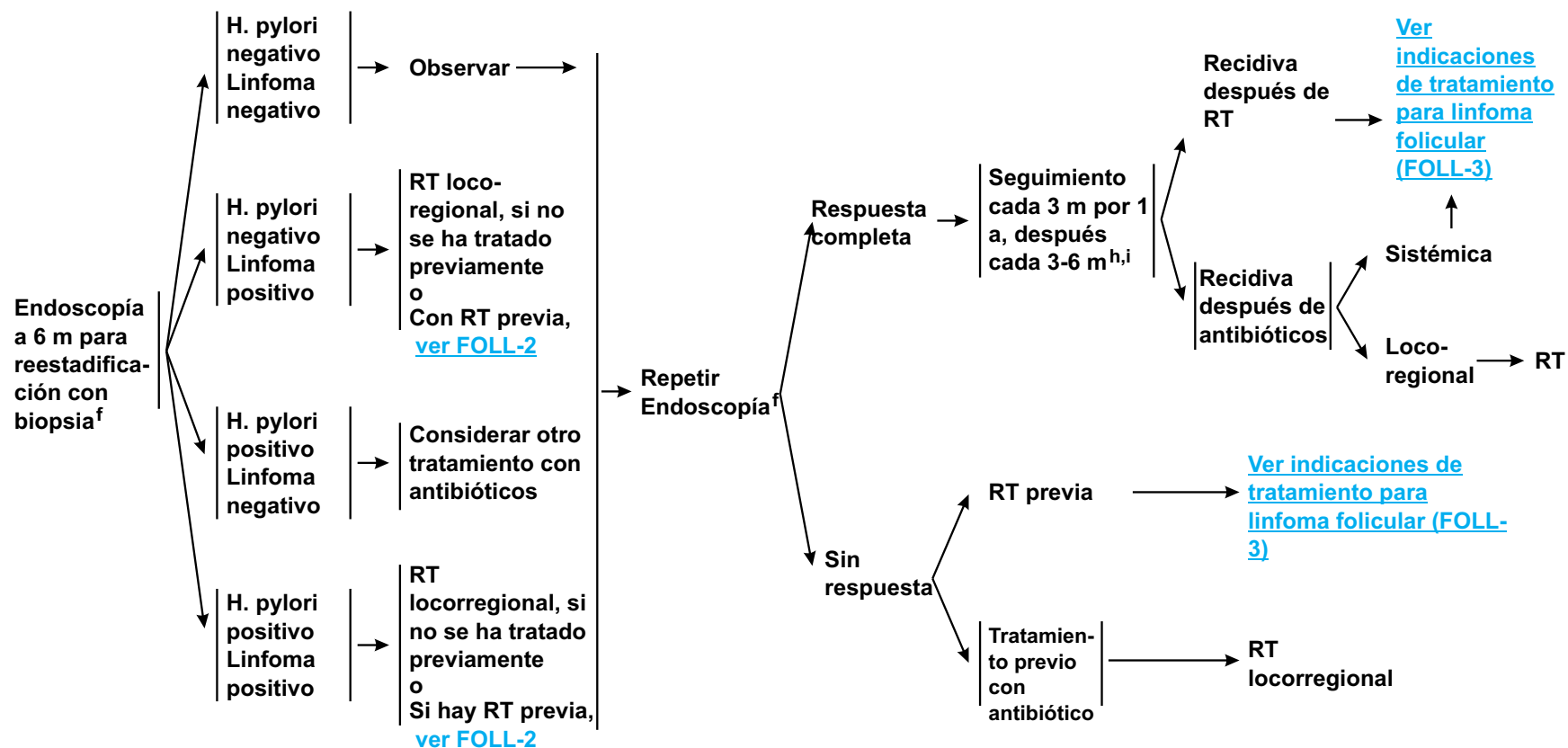
^gSi la reevaluación sugiere un tumor de respuesta lenta o no progresión asintomática, podría recomendarse la observación continua. Se puede considerar RT a los 3 meses después de la observación, pero se puede prolongar a 18 m (categoría 2B).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

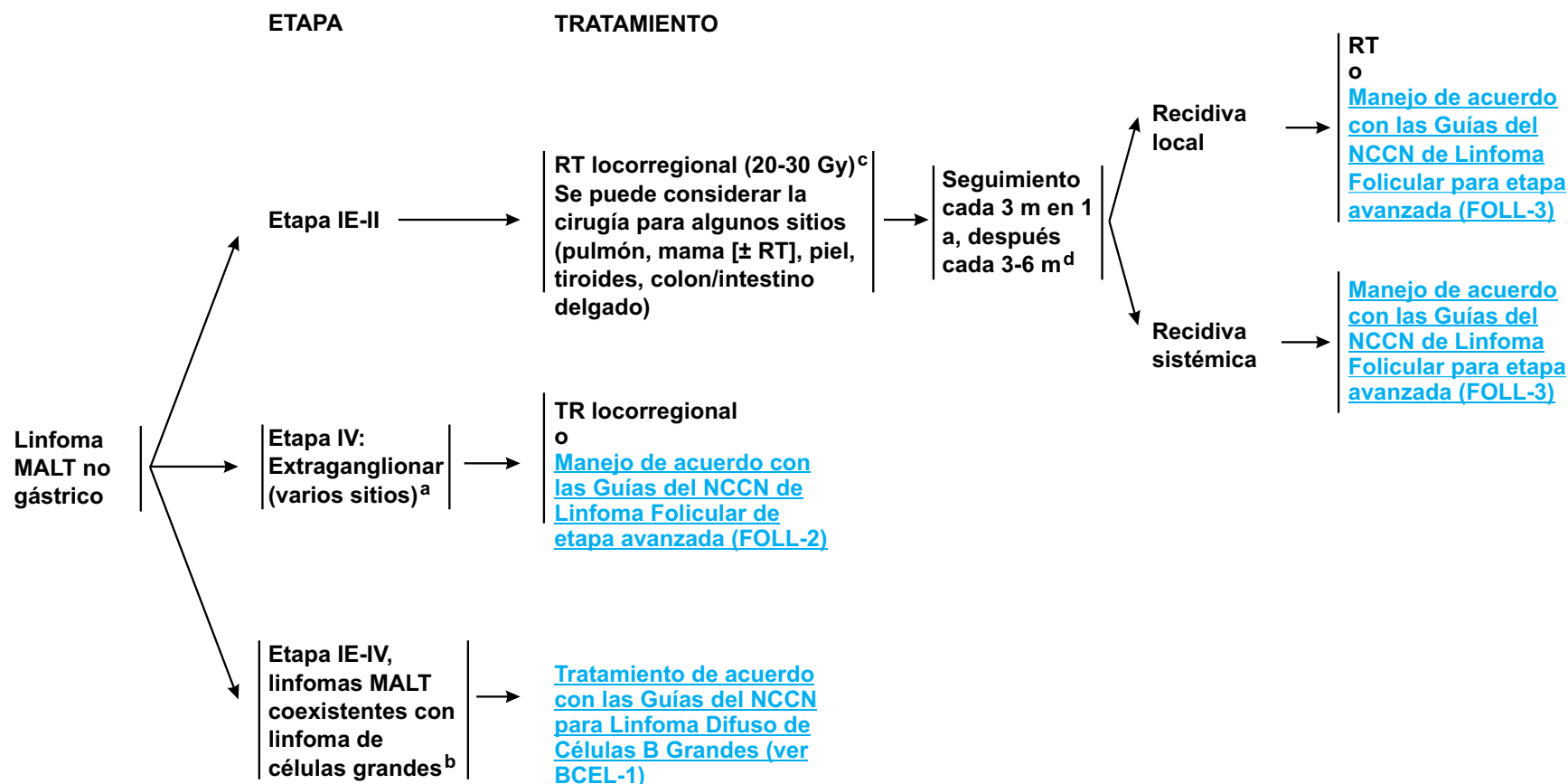
Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

ENDOSCOPIA A 6 M PARA
REESTADIFICACIÓN Y
SEGUIMIENTO

ENDOSCOPIA DE SEGUIMIENTO

^fBiopsia para descartar linfoma de células grandes.^hSe desconoce el intervalo óptimo para la endoscopia de seguimiento.ⁱEl seguimiento incluye la repetición de pruebas diagnósticas, incluyendo imagenología (basado en el sitio del tumor y presentación clínica), como se indique clínicamente (aproximadamente cada 6 meses).**Nota:** Todas las categorías son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^aEl tratamiento de cada sitio puede estar indicado (por ejemplo, conjuntiva bilateral).

^bEl LDCBG coexistente con linfoma de células MALT se maneja como LDCBG.

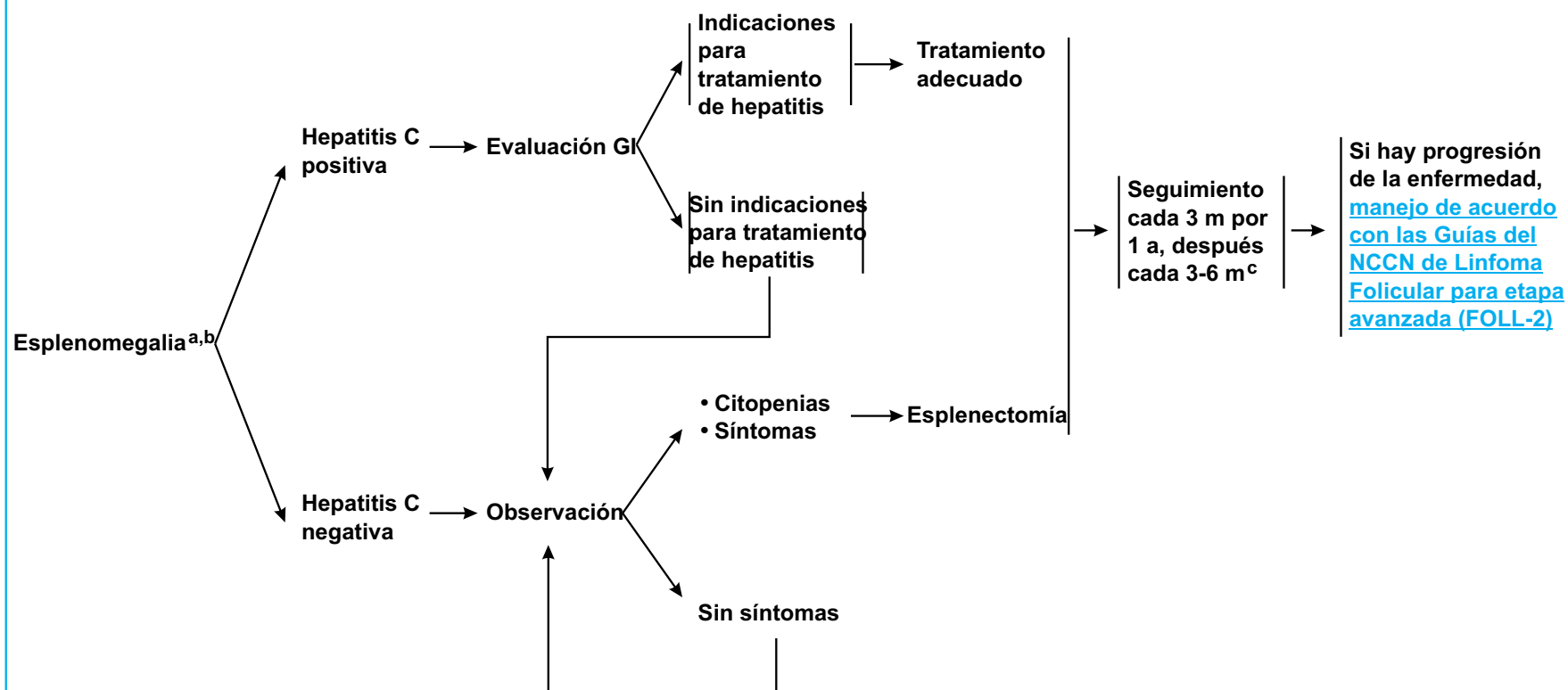
^cLa dosis depende del sitio y la dosis más baja se reserva para compromiso ocular.

^dEl seguimiento incluye la repetición de estudios diagnósticos, incluyendo imagenología (basado en el sitio del tumor y presentación clínica), como se indique clínicamente (aproximadamente cada 6 meses).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA



^aSospecha de alteración linfoproliferativa de células B. Se recomienda evaluación con inmunofijación y electroforesis de proteínas séricas. Sangre periférica y médula ósea para citometría de flujo ([Ver MZL-1](#)).

^bA veces es adecuado proceder a esplenectomía para establecer un diagnóstico definitivo.

^cEl seguimiento incluye la repetición de pruebas diagnósticas, incluyendo imagenología, si está clínicamente indicado (basado en el sitio del tumor y en la presentación clínica).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

DIAGNÓSTICO

ESENCIAL:

- Revisión de hematopatología de todos los cortes con por lo menos un bloque de parafina representativo del tumor. Rebiopsiar si el material no arroja un diagnóstico.
- No se recomienda AAF sola para el diagnóstico inicial de linfoma. Sin embargo, en algunas circunstancias, una combinación de estudios morfológicos y de citometría de flujo podrían proporcionar información adecuada para obtener un diagnóstico.^b
- Inmunofenotipificación adecuada para establecer diagnóstico.^c
 - Panel de parafina: CD20 (L26/Pan B), CD3, CD5, ciclina D1
 - o
 - Análisis de marcadores de superficie celular por citometría de flujo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, FMC7
 - FISH para t(11;14) o IHC para ciclina D1

ÚTIL EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS:

- Panel de cortes congelados: kappa/lambda, CD5, CD23, CD10, CD43, CD79a
- Panel de parafina: CD43,^d p53
- Análisis de genética molecular para detectar los rearrreglos en los receptores de antígeno; rearrreglos de bcl-1

ESTUDIOS

ESENCIALES:

- Exploración física: atención a áreas con ganglios, incluyendo anillo de Waldeyer y para definir el tamaño de hígado y bazo
- Estado funcional
- Síntomas B
- BHC, diferencial, plaquetas
- Panel metabólico integral
- DHL
- Radiografías de tórax, PA y lat y/o TC de tórax
- Biopsia de médula ósea ± aspirado
- TAC de abdomen / pelvis
- Colonoscopia^e

ÚTILES EN ALGUNAS CIRCUNSTANCIAS

- Endoscopia superior
- TAC de cuello^f
- Ácido úrico
- Hablar de problemas de fertilidad y banco de esperma
- Punción lumbar (para variante blástica en biopsia de SNC)
- Beta-2-Microglobulina

[Ver Terapia de Inducción \(MANT-2\)](#)

^aÉsta es una entidad recientemente definida que es incurable con las terapias convencionales.

^bHehn ST, Grogan TM & Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:3046-3052.

^cInmunofenotipo típico: CD5+, CD20+, CD43+, CD23-/-+, ciclina D1+, CD10-/-+ Nota: Algunos casos de LCM pueden ser CD5- ó CD 23+. Si hay sospecha en el diagnóstico, se debe realizar tinción de ciclina D1 o FISH para t(11;14).

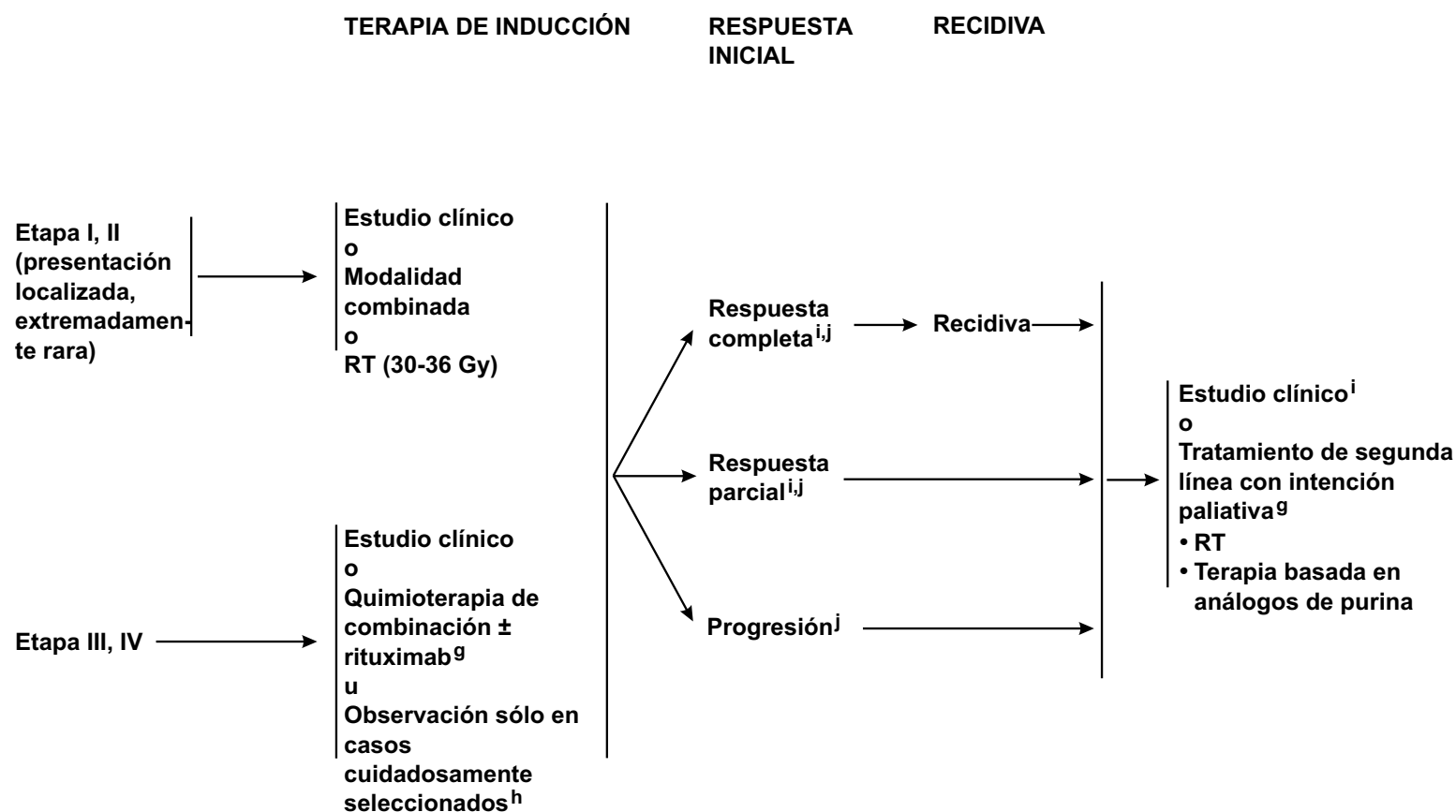
^dPuede ser útil para distinguir entre células B benignas y malignas en parafina.

^eSi no se realizó antes del tratamiento, entonces es necesario después del tratamiento para confirmar una respuesta completa.

^fPara ayudar a definir la extensión local de la enfermedad.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^gVer Programas Sugeridos de Tratamiento (MANT-A).

^hPor lo general, los pacientes asintomáticos con adenopatía estable y patología no voluminosa tienen un patrón nodular.

ⁱOpción para estudios clínicos de terapia adyuvante o para patología recidivante con terapia de dosis alta con trasplante autólogo o alogénico de células madre, inmunoterapia con trasplante no-mieloablato de células madre o evaluación de tratamiento con agentes nuevos, según sea conveniente.

^jVer Criterios de Respuesta para Linfoma (NHODG-A).

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regreso a Índice de Contenido de Linfoma No Hodgkin](#)

CRITERIOS DE RESPUESTA PARA LINFOMA

Categoría de respuesta	Exploración física	Ganglios linfáticos	Conglomerados ganglionares	Médula ósea
RC	Normal	Normal	Normal	Normal
Rcu	Normal	Normal	Normal	Indeterminada
	Normal	Normal	> 75% reducción	Normal o indeterminada
RP	Normal	Normal	Normal	Positiva
	Normal	≥ 50% reducción	≥ 50% reducción	Irrelevante
	Reducción en hígado / bazo	≥ 50% reducción	≥ 50% reducción	Irrelevante
Recidiva/ Progresión	Hígado / bazo más grandes, sitios nuevos	Nuevos o aumento	Nuevas o aumento	Reaparición

Fuente: Tabla 2 de Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al: Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma. J of Clin Oncol 17(4); 1999: 1244. Reimpreso con la autorización de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica.

[Regresar a Contenido
Linfoma No Hodgkin](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Estadificación**Tabla 1****Clasificación propuesta por la OMS de tumores linfoides****Tumores de células B**

- Tumor precursor de células B
 - › Leucemia / linfoma linfoblástico precursor de células B (leucemia linfoblástica aguda precursora de células B)
- Tumores maduros (periféricos) de células B^a
 - › Leucemia linfocítica crónica de células B / linfoma linfocítico pequeño
 - › Leucemia prolinfocítica de células B
 - › Linfoma linfoplasmacítico
 - › Linfoma esplénico de células B de zona marginal (± linfocitos vellosos)
 - › Leucemia de células pilosas
 - › Mieloma / plasmacitoma de células plasmáticas
 - › Linfoma extraganglionar de células B de zona marginal de tipo MALT
 - › Linfoma ganglionar de células B marginal (± células B monocitoides)
 - › Linfoma folicular
 - › Linfoma de células del manto
 - › Linfoma difuso de células B grandes
 - Linfoma mediastinal de células B grandes
 - Linfoma de derrame primario
 - › Linfoma de Burkitt / leucemia de células de Burkitt

^aLos tumores de células B y T y de células NK se agrupan de acuerdo con las presentaciones clínicas principales (predominantemente diseminados / leucémicos, extraganglionares primarios, predominantemente ganglionares).

Tumores de células T y de células asesinas naturales

- Tumor precursor de células T
 - › Linfoma / leucemia linfoblástica precursora de células T (leucemia linfoblástica aguda de células T)
- Tumores maduros (periféricos) de células T
 - › Leucemia prolinfocítica de células T
 - › Leucemia linfocítica granular de células T
 - › Leucemia agresiva de células asesinas naturales (NK)
 - › Linfoma / leucemia de células T adultas (HTLV1+)^b
 - › Linfoma extraganglionar de células NK/T, tipo nasal
 - › Linfoma de células T de tipo enteropatía
 - › Linfoma hepatoesplénico de células T gamma-delta
 - › Linfoma subcutáneo de células T de tipo paniculitis
 - › Mucosis fungoides / síndrome de Sézary
 - › Linfoma anaplásico de células grandes, células T/nulas, de tipo cutáneo primario
 - › Linfoma periférico de células T, no caracterizado de otra manera
 - › Linfoma angioinmunoblástico de células T
 - › Linfoma anaplásico de células grandes, células T/nulas, de tipo sistémico primario

^bHTLV1+ indica virus de leucemia de células T humano; MALT tejido linfoide asociado con mucosa; asesinas naturales.

De Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds): World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001.

Tabla 2**Modificación de Cotswolds del Sistema de Estadificación Ann Arbor****Etapas Área de compromiso**

I	Grupo de un solo ganglio linfático
II	Grupos de varios ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma
III	Grupos de varios ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma
IV	Varios sitios extraganglionares o ganglios linfáticos y tumor extraganglionar
X	Volumen > 10 cm
E	Extensión extraganglionar o un sitio aislado de tumor extraganglionar
A/B	Síntomas B: pérdida de peso > 10%, fiebre, sudoración nocturna abundante

Fuente: Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J of Clin Onc* 7(11): 1630-1636, 1989.

Tabla 3**Sistemas de clasificación del LLC****SISTEMA DE RAI^a**

Etapas	Descripción	Estado de riesgo
0	Linfocitosis, linfocitos en sangre > 15,000/mm ³ y > 40% de linfocitos en la médula ósea	Bueno
I	Etapas 0 con ganglio(s) alargados	Intermedio
II	Etapas 0-I con esplenomegalia, Hepatomegalia, o ambas	Intermedio
III	Etapas 0-II con hemoglobina < 11.0 g/dL O hematocrito < 33%	Alto
IV	Etapas 0-III con plaquetas < 100,000/mm ³	Alto

SISTEMA DE BINET^b

Etapas	Descripción
A	Linfocitosis > 15,000/mm ³ , linfocitos > 40% en médula ósea, sin anemia o trombocitopenia, menos de tres sitios de ganglios linfáticos
B	Etapas A con tres o más sitios de ganglios linfáticos, incluyendo hígado o bazo
C	Anemia < 11.0 g/dL en hombres, < 10.0 g/dL en mujeres, o plaquetas < 100,000/mm ³

^aFuente: Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219 - 234.

^bFuente: Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al.: A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48(1): 198-206, 1981.

Manuscrito

Categorías de Consenso del NCCN

Categoría 1: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de alto nivel, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2A: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2B: Hay un consenso no uniforme del NCCN (pero sin desacuerdos graves), basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 3: Hay desacuerdos importantes dentro de la NCCN acerca de que la recomendación es apropiada.

Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Panorama general

Se calcula que en 2004 se diagnosticarán 54,370 casos nuevos de linfoma No Hodgkin (LNH), incluyendo 28,850 en hombres y 25,520 en mujeres, y que 19,410 personas con LNH morirán de esta patología este año. El LNH es el sexto sitio de mayor prevalencia de casos nuevos de cáncer entre hombres y mujeres, representando 4 % de estos casos. EL LNH también es la sexta causa principal de mortalidad entre los hombres y la séptima entre las mujeres.¹

El linfoma No Hodgkin sigue aumentando en incidencia. Este incremento puede explicarse parcialmente por el LNH que se desarrolla en los casos de infección por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH). Gran parte del aumento en la incidencia se ha observado en pacientes en las sexta y séptima décadas de sus vidas.

La edad promedio de personas con LNH se ha elevado en las últimas dos décadas, pasando de finales de la quinta década de vida a principios de la sexta.² Como resultado, los pacientes con LNH también pueden tener otras co-morbilidades importantes, lo que complica las opciones de tratamiento.

Se pueden clasificar los linfomas No Hodgkin tomando como base su morfología, historia natural y características inmunofenotípicas y moleculares. La clasificación más reciente de la OMS del LNH ([Tabla 1](#)) incorpora información inmunofenotípica y genética e incluye varias entidades adicionales y recién identificadas, no reconocidas por la Formulación Internacional de Trabajo.³ En la actualidad no existe una descripción integral de la historia natural y características clínicas de todos los diagnósticos de LNH reconocidos por la clasificación de la OMS. Sin embargo, el Proyecto Internacional de Clasificación de los Linfomas investigó entre 1,403 casos de linfoma para identificar los trece tipos histológicos más comunes que representan aproximadamente 90 % de los casos de LNH en Estados Unidos.⁴ Los hallazgos fueron los siguientes: difuso de células B grandes, 31%; linfoma folicular, 22%; linfoma linfocítico pequeño (leucemia linfocítica crónica), 6%; linfoma de células del manto, 6%; linfoma periférico de células T, 6% y linfoma de células B de zona marginal, de tipo de tejido linfoide asociado con mucosa (MALT), 5%. Cada uno del resto de los subtipos ocurrió en menos del 2% de los casos. Los linfomas compuestos no se incluyeron en estas cifras de distribución.

Se desarrollaron las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para los tipos histológicos más comunes del LNH - leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma linfocítico pequeño (LLP), linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes - y para patologías menos comunes con historias naturales y terapias únicas - linfoma de zona marginal (LZM), linfoma de células del manto, y subtipos de linfoma sumamente agresivos, incluyendo los linfomas de

Burkitt y linfoblásticos, al igual que los linfomas de SIDA. Todavía no se han desarrollado las guías del NCCN para los linfomas anaplásicos de células T y periféricos de células T. Sin embargo, muchos investigadores del NCCN manejan estas patologías de la misma manera en que tratan los tumores agresivos difusos de células B grandes (excepto por la inclusión de rituximab) o incluyen a los pacientes en un estudio clínico.

Algunos componentes del diagnóstico y terapia de los diferentes linfomas no Hodgkin son similares. En todos los casos, el primer paso fundamental es hacer un diagnóstico patológico correcto. Se recomienda una biopsia incisional o excisional de ganglio linfático para establecer el diagnóstico de LNH. La aspiración con aguja fina (AAF) no se considera adecuada para el diagnóstico inicial de LNH (aunque podría ser suficiente para establecer una recidiva) y no se recomienda una biopsia con aguja a menos que la situación clínica indique que es el único medio seguro para obtener tejido diagnóstico. Estudios recientes muestran que la AAF no es efectiva en costos y que puede dar la pauta equivocada para el tratamiento.^{5,6} Sin embargo, en algunas circunstancias, una combinación de estudios morfológicos y de citometría de flujo pueden proporcionar información adecuada que arroje un diagnóstico ([CSLL-1](#)). Esto es especialmente cierto para el diagnóstico de LLC. En otras entidades que se presentan en la fase leucémica, por ejemplo, linfoma folicular o linfoma de las células del manto, se sigue prefiriendo una biopsia para definir el subtipo histológico. La evaluación patológica básica es la misma en cada una de las guías, aunque una evaluación adicional podría ser útil en algunas circunstancias para aclarar un diagnóstico en particular; todo esto se define en la evaluación patológica de cada una de las guías. Se deben comentar los problemas de fertilidad y se deben obtener espermatozoides en algunas circunstancias.⁷

Cada una de las guías de tratamiento empieza con la evaluación

hematopatológica de la patología indicada (Diagnóstico). Cada una de las guías incluye también los estudios recomendados de estadificación (Estudios) y las opciones terapéuticas en el diagnóstico y recidiva (Terapia). Los resúmenes a continuación hacen hincapié en los aspectos únicos del diagnóstico, estadificación ([Tabla 2](#)) y tratamiento de las patologías específicas que cubren las Guías para la Práctica en Linfoma No Hodgkin del NCCN.

Leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico pequeño

Diagnóstico

La leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico pequeño (LLC / LLP) son manifestaciones diferentes de la misma enfermedad y se manejan básicamente de la misma manera. Al igual que con todos los tumores linfoides, la revisión hematopatológica adecuada es fundamental para establecer un diagnóstico correcto de LLC / LLP. Los estudios de citometría de flujo que se realizan en pacientes con carga celular leucémica incluyen kappa / lambda para tener acceso a las clonalidad. El inmunofenotipo típico en LLC / LLP es CD5+, CD19+, CD20 dim, CD23+, CD43+/-, Cd10- y ciclina D1-. Es esencial distinguir el LLC / LLP del linfoma de células del manto, ya que ambos son tumores de células B CD5+ B. La ciclina D1- es crítica en esta diferenciación de tipos de tumores.

También se debe contar con material adicional montado en parafina para la inmunofenotipificación para establecer el linaje y clonalidad. Un panel estándar de parafina de estudios inmunohistoquímicos incluye un marcador Pan de células B y de células T para distinguir los tumores de células B y células T. Los reactivos inmunohistoquímicos están disponibles en algunos laboratorios para detectar CD5, Cd23 y ciclina D1. Éstos pueden ser útiles, en especial para diagnosticar el tipo LLC / LLP sin células circulantes.

Han surgido varios marcadores como factores pronósticos importantes en el resultado de LLC.⁸ Las aberraciones citogenéticas tienen importancia pronóstica. Se puede realizar FISH para anomalías de 11q-, 13q-, +12 y 17p- (TP53) en tejido fresco o montado en parafina. FISH para la translocación cromosómica t(11;14) puede ayudar a distinguir el linfoma de células del manto de (LCM) de LLC. El estado de mutación variable de genes ha demostrado ser un sólido predictor para el resultado en LLC. Sin embargo, por lo general la determinación del estado de mutación no está disponible como una prueba clínica.^{9,10} Se ha propuesto la evaluación de la expresión de CD38 y / o Zap 70 como sustitutos para el estado de mutación.^{11,12} Los reactivos comerciales están ahora disponibles para la evaluación de Zap 70 y pueden ayudar a establecer el pronóstico, en lugar de la mutación somática variable de genes.

Estadificación

La clasificación de Ann Arbor (véase la [Tabla 2](#)) ha demostrado tener una utilidad limitada en LLC porque los pacientes universalmente tienen compromiso de médula ósea y sangre periférica. En raras ocasiones, los pacientes pueden tener presentaciones solamente ganglionares de LLP. La clasificación de Rai modificada es de gran utilidad clínica y proporciona información pronóstica importante ([Tabla 3](#)). La supervivencia de pacientes con patología de bajo riesgo es básicamente la misma que el índice de supervivencia de controles de la misma edad. Los pacientes con patología de riesgo intermedio tienen una menor supervivencia, en especial cuando existen otros factores adversos, como un tiempo de duplicación linfocitaria de menos de un año. Los pacientes con patología de alto riesgo tienen un mal pronóstico y por lo general requieren de terapia en cuanto se hace el diagnóstico.

Estudios

Los estudios para LLC / LLP son similares a aquéllos de otros tumores linfoides. Las inmunoglobulinas cuantitativas pueden proporcionar información significativa en pacientes con infecciones recurrentes. Aunque clásicamente se ha pensado que el patrón del compromiso de la médula ósea tiene importancia pronóstica, ya no es un factor cuando se usan marcadores pronósticos más confiables, como Zap 70 o FISH. Por lo tanto, la biopsia de médula ósea ya no se considera como una parte requerida de la evaluación de pacientes con LLC, aunque sigue siendo útil para evaluar la etiología de citopenias. La microglobulina-beta-2 puede tener importancia pronóstica, pero no queda claro si esto contribuye o no a los demás factores. Los estudios de tomografía computada (TAC) o de ultrasonido pueden ser útiles para seguir y monitorear el avance de la enfermedad en la presencia de adenopatía. En pacientes anémicos, se deben realizar las cuentas de reticulocitos y una prueba de Coombs directa para evaluar la posibilidad de hemólisis.

Terapia

La terapia de inducción para LLC / LLP difiere en pacientes que se presentan con tumor localizado (etapa I-II de Ann Arbor) o avanzado (etapa III-IV de Ann Arbor). Para los pacientes con tumor localizado, una opción adecuada es radioterapia locorregional u observación. Cuando se sigue el avance de la enfermedad, los pacientes pueden ser tratados de acuerdo a lo que sea necesario con respecto a los síntomas, amenaza en la función del órgano final, citopenia, tumor voluminoso en la presentación, avance constante de la enfermedad, transformación histológica y / o de acuerdo con la preferencia del paciente. Además, como en la actualidad el LLC / LLP es incurable con terapia estándar, la elegibilidad para un estudio clínico es una indicación importante para terapia.

Los pacientes que se presentan con tumor etapa III-IV o cuya patología

es estadificada por otros métodos también reciben el tratamiento necesario, siguiendo estas indicaciones. Los pacientes con citopenia autoinmune podrían necesitar terapia dirigida solamente al proceso autoinmune. Los pacientes con infecciones recurrentes, en especial aquéllos con patógenos encapsulados e hipogamaglobulemia, se pueden beneficiar de gamaglobulina por vía intravenosa.

Por lo general, los pacientes con tumor de bajo riesgo de acuerdo con Rai no cumplen los criterios anteriores para tratamiento. Por definición, los pacientes con tumor de alto riesgo en la clasificación de Rai reciben tratamiento en cuanto se presentan. Los pacientes con tumor de riesgo intermedio, de acuerdo con Rai, pueden ser observados a menos que cumplan uno de los criterios anteriores.

Las opciones actuales para quimioterapia sistémica incluyen la administración de un agente alquilante, un análogo de purina con o sin rituximab, o un programa quimioterapéutico en combinación basado en un agente alquilante. Se debe considerar profilaxis para el síndrome de lisis tumoral. Las opciones adecuadas para terapia de primera línea incluyen fludarabina, con o sin rituximab.^{13,14} El estudio CALGB de fludarabina contra clorambucil demostró superioridad en la tasa de respuesta global (TRG) y sobrevida libre de progresión (SLP) para la fludarabina como terapia inicial, en comparación con clorambucil. El estudio tiene un diseño cruzado y no se encontró diferencia en la sobrevida entre los brazos y, en algunas circunstancias, sugirió que clorambucil como terapia inicial podría ser adecuado. Otros programas aceptables basados en alquilantes incluyen ciclofosfamida (con o sin prednisona) y CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona). El Centro Oncológico MD Anderson ha reportado actividad significativa para CF± R (ciclofosfamida, fludarabina, con o sin rituximab).¹⁵ En la secuencia de estudios FC, la adición de rituximab parece dar como resultado una mejor sobrevida libre de falla. Mediante el uso de un control histórico, el análisis de

estudios CALGB recientes y secuenciales sugieren que la adición de rituximab a fludarabina prolonga la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global. Por lo general, se monitorea a los pacientes que logran una respuesta completa o parcial y solamente se les debe dar terapia adicional dentro del contexto de un estudio clínico (eg, quimioterapia de dosis alta con apoyo de células madre o mantenimiento con anticuerpos).

Las opciones de tratamiento para los pacientes con progresión de la enfermedad son similares a aquéllas disponibles como terapia inicial. La elección de terapia de segunda línea debe tomar en consideración la duración de la remisión y los agentes iniciales usados. Además, alemtuzumab está aprobado para la terapia de LLC recidivante y refractario.¹⁶ La combinación de pentostatina y ciclofosfamida con o sin rituximab (PC±R) ha demostrado actividad significativa en pacientes con recidiva y refractarios.¹⁷

Ocurren tres formas de citopenia autoinmune en LLC / LLP y se podría requerir terapia orientada. La terapia inicial para anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es con esteroides. Se puede usar inmunoglobulina por vía intravenosa en el tratamiento de tumores refractarios. Rituximab y esplenectomía es una opción en pacientes seleccionados, como prednisona, ciclosporina, y ATG (globulina antitimocítica), y están indicados para el tratamiento de aplasia eritrocítica pura.

Linfoma folicular

Diagnóstico

El linfoma folicular tiene un inmunofenotipo característico, que incluye CD10+, CD23+/-, CD43- CD5-, ciclina D1- y *bcl*-2+ (~90%). Casos raros de linfoma folicular pueden ser CD10-, *bcl*-2-. Noventa por ciento de los casos tiene una translocación

cromosómica, t(14;18), que yuxtapone el gen bcl-2 con el lugar de cadena pesada de la inmunoglobulina, que da como resultado la expresión descontrolada de bcl-2. Por lo general, el diagnóstico se establece con facilidad sobre bases histológicas, pero se recomienda la inmunofenotipificación para distinguirlo de un LCM ganglionar.

Estudios

Los estudios diagnósticos para el linfoma folicular son similares a los que se realizan para otros linfomas indolentes. La mayoría de los pacientes se presenta con tumor diseminado. Como el abordaje a la terapia difiere drásticamente entre los pacientes con tumor localizado y aquéllos con tumor diseminado, se debe prestar atención a la presencia o ausencia de compromiso en médula ósea. Las biopsias bilaterales de médula ósea aumentarán el resultado diagnóstico.¹⁸ Se pueden usar los criterios del FLIPI (Índice Internacional para Linfoma Folicular) y del GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) para establecer las opciones de tratamiento.¹⁹

En los pacientes que se presentan con lo que parece ser tumor localizado, un estudio PET podría ser útil para identificar los sitios ocultos de la patología.^{20,21} Sin embargo, es necesario verificar esto en series prospectivas más grandes. La mayoría de los investigadores del NCCN utiliza de manera rutinaria TAC de tórax, abdomen y pelvis como parte de la evaluación diagnóstica. El estudio con galio es útil en casos seleccionados, en especial para descartar los sitios de transformación histológica.

Terapia

El abordaje terapéutico para los linfomas foliculares (grados 1 y 2, clasificación de la OMS) depende del grado de compromiso del tumor inicial. Por lo general, los linfomas foliculares de células grandes (Formulación Internacional de Trabajo) o los linfomas foliculares, grado 3 (clasificación de la OMS / REAL) se tratan de acuerdo con las

guías para linfoma difuso de células B grandes, aunque se reconoce que tienen un riesgo mucho más alto de recidiva. También es necesario mencionar que en la mayoría de los centros, la proporción de pacientes diagnosticados con LF, grado 3 es mayor que la de linfoma folicular de células grandes porque la clasificación de la OMS utiliza el método de conteo de Berard. En estos momentos no se conoce el impacto de este cambio en el manejo de LF, grado 3.

Los pacientes con linfoma folicular localizado no voluminoso (etapa I-II de Ann Arbor) son candidatos para una posible radioterapia locorregional curativa (RT) con dosis de 30 a 36 Gy, quimioterapia seguida de RT (categoría 2B), o RT de campo extendido (categoría 2B).²² La adición de quimioterapia o de RT más extendida puede mejorar la sobrevida libre de falla, pero no se ha demostrado que mejore la sobrevida global. En circunstancias en las que la toxicidad de la RT en el campo comprometido (locorregional) supera el posible beneficio clínico, se recomienda la observación. Si los pacientes recaen después de RT localizada o no responden a la terapia inicial, se deben manejar de la misma manera que los pacientes con presentación sistémica de linfoma folicular.

Los pacientes que se presentan con tumor abdominal voluminoso localizado (etapa II de Ann Arbor) o con tumor etapa III ó IV, la decisión de tratar se basa en las siguientes indicaciones: síntomas, amenaza en la función del órgano blanco, citopenia secundaria a linfoma, tumor voluminoso en la presentación, progresión constante de la enfermedad y / o preferencia del paciente. Como en estos momentos el linfoma folicular es incurable con terapia estándar, la elegibilidad para un estudio clínico es también una indicación adecuada para terapia. Los pacientes con indicaciones para terapia deben tratarse dentro del contexto de un estudio clínico, cuando éste esté disponible. A falta de un estudio clínico adecuado, existen numerosas opciones de tratamiento, incluyendo RT locorregional y

quimioterapia como monoterapia o terapia combinada. La selección de tratamiento debe individualizarse, tomando en consideración la edad, la extensión del tumor, las condiciones de co-morbilidad y las metas de la terapia. La ciclofosfamida usada como monoterapia tuvo una sobrevida a largo plazo equivalente a la quimioterapia combinada.²³ Rituximab como monoterapia tiene una actividad moderada y se puede extender la duración de esta respuesta con mantenimiento; sin embargo, no se ha demostrado ningún impacto en la sobrevida por el mantenimiento.^{24,25} La quimioterapia CVP ha sido durante mucho tiempo un tratamiento estándar para el linfoma folicular, aunque datos presentados recientemente demostraron mejoría en la TGR y en SLP con la adición de rituximab.²⁶ Las combinaciones basadas en fludarabina (F±R y FND±R (fludarabina, mitoxantrona, dexametasona ± rituximab) también han demostrado actividad, pero no se ha comprobado que sean superiores a tratamiento alternativo.^{27,28} CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) en combinación con rituximab ha demostrado que produce una remisión larga y un estudio reciente demostró superioridad cuando sólo se dio CHOP. Sin embargo, la falta de ventaja en la sobrevida y el uso temprano de una antraciclina no fue apoyado de manera universal por el panel (categoría 2B).^{28,29} Además, también se recomienda clorambucil como terapia de primera línea. En general, la adición de rituximab a los programas de quimioterapia para linfoma folicular ha mejorado de manera consistente la tasa global de respuesta, la tasa de respuesta completa y la sobrevida libre de progresión. Sin embargo, todavía falta evidencia clara que apoye una ventaja en la sobrevida. Cuando se elige la terapia inicial, se debe tener cuidado de evitar programas excesivamente mielotóxicos en pacientes que pudieran ser posteriormente candidatos para terapia de alta dosis con apoyo autólogo de células madre. Se debe dar seguimiento a los pacientes que no presentan indicaciones para terapia.

Por lo general, se da seguimiento a los pacientes con respuesta hasta que se presente una recidiva. En ese momento, por lo general está indicada la biopsia para excluir transformaciones histológicas, en especial si hay aumento en los niveles de DHL, un crecimiento desproporcionado en una área, desarrollo de tumor extraganglionar o desarrollo de nuevos síntomas “B”. Se debe orientar la biopsia a áreas ávidas de galio. Si ocurre la transformación a linfoma de células B grandes y el paciente ha recibido terapia previa mínima, la terapia basada en antraciclina o quimioterapia ± rituximab son opciones de tratamiento. Después de esto, se puede considerar terapia autóloga o alogénica de dosis alta (categoría 2B).

En el momento de la recidiva, la decisión de tratar se basa de nuevo en las indicaciones clínicas. Las opciones de tratamiento en la recidiva incluyen las que se presentaron antes, al igual que otras más. Hay dos agentes de radioinmunoterapia disponibles, 90Y-ibritumomab tiuxetan y yodo-131I-tositumomab/tositumomab, y tienen una actividad significativa en el tratamiento de tumores recidivantes y refractarios.³⁰⁻³² La terapia a dosis alta con una fuente autóloga o alogénica de apoyo de células madre también podría ser una opción adecuada para estos pacientes.^{33,34} En el caso de trasplantes alogénicos de células madre, se pueden considerar abordajes no mieoloablativos. Un subgrupo de investigadores del NCCN también consideraría el uso de terapia a dosis alta en pacientes candidato cuyo tumor no responda o progrese después de quimioterapia convencional de rescate (categoría 2B).

Linfoma de zona marginal

Las características y la genética han demostrado que los linfomas de zona marginal (LZM) son un grupo heterogéneo de trastornos que consisten de linfoma MALT, LZM ganglionar y LZM esplénico. Este conocimiento reciente se refleja en las guías actuales de práctica. El

LZM ganglionar se maneja al igual que otros linfomas sistémicos indolentes (ver [Linfoma Folicular](#)). Los linfomas MALT se subdividen en gástricos y no gástricos por la asociación del linfoma MALT gástrico con infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). En el linfoma MALT gástrico, la infección por *H. pylori* desempeña una función crítica en la patogenia del tumor y su erradicación puede producir su remisión.³⁵ Se ha demostrado que otros LZM están asociados con infección crónica; sin embargo, la respuesta del tumor basada en tratamiento de la infección en la mayoría de los linfomas MALT no gástricos sigue siendo anecdótica.³⁶⁻³⁸

Diagnóstico

Se necesita la hematopatología e inmunofenotificación para establecer un diagnóstico. El inmunofenotipo típico del LZM es CD5-, CD10-, CD20+, CD23-/+ , CD43-/+ , ciclina D1-, folículos *bcl-2*. Además, se considera que una tinción de *Helicobacter pylori* es fundamental en el linfoma MALT gástrico. Se debe tomar otra biopsia en los infiltrados linfoides atípicos no diagnósticos que son *H. pylori* - positivos para confirmar o excluir el linfoma antes del tratamiento de *H. pylori*. La evaluación molecular, citogenética o de FISH para la translocación cromosómica t(11;18) que fusiona los genes API2 y MALT1 puede resultar útil porque la detección de esta lesión está asociada con resistencia a antibióticos en el linfoma MALT gástrico.^{39,40} En casos seleccionados, se recomienda la endoscopia con varias biopsias de sitios anatómicos.

Linfoma MALT gástrico

Estudios

Los estudios del linfoma MALT gástrico son similares a los de otros linfomas no Hodgkin. Los aspectos especiales de los estudios para el linfoma MALT gástrico incluyen evaluación endoscópica directa del

tracto gastrointestinal y evaluación adicional de la pieza del tumor para detectar presencia de *H. pylori*. Los estudios adecuados de imagenología incluyen TAC del tórax, abdomen y pelvis y, en algunos casos, biopsia de médula ósea. En algunas instituciones del NCCN, se usa ultrasonido endoscópico para complementar la endoscopia convencional cuando se hacen los estudios iniciales y en el seguimiento.

Terapia

Como ya se ha mencionado, la infección por *H. pylori* desempeña una función fundamental en la patogenia de algunos casos de linfoma MALT gástrico. Se ha evaluado la eficacia de la terapia antimicrobiana como tratamiento para el linfoma MALT gástrico en varios estudios.⁴¹ Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con linfoma MALT gástrico localizado tienen una remisión completa del tumor después de la erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia con antibióticos. Sin embargo, existe cada vez más evidencia de que las recidivas ocurren después del manejo con antibióticos, si el seguimiento de larga duración es adecuado.

Etapas IE de *H. pylori* positivo

Para la patología confinada al estómago, el tratamiento empieza con antibióticos en combinación con un inhibidor de la bomba de protones para bloquear la secreción de ácidos gástricos. La respuesta del tumor podría ser lenta y no se debe hacer otra evaluación endoscópica antes de tres meses después del tratamiento, a menos que el deterioro clínico sea evidente. Si hay evidencia de la translocación cromosómica t(11;18), el tratamiento de la infección por *H. pylori* con antibióticos puede ser poco efectivo y el tratamiento con radioterapia en el campo comprometido es adecuado.^{39,40}

Etapas IE o II de *H. pylori* negativo

Debido a la lenta progresión del tumor y a la dificultad de establecer

una infección por *H.pylori*, en los pacientes con etapa IE *H.pylori*-negativa o etapa II se podría tratar la patología con un ciclo empírico de antibióticos y otra evaluación a los 3 meses con endoscopia. De manera alternativa, estos pacientes pueden ser tratados con RT en el campo afectado si está presente una translocación t(11;18).⁴²

Reevaluación endoscópica después de antibióticos

Para pacientes en quienes la terapia con antibióticos fue el tratamiento primario, se pueden observar cuatro resultados diferentes. El primer resultado incluye a pacientes que tienen una respuesta microbiológica y tumoral, a quienes solamente se observa. El segundo resultado incluye a pacientes que no tienen evidencia de *H.pylori* pero que tienen linfoma persistente. Se indica la RT para pacientes con progresión significativa del tumor o con síntomas. El monitoreo continuo (con otra endoscopia en 3 meses) o RT en el campo comprometido es adecuado para los pacientes asintomáticos. Se puede considerar la RT a partir de los 3 meses después de la observación, pero se puede prolongar la observación hasta por 18 meses (categoría 2B). El tercer grupo incluye a pacientes con *H.pylori* persistente y con linfoma en regresión o estable que son tratados con antibióticos de segunda línea. El cuarto resultado incluye a pacientes que son *H.pylori* positivos y tienen linfoma persistente. Los pacientes con tumor progresivo son tratados con RT. Aquellos con tumor estable son tratados con antibióticos de segunda línea.

La vigilancia de seguimiento consiste en realizar otra endoscopia. Los pacientes que muestran respuesta microbiológica y completa del tumor siguen en observación. Los pacientes con linfoma persistente o recurrente y *H.pylori* negativos después de terapia con antibióticos son tratados con RT locorregional si no han sido tratados antes. Los pacientes cuyo tumor no responde a radiación pueden ser tratados con quimioterapia de un solo agente o combinada. En general, la cirugía se reserva para pacientes con tumor localizado que no han

respondido a otras modalidades terapéuticas.

Etapas III/IV

En pacientes con tumor diseminado, el manejo es similar al manejo de otros linfomas indolentes en etapa avanzada. Al igual que con otros linfomas indolentes, se puede monitorear a un paciente asintomático sin indicación para terapia. La decisión de tratar es guiada por disfunción del órgano blanco o por la presencia de síntomas (como sangrado, saciedad temprana), tumor voluminoso en la presentación, progresión constante de la patología o preferencia del paciente. El tratamiento puede incluir quimioterapia en combinación o de un solo agente o RT locorregional (de acuerdo con las guías de linfoma folicular). Considerando que la terapia convencional no proporciona cura, la terapia de investigación se considera como la terapia de primera línea.

Linfomas MALT no gástricos

Los linfomas MALT no gástricos pueden originarse en muchos sitios, incluyendo la piel, pulmón, glándulas salivales (incluyendo parótida), conjuntiva, próstata, ovario, intestino delgado y colon. Para pacientes con etapa IE o tumor II, la RT locorregional (20-30 Gy) es adecuada para pacientes que se puedan curar. Para algunos sitios del tumor (eg, pulmón, piel, tiroides, colon, intestino delgado, mama), la cirugía primaria es adecuada. Para los linfomas primarios de mama, con frecuencia se emplea RT postoperatoria. Los pacientes con tumor en etapa avanzada se manejan de la misma forma que los pacientes con linfoma folicular y la decisión de tratarlos se basa en las mismas indicaciones. Las histologías agresivas, en las que los linfomas MALT coexisten con linfoma de células grandes, deben manejarse de acuerdo con las guías prácticas para los tumores de células B grandes y difusas.

LZM esplénico

Diagnóstico

Con frecuencia, se supone la presencia de un LZM tomando como base los hallazgos de esplenomegalia con citometría de flujo sanguíneo periférico que, por lo general, revela población de células B monoclonales.⁴³ El compromiso de la médula ósea también es común. Se puede distinguir este linfoma del LLC por la ausencia de expresión de CD5, expresión fuerte de CD20 y la expresión variable de CD23. En algunos casos, se puede establecer el diagnóstico con el hallazgo de proyecciones vellosas en los linfocitos circulantes. La esplenectomía puede establecer el diagnóstico y en muchos casos también es terapéutica.

Estudios

Los estudios son similares a los de otros linfomas indolentes. La citometría de flujo de sangre periférica y médula ósea es esencial en la identificación de una población de células B monoclonales. La TAC de tórax, abdomen y pelvis ayudará a establecer la extensión del tumor. Se ha asociado y se ha implicado la hepatitis C en la patogénesis del LZM esplénico y se debe evaluar para todos los pacientes en quienes se sospecha este diagnóstico.⁴⁴

Terapia

Los pacientes que son positivos para hepatitis C deben tener una consulta de patología para establecer si hay indicaciones para tratamiento de la infección viral. En casos en los que se usan antivirales para manejar la infección de hepatitis, se debe monitorear al paciente para ver si hay respuesta en el tumor. En todos los demás pacientes, si no hay citopenias o síntomas, se les debe observar. Para los pacientes con citopenias o síntomas de pérdida de peso, saciedad temprana o dolor abdominal, la esplenectomía está indicada. Se debe monitorear a los pacientes de manera regular. Si

hay evidencia de recidiva, se maneja a los pacientes de acuerdo con las guías prácticas para linfoma folicular.

Linfoma de células del manto

Diagnóstico

Como consecuencia de la gran disponibilidad de reactivos diagnósticos adecuados, es fácil distinguir el linfoma de células del manto de otros linfomas linfocíticos pequeños.⁴⁵ Se puede establecer el diagnóstico mediante examen histológico en combinación con inmunohistoquímica con un perfil que consiste de CD5+, CD10-/+, CD20+, CD23-/+, (aunque + si son casos raros), Cd43+ y ciclina D1+. Yatabe et al han reportado un resultado diferente entre los pacientes positivos y negativos en ciclina D1, en quienes se detectó la expresión de ciclina D1 por inmunohistoquímica. Por lo tanto, ahora se sugiere que el diagnóstico de LCM requiere de la expresión de ciclina D1, una opinión que comparte el panel.⁴⁶ Sin embargo, todavía no se ha tomado una decisión definitiva al respecto puesto que datos recientes de perfiles genéticos sugieren que la expresión de C1 podría no ser necesaria para la firma molecular del LCM.⁴⁷ La inmunohistoquímica con anticuerpos de ciclina D1 puede ser difícil y, en algunos casos, la citogenética o FISH para t(11;14), juxtaponiendo el lugar de la ciclina D1 con el lugar de la IgH puede resultar útil desde el punto de vista diagnóstico.⁴⁸

Estudios

Los estudios para el linfoma de células del manto es similar a los estudios para muchos linfomas indolentes y algunos linfomas agresivos. El linfoma de células del manto es una patología sistémica con compromiso frecuente de la médula ósea, tracto gastrointestinal y, frecuentemente, una fase leucémica. Por esta razón, es necesario examinar con cuidado la sangre periférica y la médula ósea para

detectar la presencia de células malignas. Como rutina se hace TAC de tórax, abdomen y pelvis. El linfoma de células del manto puede presentarse como poliposis cólica linfomatosa y es común que el colon esté afectado. En estas guías la colonoscopia se considera como una parte rutinaria de la evaluación del LCM. La endoscopia superior y el estudio de PET pueden ser útiles en casos seleccionados. En pacientes con la variante blástica, se realiza una punción lumbar para evaluar si hay compromiso en el líquido espinal.

Terapia

El linfoma de células del manto es el que tiene las peores características de los linfomas indolentes y no Hodgkin agresivos.^{45,49} Al igual que muchos de los tumores linfoides indolentes más comunes, el linfoma de células del manto parece ser incurable con quimioterapia convencional. Sin embargo, el linfoma de células del manto no tiene una historia natural indolente; al contrario, tiene una sobrevida libre de enfermedad y global menor, más característica de los linfomas agresivos. Sin embargo, no hay una norma de atención establecida.

A falta de un manejo estándar para el linfoma de células del manto, los pacientes con esta enfermedad deben ser canalizados para que participen en estudios clínicos prospectivos. Pocos pacientes se presentan con LCM localizado y la literatura publicada disponible sobre su manejo es retrospectiva y anecdótica. Sin considerar los estudios clínicos, el panel recomendó una terapia de modalidad combinada o radioterapia en el campo afectado, aunque esto se basó en principios de tratamiento, considerando que no había datos en los que se pudieran basar estas recomendaciones.

La gran mayoría de pacientes con LCM tendrá tumor en etapa avanzada y requerirá terapia sistémica. Para los pacientes que no tienen acceso a estudios clínicos para terapia de primera línea, hay

varios programas que han comprobado tener actividad significativa, incluyendo R-HyperCVAD (rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona) alternando con metotrexate y citarabina R-CHOP y R-EPOCH (rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) aunque es común la recidiva con un tiempo medio de 15 a 18 meses sin trasplante adyuvante de células madre (autólogo o alogénico).⁵⁰⁻⁵⁴ La remisión inicial debe ser seguida por trasplante de células madre en pacientes que sean candidatos, ya que esto se ha relacionado con una cierta evidencia de remisión durable. El trasplante alogénico de células madre solamente o en un estudio clínico se considera como la terapia de consolidación de primera línea ([MANT-A](#)).

El abordaje óptimo para el tumor recidivante todavía no ha sido definido. Por esta razón, se recomienda la inclusión de pacientes en estudios clínicos. Los datos han demostrado que los agentes usados como monoterapia, como cladribina y bortezomib, podrían tener una función que desempeñar.⁵⁵⁻⁶⁰ La combinación, como ciclofosfamida y fludarabina,⁶¹ PCR (pentostatin^a, ciclofosfamida, rituximab) y FCMR (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona, rituximab)⁶² también tienen actividad. Se ha demostrado una marcada actividad antitumoral para rituximab más talidomida en pacientes con LCM recidivante / refractario⁶³ ([MANT-A](#)). Los pacientes que obtienen solamente una respuesta parcial a la terapia de inducción también son candidatos adecuados para estudios clínicos de terapia de dosis alta y modalidades terapéuticas adicionales. La radioinmunoterapia ha demostrado ser activa en LCM sin tratamiento y recidivante.^{64,65}

Linfomas difusos de células B grandes

Diagnóstico

Los linfomas difusos de células B grandes (LDCBG) son los tumores linfoides más comunes en adultos. En la actualidad, las otras dos

categorías principales de linfomas agresivos, de linfoma anaplásico de células grandes y de linfoma periférico de células T, también se tratan de acuerdo con las guías prácticas para LDCBG, aunque se omite rituximab de los programas de tratamiento. El linfoma folicular de grado 3 también se maneja de acuerdo con el algoritmo para el LDCBG, a pesar de su historia natural diferente y alto riesgo de recidiva. El trabajo reciente con análisis de microarreglo de la expresión genética del LDCBG ha revelado una homogeneidad significativa dentro de este diagnóstico. Sin embargo, la incorporación de esta información en los algoritmos de tratamiento requiere de investigación adicional.^{66,67}

Los estudios inmofoenotípicos que se usan para distinguir el LDCBG de otros tumores linfoides incluyen los marcadores de células T (linfoma periférico de células T), CD30 (linfoma anaplásico de células grandes) y TdT y CD79a (linfoma linoblástico). El inmunofenotipo típico es CD20+, Cd45+ y CD3-.

Estudios

Cuando ya se ha hecho el diagnóstico, se designan los estudios de estadificación para identificar todos los sitios conocidos de patología y establecer el pronóstico con los factores de riesgo clínico conocidos. Los factores de riesgo que se usan para identificar a pacientes con pronósticos diferentes incluyen la edad (≤ 60 contra > 60), etapa del tumor (CS I-II contra CS III-IV), nivel de deshidrogenasa láctica sérica (LDH) (normal contra $> normal$), estado funcional (ECOG 0-1 contra ECOG 2-4) y el número de sitios extraganglionares del tumor (≤ 1 contra ≥ 2). Se pueden usar estas características que representan la base del Índice Pronóstico Internacional (IPI) para identificar a los pacientes que es más o menos probable que se curen con terapia estándar.⁶⁸

Algunos estudios radiográficos, como estudios con galio o PET,

tienen una función más clara en el LDCBG que en otros tumores linfoides. Los estudios con galio o PET proporcionan más información en la estadificación inicial y en el seguimiento posterior del LDCBG porque pueden distinguir masas fibróticas residuales que contienen tumor viable. En algunos centros, se considera que la microglobulina beta 2 como un elemento importante de riesgo. Se indica la punción lumbar en pacientes con uno o más de los siguientes sitios afectados: senos paranasales, testículos, región parameíngica, peri-orbitaria, SNC, paravertebral, médula ósea (con células grandes). También está indicada en el caso de linfoma asociado con VIH.

Terapia

La meta realista de la terapia por inducción para el LDCBG es curar la enfermedad. De hecho, casi la mitad de los pacientes con LDCBG puede curarse con terapia convencional. Los abordajes para el tratamiento de LDCBG difieren entre los pacientes con tumor localizado (Ann Arbor etapa I-II) y avanzado (Ann Arbor etapa III-IV).

En pacientes con tumor localizado, los abordajes de tratamiento también difieren entre los pacientes con tumor no voluminoso (< 10 cm) y voluminoso (≥ 10 cm) y / o tumor extraganglionar. Los pacientes con tumor localizado no voluminoso que no tienen factores adversos de riesgo, como LDH elevado, tumor etapa II, edad > 60 o un estado funcional ECOG ≥ 2 tienen un pronóstico sumamente bueno con un programa abreviado (tres a cuatro ciclos) de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) combinados con RT en el campo comprometido (categoría 1). No se conoce el beneficio de añadir rituximab, pero los miembros del panel consideraron que se trataría a la mayor parte de los pacientes fuera del estudio con R-CHOP. Para los pacientes con cualesquiera de los factores adversos mencionados con anterioridad, la recomendación son 6-8 ciclos de CHOP±R. Los pacientes podían recibir RT adyuvante adicional (categoría 2B). Los pacientes que presentan

tumor voluminoso y / o tumor extraganglionar local pueden ser tratados de manera más efectiva con un programa completo (seis a ocho ciclos) de quimioterapia CHOP con o sin rituximab y RT en el campo afectado (categoría 1).

Las opciones de tratamiento para los pacientes con tumor en etapa avanzada varían dependiendo de la información pronóstica adicional que proporciona el Índice Internacional Ajustado por Edad. Los pacientes que caen en la categoría de riesgo bajo o bajo intermedio, como lo indica un nivel sérico de DHL normal y un estado funcional normal (Grupo Oncológico Oriental de Cooperación [ECOG] 0 ó 1) son candidatos adecuados para un curso completo de quimioterapia basada en antraciclina. Esta terapia incluiría de seis a ocho ciclos de R-CHOP para los pacientes de todas edades (categoría 1).^{69,70} Una alternativa es CHOP-14 (CHOP dos veces a la semana) para los pacientes de >60 años de edad.⁷¹ Sin embargo, se recomienda la participación en estudios clínicos de programas nuevos, si están disponibles. En pacientes con tumor voluminoso o alteraciones en la función renal, la terapia inicial debe incluir el monitoreo y profilaxis para síndrome de lisis tumoral (por ejemplo, hidratación vigorosa y administración de alopurinol).

Los pacientes que caen dentro de la categoría de riesgo alto intermedio o alto del IPI ([BCEL-A](#)) tienen menos de 50 % de probabilidades de curarse con terapia estándar. Por esta razón, el consenso del panel es que, de ser posible, estos pacientes deben ser tratados en el contexto de estudios clínicos adecuados. Los estudios más actuales están evaluando un aumento en la quimioterapia en la forma de terapia de dosis alta inicial o de consolidación, con o sin rescate de células madre, en este grupo de pacientes. En los pacientes que no son candidatos para ingresar en un protocolo de estudios clínicos o que no tienen acceso a un protocolo, una alternativa serían 6-8 ciclos de CHOP (categoría 1)

con rituximab. En algunas instituciones del NCCN, rituximab solamente se añade a los pacientes de > 60 años de edad.

A los pacientes que están recibiendo terapia de inducción se les debe repetir la evaluación radiográfica, incluyendo todos los estudios positivos, después de tres a cuatro ciclos de tratamiento. Esta re-estadificación inicial se realiza para identificar, lo antes posible, a los pacientes cuyo tumor no ha respondido o que ha progresado a pesar de la terapia de inducción. Al terminar la terapia de inducción, se deben repetir todos los estudios radiográficos positivos. La imagenología funcional (estudios de galio o PET) pueden ser especialmente útiles para establecer si las masas residuales representan fibrosis o tumor viable. Se recomienda tomar otra biopsia de las masas residuales si éstas siguieron siendo positivas en un estudio de imagenología funcional al terminar la terapia de inducción.

La respuesta al tratamiento en pacientes con LNH se clasifica de acuerdo con la tabla en [NHODG-A](#). En los pacientes que tienen una respuesta completa (RC) o una respuesta completa / no confirmada (RCu), se completa el programa de tratamiento que se tenía planificado. Se recomienda la consideración de trasplante autólogo de células madre o la conclusión del programa de terapia con una dosis de RT más alta (40-45 Gy) para pacientes en etapa I-II con respuesta parcial (RP). Los pacientes en etapa III-IV con RP necesitan seguir con CHOP hasta un total de 6-8 ciclos. Además, se recomienda el estudio clínico adecuado para todos los pacientes con RP. Si no hay respuesta al tratamiento o si se observa progresión tumoral, los pacientes se tratan como recidivantes.

Los pacientes que experimentan recidiva después de una respuesta completa inicial o que tienen tumor refractario y que son candidatos para quimioterapia de dosis alta deben ser tratados con un programa de quimioterapia combinada que no tenga resistencia cruzada, como

ICE±R (ifosfamida, carboplatino y etopósido), DHAP (dexametasona, citarabina (arabinósido de citosina) y cisplatino), MINE (mitoxantrona, ifosfamida, mesna, etopósido), miniBEAM (carmustina, etopósido, citarabina, melphalan) y ESHAP (metilpredisolona, etopósido, citarabina, cisplatino) en un intento por lograr una segunda respuesta. Los pacientes que responden (RC o RP) a un programa de quimioterapia sin resistencia cruzada deben considerarse para una mayor consolidación con terapia a dosis alta y apoyo con células madre (categoría 1).⁷²⁻⁷⁷ Hay muchos abordajes para la terapia a dosis alta con apoyo de células madre; sin embargo, ninguno de éstos ha surgido como la alternativa preferida. Se puede dar RT adicional antes o después del trasplante de células madre en sitios de tumor voluminoso. Los estudios clínicos pertinentes se consideran otra opción en este caso. Los pacientes que logran remisión completa y que no son candidatos para terapia a dosis alta deben ser tratados de manera individual.

De manera similar, los pacientes con recidiva del tumor después de terapia a dosis alta deben ser tratados dentro del contexto de un estudio clínico o de manera individual. Sin embargo, es muy poco probable que los pacientes con progresión de la enfermedad a pesar de tres programas quimioterapéuticos sucesivos se beneficien de la terapia estándar actualmente disponible, a excepción de los pacientes con un intervalo libre de enfermedad largo.

Linfomas sumamente agresivos

El linfoma de Burkitt (clasificación de la OMS) y los linfomas linfoblásticos tienen en común una tasa exponencial de crecimiento, una tendencia a diseminarse a la médula ósea y meninges y características que se traslapan con las de la leucemia linfocítica aguda. Estas patologías son tumores de células B agresivos que por lo general comprometen sitios de enfermedad extraganglionar. Por

estas razones, a estos linfomas se les considera juntos en las guías de tratamiento. La gran mayoría (90 %) del linfoma linfoblástico es un tumor de células T que ocurre con mucha frecuencia en hombres jóvenes y que generalmente se presenta en el mediastino.

Diagnóstico

Los inmunofenotipos típicos son los siguientes:

- Burkitt: slg+, CD10+, CD20+, TdT-, Ki67+ (100 %), *bcl-2*-
- Linfoblástico de células B: slg-, CD10+, CD19+. CD20-/+, TdT+ (a menos que sean LB o LLA-L3)
- Linfoblástico de células T: slg-, CD10-, CD1a+/-, CD2+, CD3-/+, CD4/8+/-, CD7+, CD19/20-, TdT+.

Por lo general, la citogenética del linfoma de Burkitt incluye una translocación del cromosoma 8 [t(8;22); t(2;8), o t(8;14)]. La citogenética de los linfomas linfoblásticos puede variar.

Estudios

Los estudios diagnósticos iniciales para estos linfomas sumamente agresivos incluyen estudios de imagenología del tórax, abdomen y pelvis y estudios similares a los que se realizan para la leucemia linfocítica aguda. La aspiración de médula ósea, biopsia y punción lumbar son esenciales. En estos linfomas tan agresivos, como en los linfomas difusos de células grandes, el nivel sérico de LDH tiene importancia pronóstica. Como es frecuente que los linfomas de Burkitt se asocian con infección de VIH, la serología de VIH debe ser parte de los estudios diagnósticos para estas enfermedades. Estos tumores presentan un alto grado de proliferación celular, establecido por la estadificación Ki67 y translocaciones 8q frecuentes.

Terapia

Los linfomas linfoblásticos y de Burkitt presentan un riesgo alto para

la lisis tumoral. Por esta razón, la terapia adecuada incluye alopurinol e hidratación. Se debe administrar el ciclo inicial de terapia en pacientes hospitalizados. El subgrupo de pacientes con linfoma de Burkitt que tienen lesiones abdominales completamente reseca­das o una sola masa extra-abdominal y un nivel de LDH normal se considera que tienen tumor de bajo riesgo. Todos los demás tienen tumor de alto riesgo. En algunos programas de tratamiento recientes, la intensidad de la terapia depende de que los pacientes tengan tumor de riesgo bajo o alto. En años recientes, el tratamiento del linfoma de Burkitt con quimioterapia intensiva de duración corta ha demostrado tener éxito. Las opciones para la terapia de inducción para el linfoma de Burkitt incluyen estudios clínicos o quimioterapia combinada, que incluye agentes alquilantes intensivos, antraciclina, quimioterapia intratecal y metotrexate a dosis alta, como se indica en [BURK-A](#).¹⁻⁴ Los pacientes con tumor recidivante o refractario deben ser tratados dentro del contexto de un estudio clínico, siempre que sea posible.

En contraste, por lo general el linfoma linfoblástico se ha tratado con programas adecuados para leucemia linfoblástica aguda (LLA), como ciclofosfamida y antraciclina a dosis intensiva, vincristina y asparaginasa a dosis estándar y quimioterapia intratecal. El programa CALGB ALL ha demostrado ser factible en el tratamiento de LLA.⁸² Dos programas intensivos cortos también han demostrado resultados prometedores en la terapia de LLA: 1) metotrexate a dosis alta con rituximab y 2) citarabina a dosis alta con rituximab ([BLAST-A](#)).⁸³ Se recomienda la inclusión en estudios clínicos para refinar estos abordajes aún más y se debe elegir la terapia más adecuada, consultando a un experto en linfoma.

Linfoma de células B relacionado con SIDA

El linfoma que se desarrolla en situaciones de SIDA puede adoptar

varias formas diferentes: linfoma de Burkitt, LDCBG y linfoma primario de SNC. Los pacientes que desarrollan linfoma de Burkitt por lo general tienen buen número de CD4, aunque una fracción baja puede presentarse con CD4<100. El linfoma primario de SNC se desarrolla en pacientes con número muy bajo de Cd4 y se ve con más frecuencia en SIDA descontrolado. El LDCBG se presenta en pacientes entre estos extremos. En la era de terapia antiretroviral altamente activa (HAART), se ha reducido la incidencia de linfoma asociado con VIH.⁸⁴ En general, los pacientes con linfoma asociado con VIH presentan un mayor riesgo que los pacientes comparados con LNH sin SIDA.⁸⁵

Diagnóstico

La evaluación diagnóstica del linfoma asociado con VIH no es diferente a la de la patología no asociada con VIH. El factor principal consiste en distinguir entre linfoma de Burkitt y LDCBG. La enfermedad de Hodgkin y el linfoma indolente pueden verse en pacientes VIH, pero son claramente menos comunes.

Estudios

La evaluación diagnóstica es igual a la que se describió con anterioridad para el LDCBG y para el linfoma de Burkitt. Sin embargo, a todos los pacientes se les debe hacer una punción lumbar para descartar compromiso en el SNC. Además, se deben obtener los valores basales para determinar el número de células CD4 y de carga viral.

Terapia

No se ha establecido el manejo óptimo del linfoma asociado con VIH. Han surgido varias características clave que son críticamente importantes. Casi todos los estudios que han encontrado buenos resultados a largo plazo han incluido la introducción temprana de terapia altamente intensiva con antirretrovirales (HAART). La terapia

profiláctica con quimioterapia intratecal también ha surgido como un componente importante de cuidado. Los pacientes con LB asociado con VIH, tratados con CODOX-M/IVAC, tienen resultados similares a los pacientes similares sin VIH.⁸⁶ Los pacientes con LDCBG deben ser tratados con 6 ciclos de CHOP a dosis completa. Aunque el resultado en LDCBG es inferior a los pacientes sin VIH, una porción

significativa de pacientes obtienen beneficio a largo plazo.⁸⁵ Se debe tratar a los pacientes con quimioterapia a dosis completa con apoyo de filgrastim. Rituximab parece aumentar el riesgo de neutropenia y de infección y no hay beneficios netos en los pacientes con linfoma asociado con VIH.^{87,88}

Referencias

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
2. Groves FD, Linet MS, Travis LB et al. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. J Natl Cancer Inst 2000;92:1240-1251.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. Ann Oncol 1999;10:1419-1432.
4. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998;16:2780-2795.
5. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. Am J Clin Pathol. 2000;113(5):688-99.
6. Hehn St, Grogan Tm, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. JCO 2004, 22(15):3046-3052.
7. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. Curr Oncol Rep. 2002 Sep;4(5):443-52.
8. Dohner H, Stilgenbauer S, Dohner K et al. Chromosome aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukemia: reassessment based on molecular cytogenetic analysis. J Mol Med 1999;77:266-281.
9. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1840-1847.
10. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1848-1854.
11. Crespo M, Bosch F, Villamor N et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2003;348:1764-1775.
12. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. Blood 2003;101:4944-4951.
13. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343:1750-1757.
14. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood 2003;101:6-14.
15. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2001;19:1414-1420.

16. Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561.
17. Weiss MA, Maslak PG, Jurcic JG et al. Pentostatin and cyclophosphamide: an effective new regimen in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:1278-1284.
18. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1990;43:630-632.
19. Solal-Celigny P, Pascal R, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
20. Jerusalem GH, Beguin YP. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): relationship between tracer uptake and pathological findings, including preliminary experience in the staging of low-grade NHL. *Clin Lymphoma* 2002;3:56-61.
21. Blum RH, Seymour JF, Wirth A et al. Frequent impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4:43-49.
22. MacManus MP, Seymour JF. Management of localized low-grade follicular lymphomas. *Australas Radiol* 2001;45:326-334.
23. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15.
24. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2003;21:1746-1751.
25. Ghilmini M, Hsu Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004 Feb.
26. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. An International Multi-Centre, Randomized, Open-Label, Phase III Trial Comparing Rituximab Added to CVP Chemotherapy to CVP Chemotherapy Alone in Untreated Stage III/IV Follicular Non-Hodgkins Lymphoma. (Meeting Abstract). *Blood* 2003;102:28a.
27. McLaughlin P, Hagemester FB, Rodriguez MA et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin Oncol* 2000;27:37-41.
28. Czuczman MS, Fallon A, Mohr A et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29:36-40.
29. Hiddemann W, Dreyling MH, Forstpointner R et al. Combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy of follicular lymphoma results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2003;102:104a.
30. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin*

Oncol 2001;19:3918-3928.

31. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:3262-3269.

32. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:2453-2463.

33. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR et al. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1997;15:445-450.

34. van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. Blood 2003;102:3521-3529.

35. Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphoma and Helicobacter pylori. Important Adv Oncol 1996:111-121.

36. Cerroni L, Zochling N, Putz B et al. Infection by Borrelia burgdorferi and cutaneous B-cell lymphoma. J Cutan Pathol 1997;24:457-461.

37. Arcaini L, Paulli M, Boveri E et al. Marginal zone-related neoplasms of splenic and nodal origin. Haematologica 2003;88:80-93.

38. Arima N, Tsudo M. Extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma showing the regression by Helicobacter pylori eradication therapy. Br J Haematol 2003;120:790-792.

39. Liu H, Ruskon-Fourmestreaux A, Lavergne-Slove A et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. Lancet 2001;357:39-40.

40. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A et al. Helicobacter pylori associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. Gut 2001;48:290-292.

41. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Am J Gastroenterol 2003;98:975-986.

42. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol 1998;16:1916-1921.

43. Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. Blood 2003;101:2464-2472.

44. Weng WK, Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis. Leuk Lymphoma 2003;44:1113-1120.

45. Fisher RI, Dahlborg S, Nathwani BN et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. Blood 1995;85:1075-1082.

46. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. Blood 2000;95:2253-2261.

47. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events

that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003;3:185-197.

48. Avet-Loiseau H, Garand R, Gaillard F et al. Detection of t(11;14) using interphase molecular cytogenetics in mantle cell lymphoma and atypical chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23:175-182.

49. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* 1998;12:1281-1287.

50. Romaguera JE, Khouri IF, Kantarjian HM et al. Untreated aggressive mantle cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. *Leuk Lymphoma* 2000;39:77-85.

51. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002;20:1288-1294.

52. Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score. *Cancer* 2003;98:2630-2635.

53. Jermann M, Jost LM, Taverna C et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516.

54. Wilson WH, Neelapu S, Rosenwald A et al. Idiotypic vaccine and dose-adjusted EPOCH-rituximab treatment in untreated mantle cell lymphoma: preliminary report on clinical outcome and analysis of

immune response. Session Type: oral Session. *Blood* 2003;102:105a-106a.

55. Rummel MJ, Chow KU, Jager E et al. Treatment of mantle-cell lymphomas with intermittent two-hour infusion of cladribine as first-line therapy or in first relapse. *Ann Oncol* 1999;10:115-117.

56. Rummel MJ, Chow KU, Karakas T et al. Reduced-dose cladribine (2-CdA) plus mitoxantrone is effective in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 2002;38:1739-1746.

57. Saven A, Emanuele S, Kosty M et al. 2-Chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated, indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995;86:1710-1716.

58. Assouline S, Belch A, Sehn L et al. A Phase II Study of Bortezomib in Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2003;102:902a-903a.

59. O'Connor O, Wright J, Moskowitz CH et al. Promising Activity of the Proteasome Inhibitor Bortezomib (Velcade) in the Treatment of Indolent Non-Hodgkins Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2003;102:636a.

60. Goy A, Hart S, Pro B et al. Report of a Phase II Study of Proteasome Inhibitor Bortezomib (VELCADE) in Patients with Relapsed or Refractory Indolent or Aggressive Lymphomas. *Blood* 2003;102:180a.

61. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1015-1022.

62. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R et al. The addition of

rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood*. 2004 Jul 29 [Epub ahead of print].

63. Kaufmann H, Raderer M, Wohrer S et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104(8):2269-71.

64. Zelenetz AD, Donnelly G, Halaas J et al. Initial treatment of mantle cell lymphoma with sequential radioimmunotherapy with tositumoamb/Iodine I131 I-tositumoamb followed by CHOP chemotherapy results in a high complete remission rate. *Blood* 2003;102:406a.

65. Younes A, Pro B, Delpassand E et al. A Phase II Study of 90Yttrium-ibritumomab (Zevalin) for the Treatment of Patients with Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). Session Type. *Blood* 2003;102:406a.

66. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002;8:68-74.

67. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:1937-1947.

68. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329:987-994.

69. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.

70. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Phase III Trial of Rituximab-CHOP (R-CHOP) vs. CHOP with a Second Randomization to Maintenance Rituximab (MR) or Observation in Patients 60 Years of Age and Older with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003;102:6a.

71. Pfreundschuh M, Truemper L, Kloess M et al. 2-weekly or 3-weekly CHOP Chemotherapy with or without Etoposide for the Treatment of Elderly Patients with Aggressive Lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004 March.

72. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988;71:117-122.

73. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.

74. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.

75. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3776-3785.

76. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103(10):3684-8.
77. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14[suppl 1]:i5-10.
78. Schwenn MR, Blattner SR, Lynch E et al. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9:133-138.
79. Mead GM, Sydes MR, Walewski J et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-1274.
80. Magrath I, Adde M, Shad A et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925-934.
81. Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19:4014-4022.
82. Cataland SR, Daugherty CK, Weseman EC, Larson RA. Preliminary experience with a new chemotherapy regimen for adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2001;41(3-4):297-307.
83. Hoelzer D, Baur K, Giagounidis A et al. Short intensive chemotherapy with rituximab seems successful in Burkitt NHL, Mature B-ALL and other high-grade B-NHL. *Blood* 2003;102(11)[abstract 236].
84. Mbulaiteye SM, Parkin DM, Rabkin CS. Epidemiology of AIDS-related malignancies an international perspective. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17(3):673-96, v.
85. Spina M, Carbone A, Vaccher E et al. Outcome in patients with non-hodgkin lymphoma and with or without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:142-144.
86. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196-1205.
87. Kaplan LD, Lee J, Scadden DT. No Benefit from Rituximab in a Randomized Phase III Trial of CHOP with or without Rituximab for Patients with HIV-Associated Non-Hodgkins Lymphoma: Updated Data from AIDS Malignancies Consortium Study 010. *Blood* 2003;102:409a.
88. Little R, Dunleavy K, Grant N et al. Phase II Study of Abbreviated Treatment (Short-Course) with EPOCH and Rituximab (EPOCH-R) in AIDS-Related Lymphoma (ARL): Preliminary Results on the Role of Rituximab in Treatment. *Blood* 2003;102:411a

Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas

Versión 2.2005

Miembros del Panel de Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas

**** David S. Ettinger, MD/Chair**
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Athanassios Argiris, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Gerold Bepler, MD, PhD
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute at the University of South
Florida

Raphael Bueno, MD
Dana-Farber/Partners CancerCare

Andrew Chang, MD
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Thomas A. D'Amico, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Todd L. Demmy, MD
Roswell Park Cancer Institute

Steven J. Feigenberg, MD
Fox Chase Cancer Center

Frederic W. Grannis, Jr., MD
City of Hope Cancer Center

Thierry Jahan, MD
UCSF Comprehensive Cancer Center

Mark G. Kris, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Corey J. Langer, MD
Fox Chase Cancer Center

Mohammad Jahanzeb, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee Cancer
Institute

Anne Kessinger, MD
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Ritsuko Komaki, MD
The University of Texas M. D. Anderson
Cancer Center

Quynh-Thu Le, MD
Stanford Hospital and Clinics

Renato Martins, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Gregory A. Otterson, MD
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Francisco Robert, MD
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Thomas A. Sporn, MD
Duke Comprehensive Cancer center

David J. Sugarbaker, MD
Dana-Farber/Partners CancerCare

Douglas E. Wood, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

***Miembro del Comité de Redacción**

Contenido

[Miembros del Panel de Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas del NCCN](#)

[Prevención y Escrituino de Cáncer Pulmonar \(PREV-1\)](#)

[Evaluación Inicial y Etapas Clínicas \(NSCL-1\)](#)

Evaluación y Tratamiento:

- [Etapa 0 \(Tis\) \(NSCL-16\)](#)
- [Etapa I \(T1-2, N0\) y Etapa II \(T1-2, N1\) \(NSCL-2\)](#)
- [Etapa IIB \(T3, N0\) y Etapa IIIA \(T3, N1\) \(NSCL-4\)](#)
- [Etapa IIIA \(T1-3, N2\) y Etapa IIIB \(T4, N0-1\) \(NSCL-7\)](#)
- [Etapa IIIB \(T1-3, N3\) \(NSCL-10\)](#)
- [Etapa IIIB \(T4, N2-3\) y Etapa IIIB \(T4: derrame pleural o pericárdico\) \(NSCL-11\)](#)
- [Etapa IV \(M1: tumor solitario y tumor diseminado\) \(NSCL-12\)](#)

[Vigilancia \(NSCL-13\)](#)

[Terapia para Recidivas y Metástasis \(NSCL-13\)](#)

[Oculto \(TX, N0, M0\), Evaluación y Tratamiento \(NSCL-16\)](#)

[Segundo Primario de Pulmón, Evaluación y Tratamiento \(NSCL-16\)](#)

- [Principios de Resección Quirúrgica \(NSCL-A\)](#)
- [Principios de Radioterapia \(NSCL-B\)](#)
- [Agentes de Quimioterapia para Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas \(NSCL-C\)](#)

[Índice de Guías](#)

Estas guías son el producto del consenso de los autores respecto a sus opiniones sobre abordajes actualmente aceptados de tratamiento. Cualquier médico que busque aplicar o consultar estas guías debe utilizar criterio clínico independiente de acuerdo con el contexto de las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o tratamiento de cualquier paciente. El National Comprehensive Cancer Network no representa a nadie ni ofrece ninguna garantía de ningún tipo respecto al uso o aplicación de su contenido y no asume ninguna responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías son propiedad del National Comprehensive Cancer Network. Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO). Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN. ©2005.

Versión 2.2005, 05/20/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. **Derechos reservados.** Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.

[Para ayuda en la utilización de estos documentos, dé un click aquí](#)

[Estadificación](#)

[Manuscrito](#)

[Referencias](#)

Este manuscrito se está actualizando para que concuerde con el algoritmo más reciente

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Para encontrar estudios clínicos por internet en instituciones miembros del NCCN, [dé click aquí:](#)
nccn.org/clinical_trials/physician.html

Categorías de Consenso del NCCN:

Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Ver [Categorías de Consenso del NCCN](#)

[Ordenar la Versión para Pacientes de las Guías para Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas](#)

PREVENCIÓN Y ESCRUTINIO DE CÁNCER PULMONAR

El Cáncer de Pulmón es una enfermedad única en cuanto que el agente etiológico es una industria. Más del 90% de los casos son causados por tabaquismo o por tabaquismo pasivo. La reducción de mortalidad por cáncer pulmonar requiere de políticas efectivas de salud pública para prevenir que se empiece a fumar, que la FDA (Federal Drug Administration) vigile los productos del tabaco y otras medidas de control.

Para complicar más este problema, el sistema de transferencia de carcinógenos también contiene nicotina, una sustancia altamente adictiva. La reducción de mortalidad por cáncer pulmonar requiere de la implantación general de Guías de la Agencia de Investigación y Calidad de Cuidados a la Salud (AHCPR) para identificar, aconsejar y tratar a los pacientes habitados a la nicotina.

Reconociendo el hecho de que el escrutinio y la detección temprana tienen un impacto favorable en la sobrevida en otros tumores sólidos (por ejemplo, de mama, cervicouterino, de colon y de próstata), el Panel de las Guías de Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas del NCCN recomienda la participación de personas con alto riesgo de cáncer pulmonar en estudios prospectivos de tomografía computarizada espiral de baja dosis sin contraste y posiblemente otras medidas. Un ejemplo es el Programa Internacional de Acción Temprana de Cáncer Pulmonar (I-ELCAP). Para mayor información, favor de consultar su página de internet, <http://www.ielcap.org/index.htm>.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas

DIAGNÓSTICO EVALUACIÓN INICIAL

Cáncer
Pulmonar
de Células
no
Pequeñas
(CPCNP)

- Revisión de patología
- HC y EF (incluye estado funcional + pérdida de peso)
- Rx de tórax
- TAC de tórax y abdomen superior, incluyendo suprarrenales
- BHC, plaquetas
- Perfil químico, incluyendo DHL
- Asesoría para dejar de fumar

ETAPA CLÍNICA

- Etapa I, periférico^a T1-2
TAC mediastinal negativa (ganglios < 1 cm) → [Ver Evaluación Pre-Tratamiento \(NSCL-2\)](#)
- Etapa I, central^a T1-2 y etapa II, T1-2, N1
TAC mediastinal negativa (ganglios < 1 cm) → [Ver Evaluación Pre-Tratamiento \(NSCL-2\)](#)
- Etapa IIB,^b T3, N0, Etapa IIIA, T3, N1
por TAC o broncoscopía → [Ver Evaluación Pre-Tratamiento \(NSCL-4\)](#)
- Etapa IIIA,^b T1-3, N2, TAC mediastinal positiva
Ipsilateral (ganglios ≥ 1 cm) → [Ver Evaluación Pre-Tratamiento \(NSCL-7\)](#)
- Etapa IIIB,^b T4, N0-1 (posiblemente
resecable) → [Ver Evaluación Pre-Tratamiento \(NSCL-7\)](#)
- Etapa IIIB,^b T1-3, N3, TAC mediastinal positiva
Contralateral (ganglios ≥ 1 cm) o
ganglios supraclaviculares palpables → [Ver Evaluación Pre-Tratamiento \(NSCL-10\)](#)
- Etapa IIIB,^b T4, N2-3 en TAC → [Ver Evaluación Pre-Tratamiento \(NSCL-11\)](#)
- Etapa IIIB,^b T4 (derrame pleural o pericárdico) → [Ver Evaluación Pre-Tratamiento \(NSCL-11\)](#)
- Etapa IV, M1
Metástasis solitaria con lesión de pulmon
resecable → [Ver Evaluación Pre-Tratamiento \(NSCL-12\)](#)
- Etapa IV, M1
Metástasis diseminadas → [Ver Evaluación Pre-Tratamiento \(NSCL-12\)](#)
- Oculto TX, N0, M0 → [Ver Evaluación \(NSCL-16\)](#)
- Segundo Primario de Pulmón → [Ver Evaluación \(NSCL-16\)](#)

^aBasado en TAC de tórax:

Periférico = mitad externa del pulmón.

Central = mitad interna (central) del pulmón.

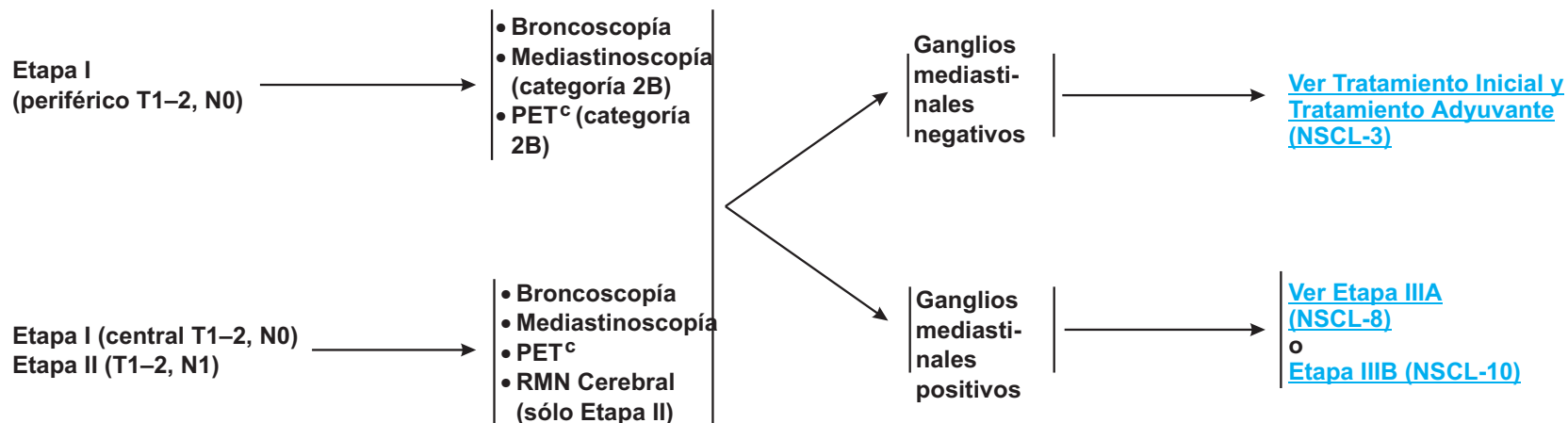
^bEn pacientes que se considera que tienen tumores etapa IIB y etapa III, para los que normalmente se considera más de una modalidad de tratamiento (cirugía, radioterapia, o quimioterapia), debe llevarse a cabo una evaluación multidisciplinaria.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

VALORACIÓN CLÍNICA

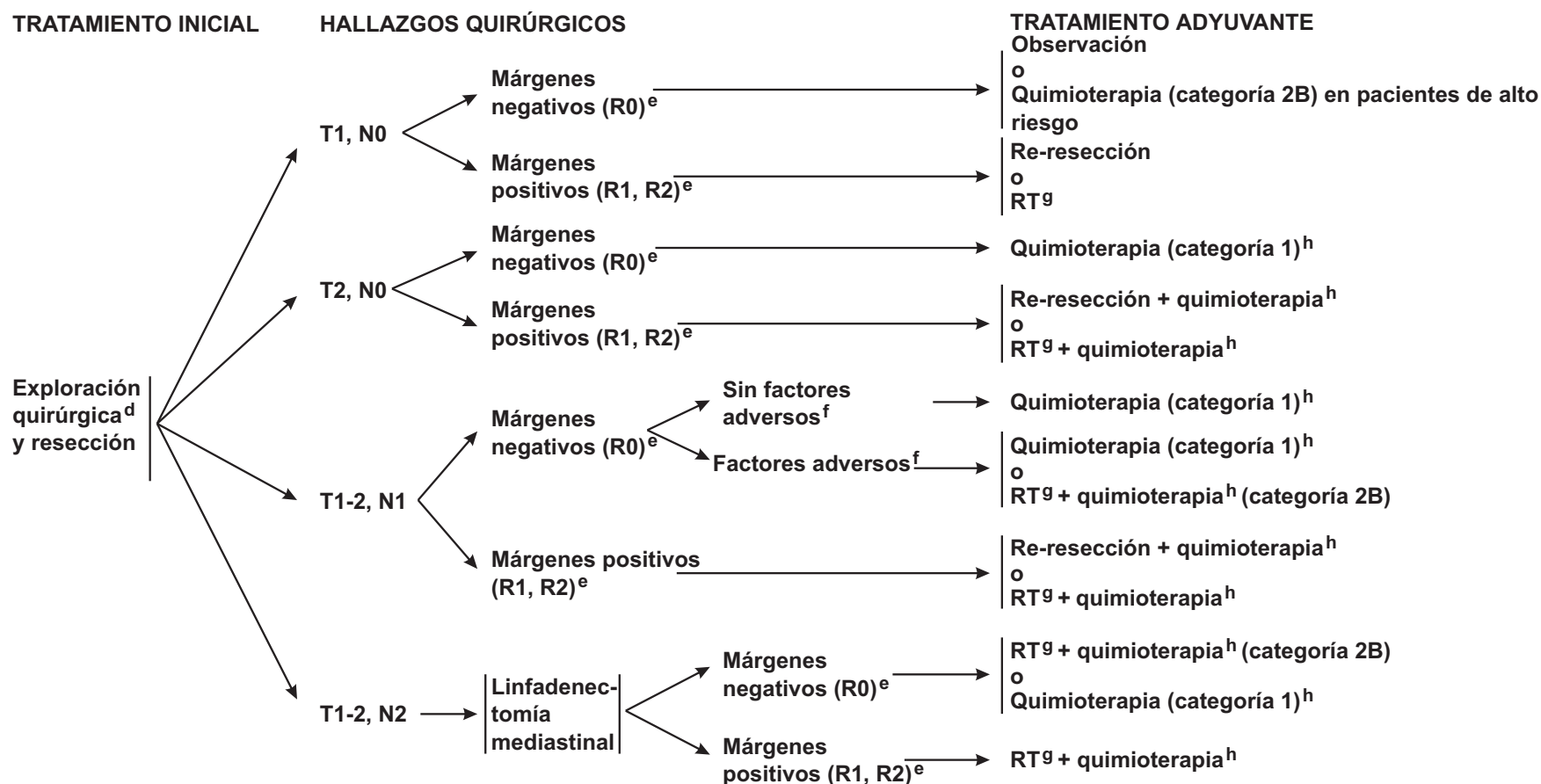
EVALUACIÓN PRE- TRATAMIENTO



^cLos hallazgos positivos de PET necesitan confirmación patológica u otra confirmación radiológica. Si el PET es positivo en el mediastino, el estado de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

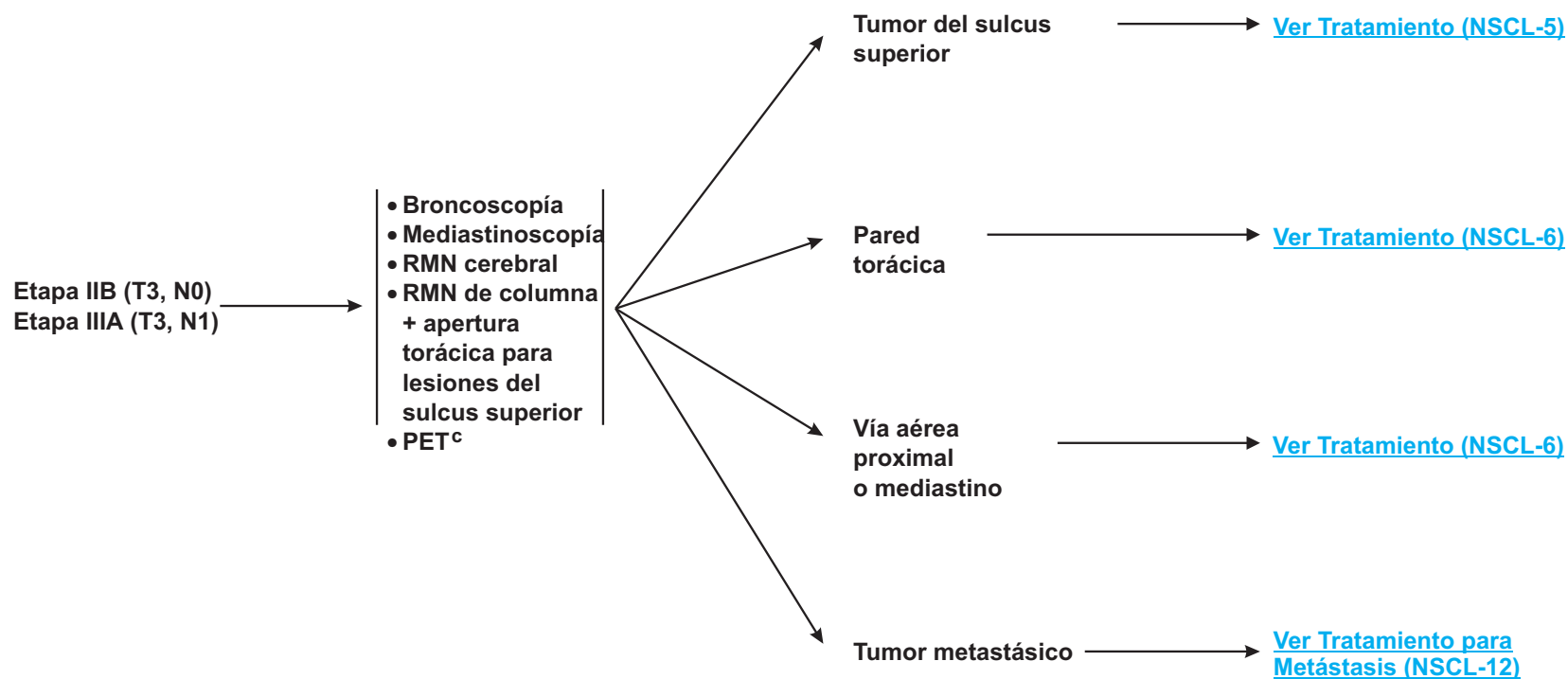
^dVer Principios de Resección Quirúrgica (NSCL-A).^eR0 = sin tumor residual, R1 = tumor residual microscópico, R2 = tumor residual macroscópico.^fLos factores adversos incluyen: linfadenectomía mediastinal inadecuada, diseminación extracapsular, ganglios hilares positivos múltiples, márgenes cercanos.^gVer Principios de Radioterapia (NSCL-B).^hTerapia doble que incluya cisplatino en pacientes seleccionados. Carboplatino/paclitaxel es un esquema alternativo. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: report of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. Proc Am Soc of Clin Oncol 2004 [abstr 7019].**Nota:** Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario**Estudios Clínicos:** El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.**Vigilancia
(NSCL-13)**

Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas

VALORACIÓN CLÍNICA

EVALUACIÓN PRE-
TRATAMIENTO

EVALUACIÓN CLÍNICA



^cLos hallazgos positivos de PET necesitan confirmación patológica u otra confirmación radiológica. Si el PET es positivo en el mediastino, el estado de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

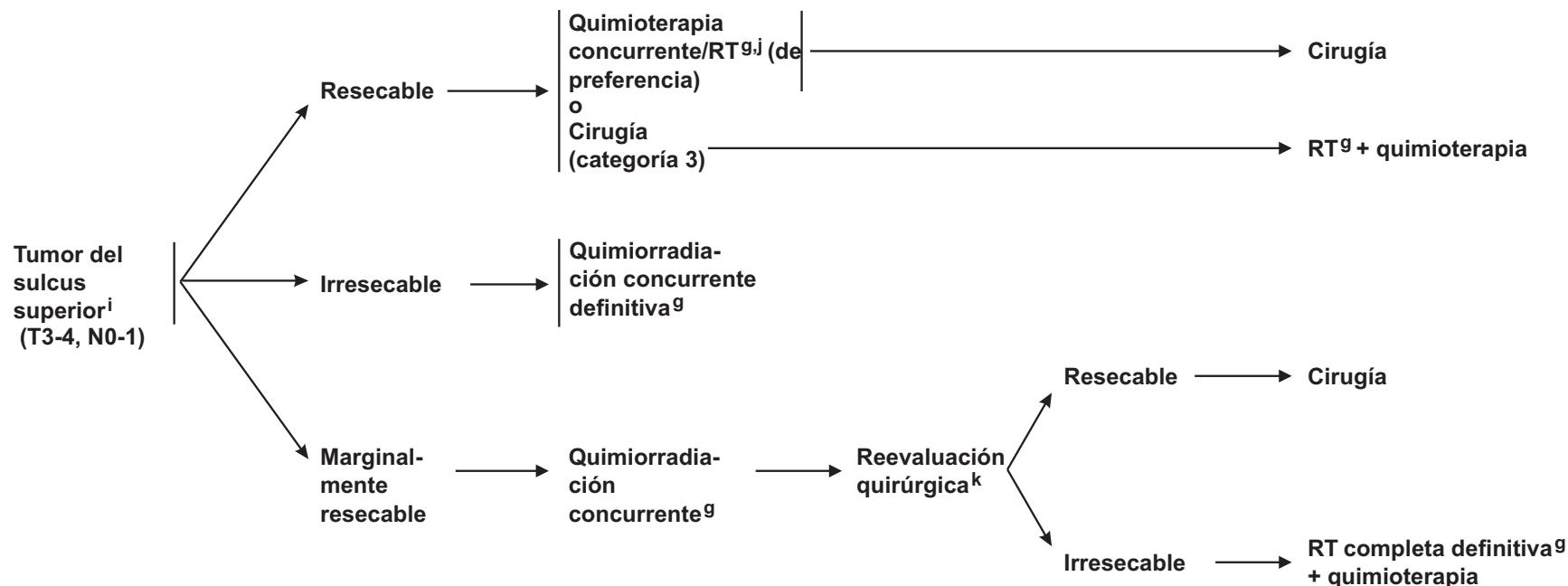
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO INICIAL

TRATAMIENTO ADYUVANTE



^gVer Principios de Radioterapia(NSCL-B).

ⁱEs difícil distinguir entre tumores del sulcus superior T3 y T4.

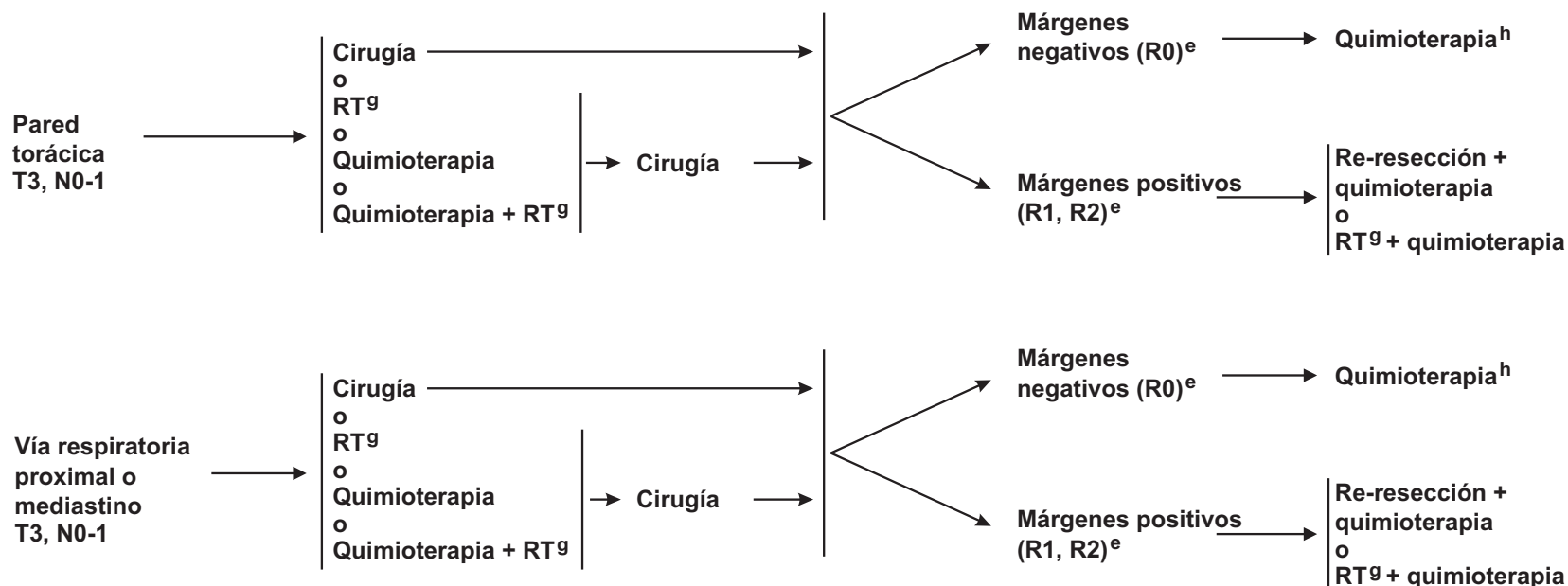
^jRusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of the Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(3):472-483.

^kSi el paciente no es candidato para cirugía RT debe continuar hasta la dosis definitiva sin interrupción.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

**Vigilancia
(NSCL-13)**

PRESENTACIÓN
CLÍNICATRATAMIENTO
INICIALTRATAMIENTO
ADYUVANTE

^eR0 = sin tumor residual, R1 = tumor residual microscópico, R2 = tumor residual macroscópico.

^g[Ver Principios de Radioterapia \(NSCL-B\)](#).

^hTerapia doble que incluya cisplatino en pacientes seleccionados. Carboplatino/paclitaxel es un esquema alternativo. Strauss GM, Herndon J, Maddaus, MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: report of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. Proc Am Soc of Clin Oncol 2004 [abstr 7019].

[Vigilancia
\(NSCL-13\)](#)

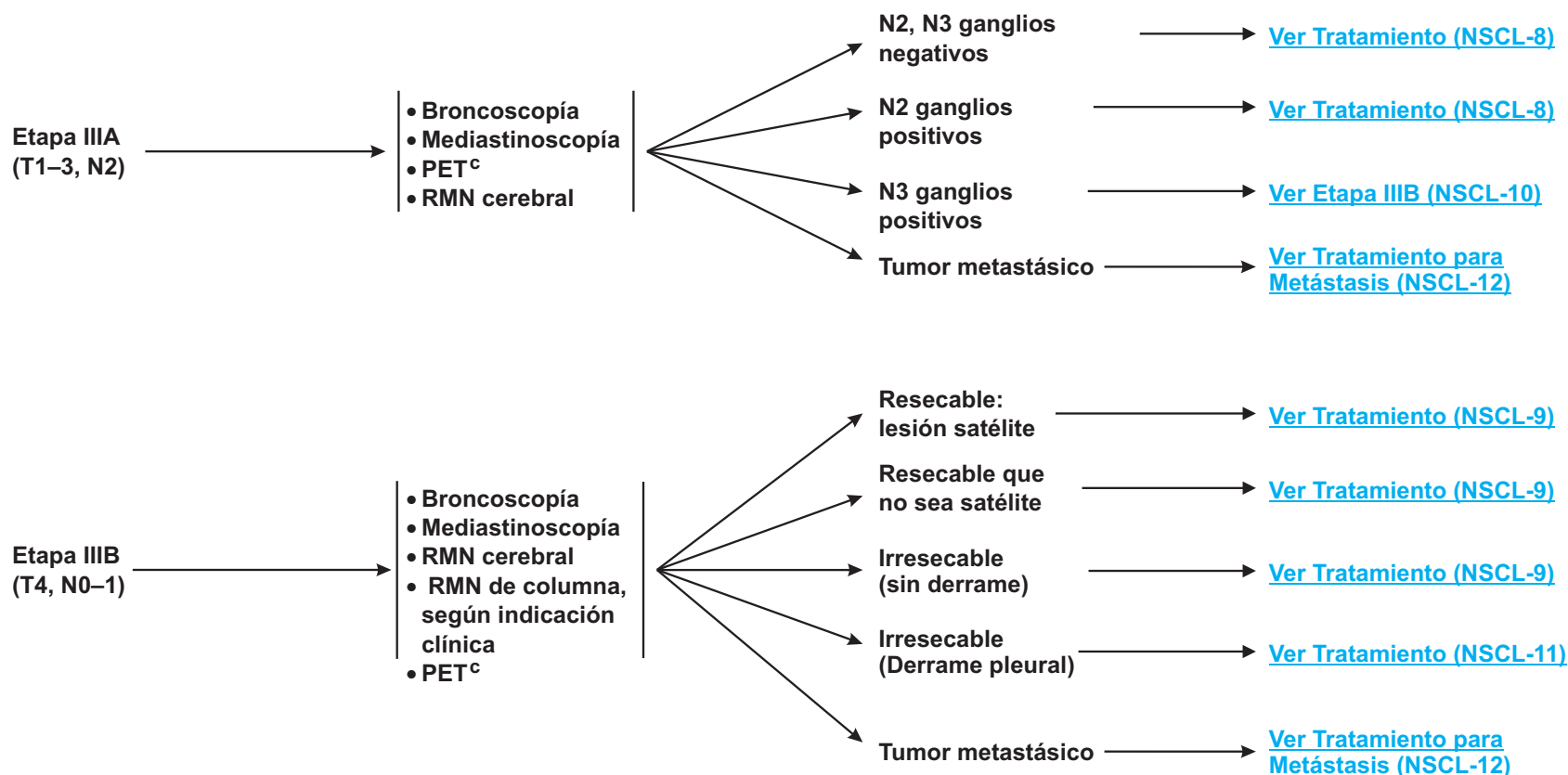
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

VALORACIÓN CLÍNICA

EVALUACIÓN PRE-TRATAMIENTO

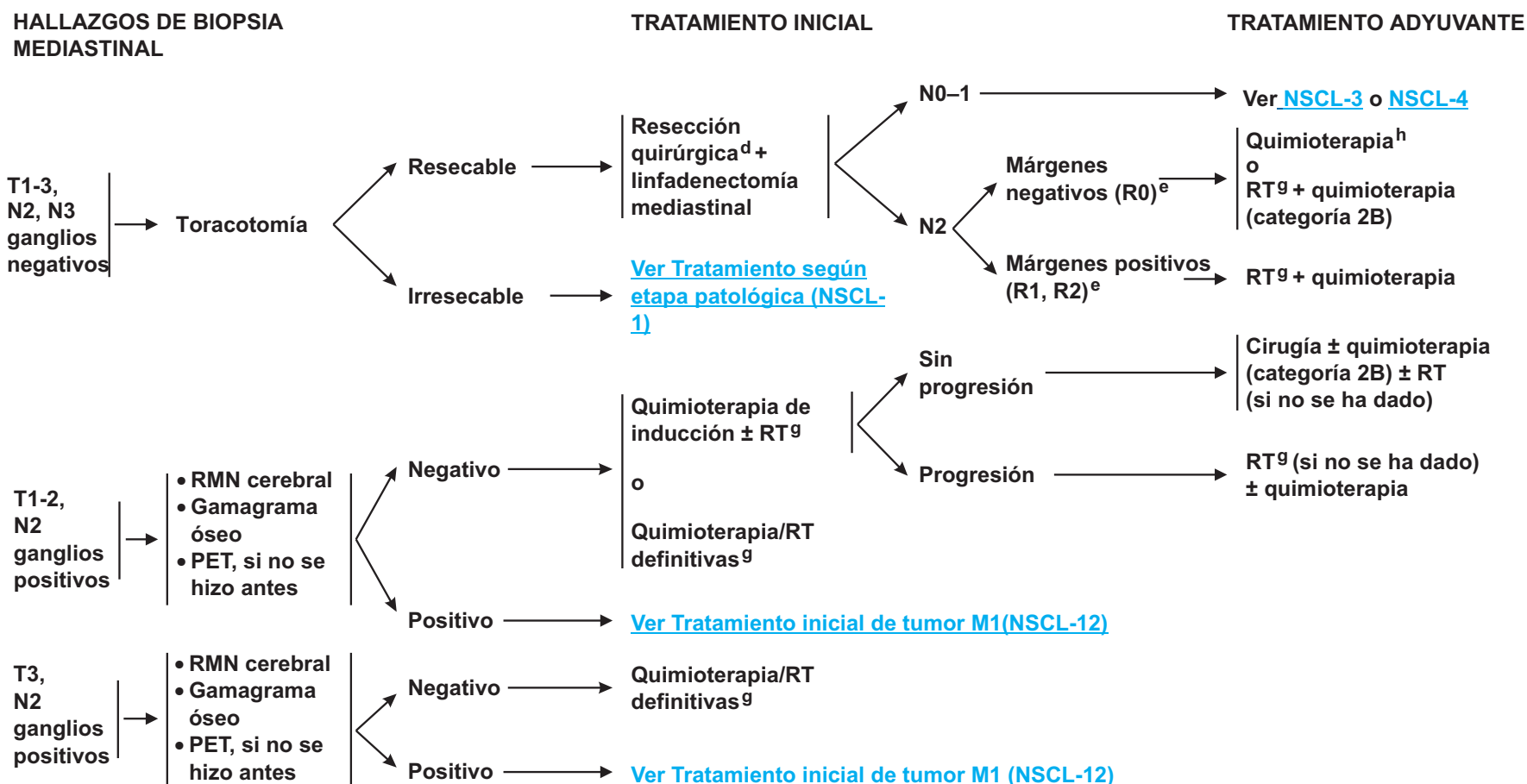
HALLAZGOS DE BIOPSIA MEDIASTINAL Y POSIBILIDAD DE RESECCIÓN



^cLos hallazgos positivos de PET necesitan confirmación patológica u otra confirmación radiológica. Si el PET es positivo en el mediastino, el estado de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Cáncer Pulmonar de
Células no Pequeñas^dVer Principios de Resección Quirúrgica (NSCL-A).^eR0 = sin tumor residual, R1 = tumor residual microscópico, R2 = tumor residual macroscópico.^gVer Principios de Radioterapia (NSCL-B).^hTerapia doble que incluya cisplatino en pacientes seleccionados. Carboplatino/paclitaxel es un esquema alternativo. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: report of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. Proc Am Soc of Clin Oncol 2004 [abstr 7019].[Vigilancia
\(NSCL-13\)](#)

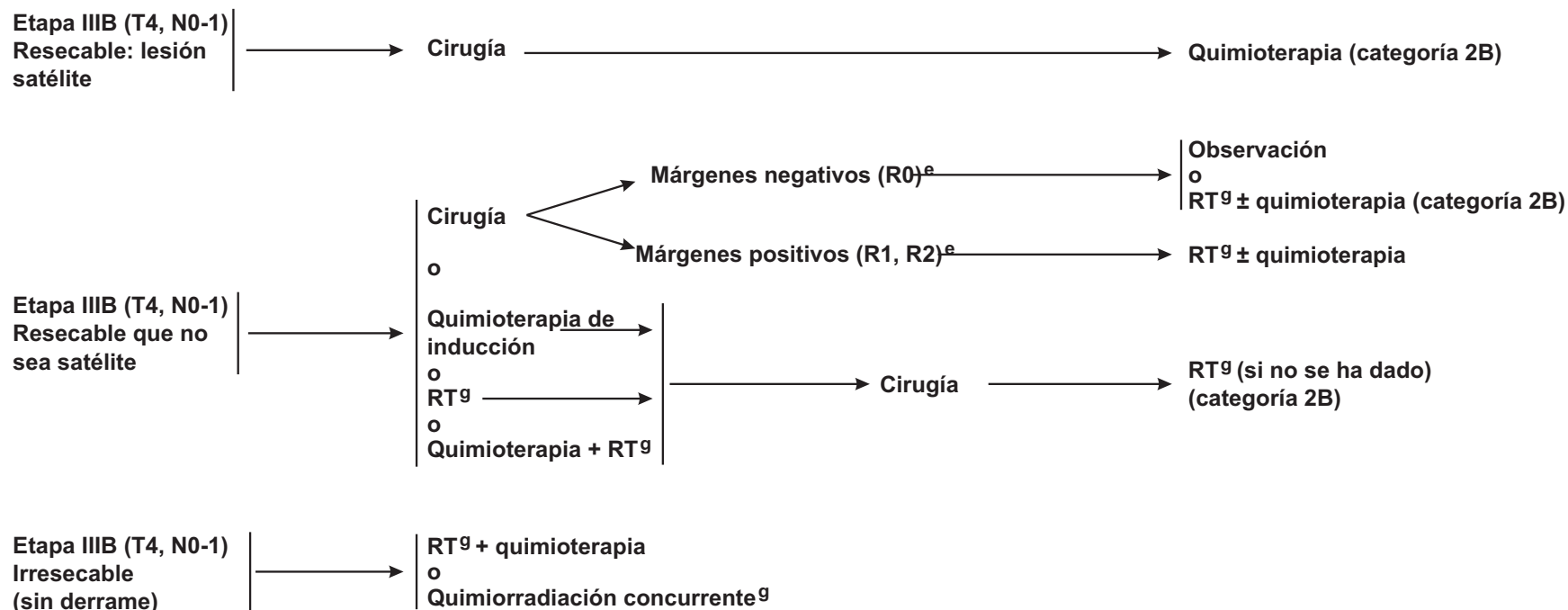
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO INICIAL

TRATAMIENTO ADYUVANTE



^eR0 = sin tumor residual, R1 = tumor residual microscópico, R2 = tumor residual macroscópico.

^g[Ver Principios de Radioterapia \(NSCL-B\).](#)

[Vigilancia
\(NSCL-13\)](#)

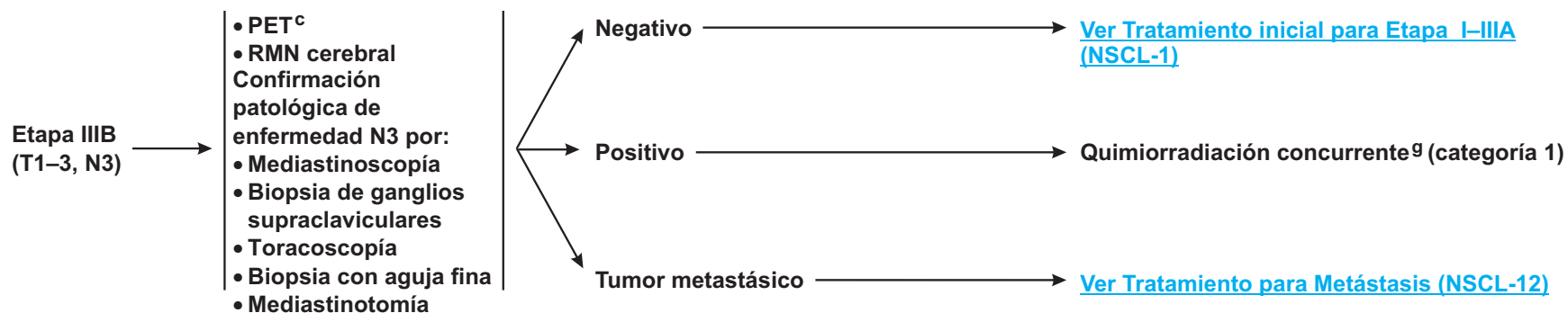
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos..

VALORACIÓN
CLÍNICA

EVALUACIÓN PRE-TRATAMIENTO

TRATAMIENTO INICIAL



^cLos hallazgos positivos de PET necesitan confirmación patológica u otra confirmación radiológica. Si el PET es positivo en el mediastino, el estado de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

^g[Ver Principios de Radioterapia \(NSCL-B\).](#)

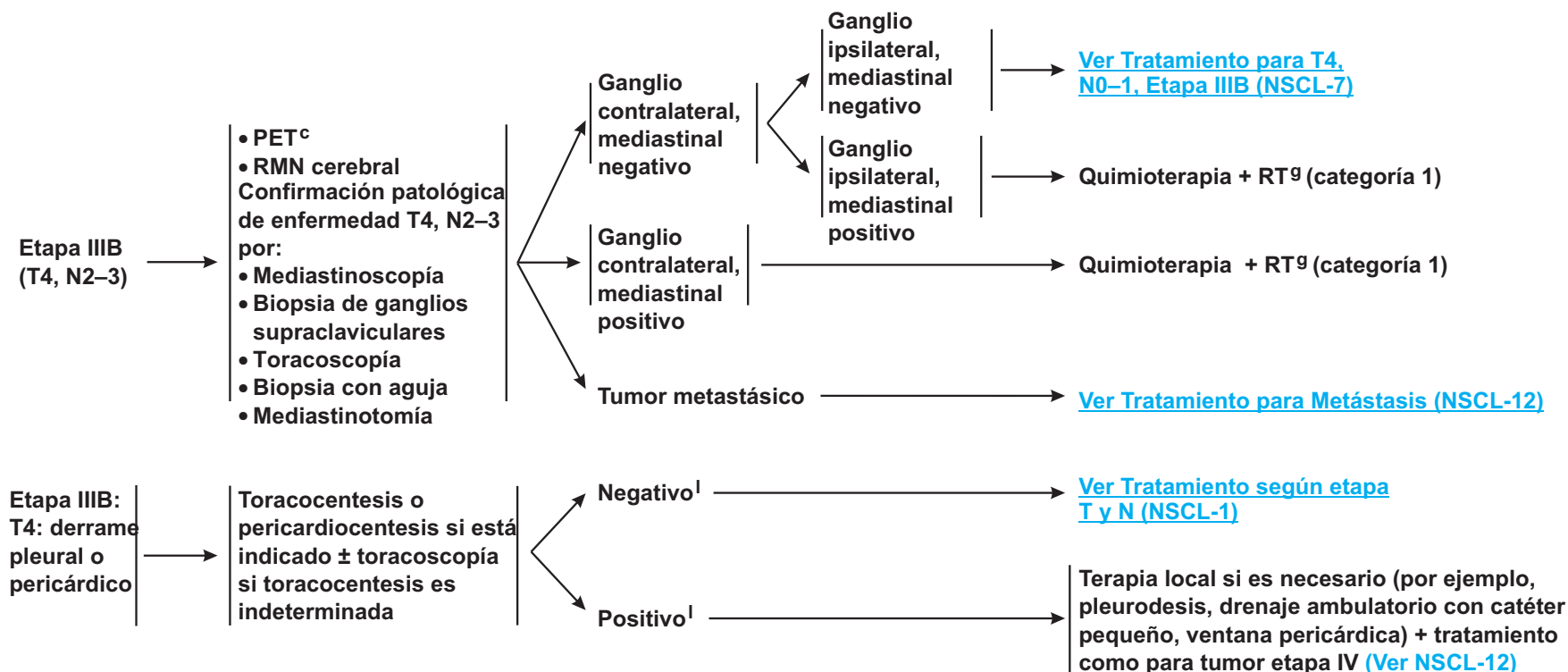
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

VALORACIÓN
CLÍNICA

EVALUACIÓN PRE-TRATAMIENTO

TRATAMIENTO INICIAL



^cLos hallazgos positivos de PET necesitan confirmación patológica u otra confirmación radiológica. Si el PET es positivo en el mediastino, el estado de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

^g[See Ver Principios de Radioterapia \(NSCL-B\)](#).

^lLa mayoría de los derrames pleurales asociados a cáncer pulmonar se deben a un tumor. Hay pocos pacientes en los que los exámenes citopatológicos múltiples de líquido pleural sean negativos para tumor. El líquido no es sanguinolento y no es un exudado. Cuando estos elementos y el criterio clínico indican que el derrame no está relacionada con el tumor, debe excluirse el derrame como elemento de estadificación y el paciente debe estadificarse como T1, T2, o T3. El derrame pericárdico se clasifica utilizando los mismos criterios.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

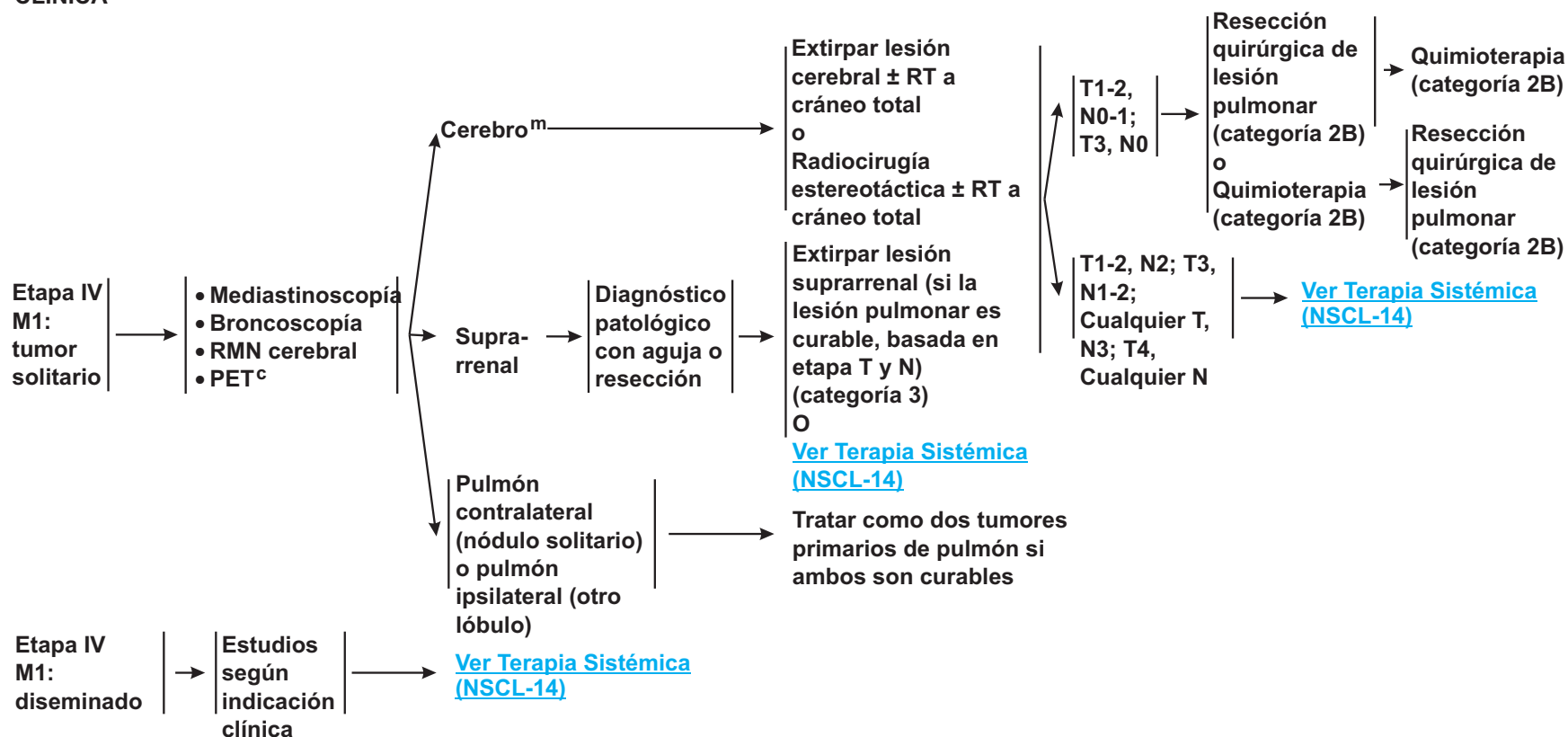
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas

VALORACIÓN CLÍNICA

EVALUACIÓN PRE-TRATAMIENTO

TRATAMIENTO INICIAL



^cLos hallazgos positivos de PET necesitan confirmación patológica u otra confirmación radiológica. Si el PET es positivo en el mediastino, el estado de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

^m[Ver Guías para SNC del NCCN.](#)

[Vigilancia \(NSCL-13\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

VIGILANCIA

- Exploración física + RX de tórax cada 3-4 m durante 2 a, después cada 6 m durante 3 a, después cada año
- TAC espiral dosis baja anualmente
- Asesoría para dejar de fumar

Recidiva locorregional

Obstrucción
endobronquial

- Cirugía láser/stent/otra
- Braquiterapia
- RT externa
- Terapia fotodinámica

Recidiva
resecable

- Re-resección
- RT externa

Obstrucción
de vena cava
superior (VCS)

- RT externa
- Stent

Hemoptisis
severa

- RT externa
- Braquiterapia
- Láser
- Terapia fotodinámica
- Embolización
- Cirugía

Metástasis a distancia

Síntomas
localizados

RT externa paliativa

Metástasis
difusas a
cerebro

RT externa paliativa

Metástasis
óseas
sintomáticas

RT externa paliativa +
estabilización ortopédica si
hay riesgo de fracturas

Metástasis
solitaria

[Ver ruta para Etapa IV, M1,
sitio solitario \(NSCL-12\)](#)

Metástasis
diseminadas

[Ver Terapia Sistémica
\(NSCL-14\)](#)

TERAPIA PARA RECIDIVAS Y METÁSTASIS

Sin evidencia
de tumor
diseminado

Observación
o
Quimioterapia
sistémica
(categoría 2B)

Evidencia de
tumor
diseminado

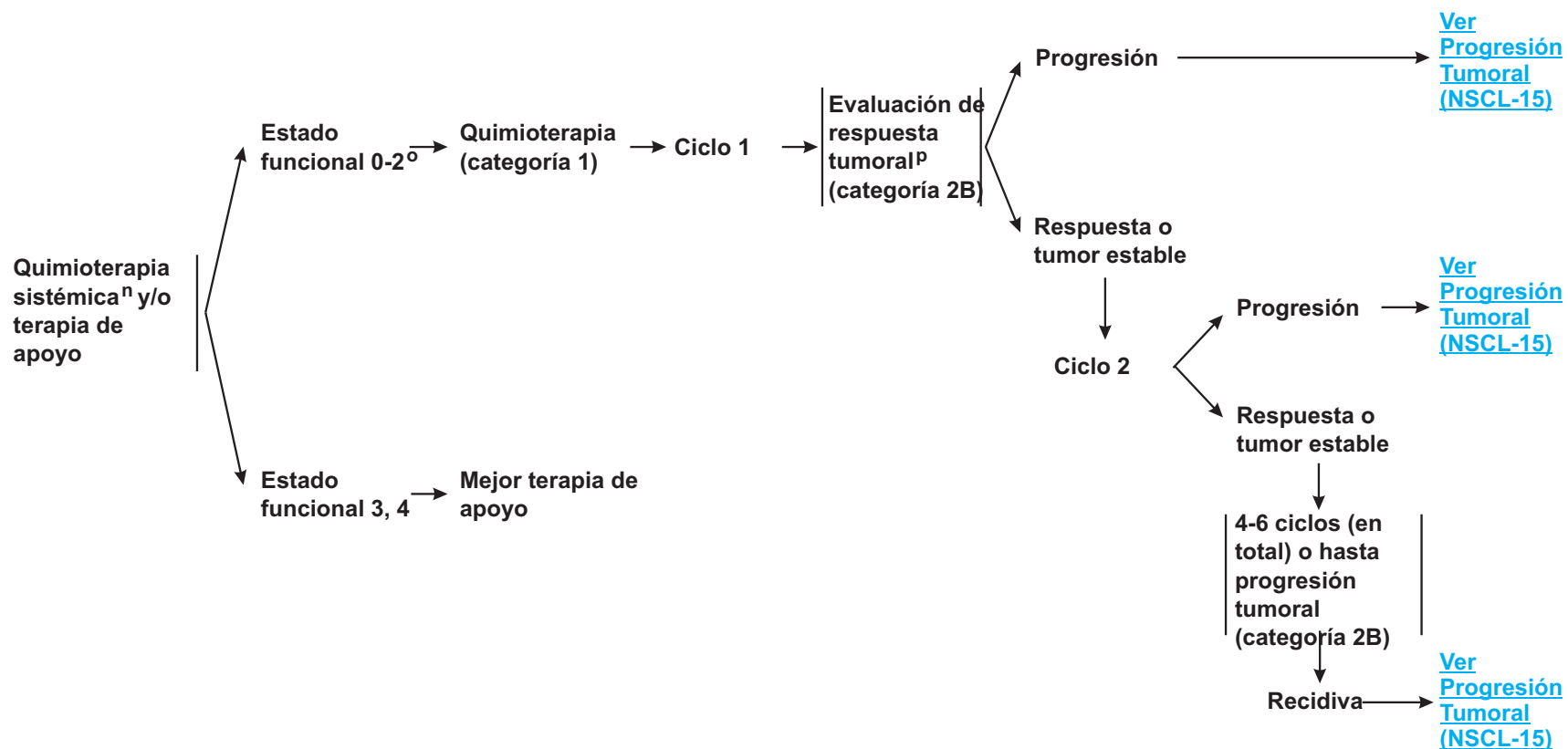
[Ver
Quimioterapia
sistémica y/o
terapia de apoyo
\(NSCL-14\)](#)

[Ver
Quimioterapia
sistémica y/o
terapia de apoyo
\(NSCL-14\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

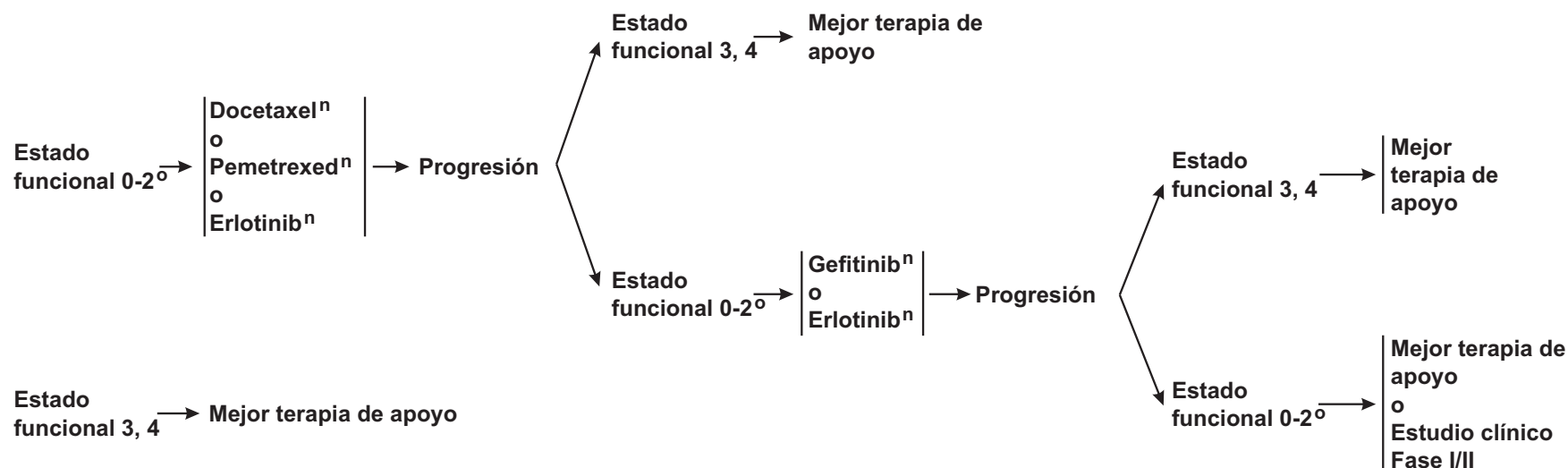
TERAPIA PARA RECIDIVAS Y METÁSTASIS

ⁿVer Principios de Quimioterapia para Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas Avanzado (NSCL-C).^oLos pacientes con estado funcional (EF) 2 tienen mayor toxicidad y potencial para beneficio menor que los pacientes con EF 0-1.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

TUMOR PROGRESIVO



ⁿVer Principios de Quimioterapia para Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas Avanzado (NSCL-C 2 de 2).

^oLos pacientes con estado funcional (EF) 2 tienen mayor toxicidad y potencial para beneficio menor que los pacientes con EF 0-1.

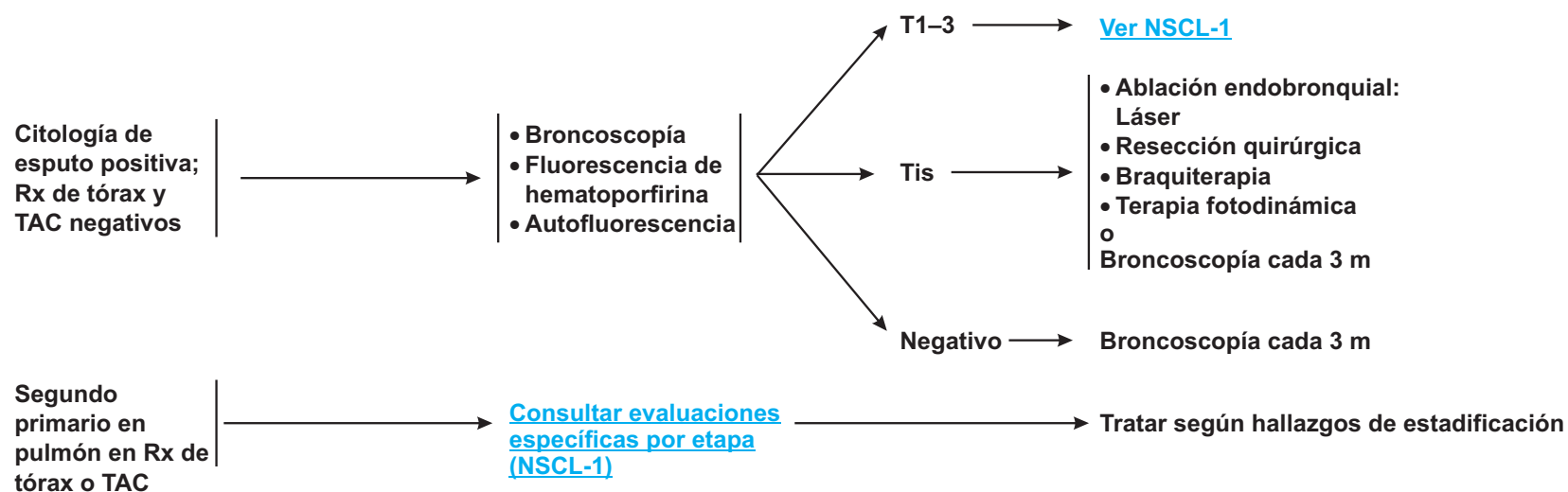
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Contenido Cáncer
Pulmonar de Células no
Pequeñas](#)

VIGILANCIA

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

TRATAMIENTO



Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Contenido Cáncer
Pulmonar de Células no
Pequeñas](#)

PRINCIPIOS DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA

- Se recomienda de manera especial que la determinación de posibilidad de resección la lleven a cabo oncólogos cirujanos de tórax que hagan cirugía de cáncer pulmonar como parte importante del ejercicio de su profesión.
- Lobectomía o neumonectomía, si es viable fisiológicamente.
- Resección limitada, si hay compromiso fisiológico.
- Resección de ganglios N1 y N2 y mapeo (muestreo de mínimo tres estaciones N2 o linfadenectomía completa)
- Si el cirujano de tórax lo determina inoperable médicamente, los pacientes con etapa clínica I y II deben recibir RT definitiva.
- La resección anatómica que conserva el pulmón (lobectomía en manguito) se prefiere a la neumonectomía, si es apropiado anatómicamente y se logra resección con márgenes negativos.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Contenido Cáncer
Pulmonar de Células no
Pequeñas](#)

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

- Las recomendaciones de tratamiento para pacientes con CPCNP deben hacerse después de una consulta conjunta y/o discusión de un equipo multidisciplinario que incluya Cirujanos, Radioterapeutas, Oncólogos Médicos y Neumólogos.
- El plan general de tratamiento además de los estudios de imagen necesarios deben decidirse antes de empezar cualquier tratamiento que no sea de emergencia.
- La radioterapia debe ofrecerse como tratamiento con posibilidades de curación en pacientes con CPCNP Etapa I y II que son médicamente inoperables pero con estado funcional y esperanza de vida razonables.
- En pacientes que reciben radioterapia o quimiorradiación con propósito curativo, deben evitarse interrupciones del tratamiento y reducciones de dosis por toxicidades temporales y manejables. Dichas situaciones incluyen pero no se limitan a esofagitis Grado 3 y toxicidades hematológicas. Se prefiere el monitoreo cuidadoso del paciente y terapia de apoyo agresiva a las interrupciones del tratamiento en pacientes potencialmente curables. Muchas veces es útil explicar esta filosofía a los pacientes antes de la aparición de las toxicidades.
- En pacientes que reciben radioterapia postoperatoria por compromiso de ganglios mediastinales o márgenes de resección cercanos o positivos, es útil consultar con el cirujano de tórax y el patólogo para designar los volúmenes blanco apropiados.
- La planeación del tratamiento debe basarse en TACs obtenidas en posición de tratamiento. En pacientes que recibirán quimioterapia de inducción antes de empezar radiación o quimiorradiación, se debe considerar obtener una TAC de planeación basal antes de comenzar la quimioterapia inductiva.
- El Cobalto⁶⁰ y el ortovoltaje no son apropiados para el tratamiento curativo. Hay cada vez más datos que indican que la falta de equilibrio electrónico en interfaces pulmón/tumor pueden conducir a una disminución significativa de dosis, particularmente de tumores o extensiones tumorales pequeños, y que este problema aumenta con mayor energía del rayo. Por lo tanto puede ser preferible evitar fotones de alta energía y en cambio utilizar energías menores (4-10 MV) en la mayoría de los pacientes. Los fotones de alta energía (15MeV, 18MeV, etc) pueden ser preferibles cuando se utilizan para tratar volúmenes tumorales voluminosos (VTVs) rodeados de tejido pulmonar consolidado y/o atelctásico, linfadenectomía voluminosa o vasos sanguíneos grandes, logrando así una mejor distribución de dosis y un mejor relación terapéutica.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Contenido Cáncer
Pulmonar de Células no
Pequeñas](#)

PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO (1 DE 2)

- Las variables pronósticas basales (etapa, pérdida de peso, EF, sexo) sirven para pronóstico de sobrevida.
- Sobrevida: parámetro de resultado clínico más adecuado que la respuesta.
- La quimioterapia basada en platino prolonga la sobrevida, mejora el control de síntomas y confiere una mejor calidad de vida comparada con la mejor terapia de apoyo.
- Las nuevas combinaciones con platino han generado una tasa de respuesta global en meseta. ($\geq 25\text{-}35\%$), tiempo de progresión (4-6 m), sobrevida media (8-10 m), tasa de sobrevida a 1 año (30-40%) y 2 años (10-15%) en pacientes adecuados.
- Ningún nuevo fármaco específico en combinación con platino es claramente superior.
- Las personas mayores en buen estado ameritan un tratamiento apropiado.
- Los pacientes de cualquier edad que no estén en buen estado (estado funcional 3-4) no se benefician del tratamiento citotóxico.

[Ver Fármacos Específicos para Quimioterapia NSCL-C \(2 de 2\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO (2 DE 2)**FÁRMACOS ESTABLECIDOS PARA TRATAR CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS:**

- | | | |
|----------------|---------------|--------------|
| • Cisplatino | • Gemcitabina | • Ifosfamida |
| • Carboplatino | • Etopósido | • Pemetrexed |
| • Paclitaxel | • Irinotecan | • Gefitinib |
| • Docetaxel | • Vinblastina | • Erlotinib |
| • Vinorelbina | • Mitomicina | |

Terapia de Primera Línea

- La quimioterapia está indicada en pacientes de EF 0-2 con CPCNP avanzado o recidivante y en la modalidad de tratamiento combinado en CPCNP localmente avanzado.
- En CPCNP localmente avanzado la quimiorradiación es superior a la radiación sola: la quimiorradiación concurrente parece ser mejor que la quimiorradiación secuencial.
- Las quimiorradiaciones basadas en cisplatino han comprobado ser superiores a la mejor terapia de apoyo en enfermedad avanzada incurable, con una mejor sobrevida media de 6-12 semanas y una duplicación de tasas de sobrevida a un año (mejoría absoluta de 10-15%).
- El cisplatino o carboplatino han comprobado ser efectivos en combinación con cualquiera de los siguientes fármacos: paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina, irinotecan, etopósido, vinblastina.
- Se ha comprobado que la quimioterapia de tercera generación con cisplatino es superior a cisplatino solo.
- Las combinaciones de nuevos agentes/que no incluyan platino son alternativas razonables si la información disponible fase/II muestra actividad y toxicidad tolerable.
- Ningún quimiofármaco en monoterapia es una alternativa razonable en pacientes de EF 2.
- La quimioterapia sistémica no está indicada en pacientes de EF 3 o 4.

Terapia de Segunda Línea

- En pacientes con han presentado progresión tumoral ya sea durante o después de terapia de primera línea, se han establecido docetaxel y pemetrexed como monoterapia como agentes de segunda línea; y recientemente se ha aprobado el inhibidor de tirosin cinasa, erlotinib, como terapia de segunda línea.
 - Se ha comprobado que docetaxel es superior a BSC, vinorelbina o ifosfamida.
 - Se ha demostrado que pemetrexed es equivalente a docetaxel con menos toxicidad.
 - Se ha comprobado que erlotinib es superior a BSC con una sobrevida significativamente mejor y retrasando el tiempo en que se presentan síntomas de deterioro.

Terapia de Tercera Línea

- El gefitinib como monoterapia se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con CPCNP cuyo tumor haya progresado ya sea durante o después de platino y docetaxel. No hay evidencia de beneficios para gefitinib en combinación con esquemas citotóxicos convencionales en comparación con citotóxicos solos.
- Se ha demostrado que erlotinib es superior a BSC.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Estadificación**Tabla 1 - Grupos de Etapa Corregidos en Subgrupos TNM*†**

Etapa	Subgrupo TNM	Etapa	Subgrupo TNM
0	Carcinoma in situ	IIIB	T4, N0, M0
IA	T1, N0, M0		T4, N1, M0
IB	T2, N0, M0		T4, N2, M0
IIA	T1, N1, M0		T1, N3, M0
IIB	T2, N1, M0		T2, N3, M0
	T3, N0, M0		T3, N3, M0
IIIA	T1, N2, M0		T4, N3, M0
	T2, N2, M0	IV	Cualquier T, Cualquier N, M1
	T3, N1, M0		
	T3, N2, M0		

*La estadificación no es relevante para carcinoma oculto designado TX, N0, M0.

†Utilizado con el permiso del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria para esta información es el *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth edition* (2002) publicado por Springer-Verlag Nueva York. (Para mayor información, visite www.cancerstaging.net.) Toda cita o referencia a este material debe mencionar al AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información en este documento no autoriza su utilización o distribución posterior sin expresa autorización por escrito de Springer-Verlag Nueva York a nombre del AJCC.

Tabla 2 - Definición Corregida del TNM***Tumor Primario (T)**

TX	El tumor primario no se puede evaluar, o el tumor se comprueba mediante la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no se ve en imagenología o broncoscopia.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor de 3 cm o menos en su mayor dimensión, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular† (es decir, no en el bronquio principal)
T2	Tumor con cualquiera de las siguientes características de tamaño o

extensión:

- Más de 3 cm en su mayor dimensión
- Abarca el bronquio principal, a 2 cm o más distal a la carina
- Invade la pleura visceral
- Se asocia con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región del hilio pero no ocupa todo el pulmón.

- T3 Un tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de lo siguiente: pared torácica (incluyendo tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm distal a la carina, pero sin invadir la carina; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón.
- T4 Un tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o nódulos independientes de tumor en el mismo lóbulo; o tumor con un derrame pleural maligno‡

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

- NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis e ganglios ipsilaterales peribronquiales y/o intrapulmonares incluyendo invasión por extensión directa del tumor primario.
- N2 Metástasis a ganglios linfáticos ipsilaterales mediastinales y/o subcarinales
- N3 Metástasis a ganglios linfáticos contralaterales mediastinales, hiliares contralaterales, escaleno ipsilateral o contralateral o supraclavicular

Metástasis a Distancia (M)

- MX Metástasis a distancia no evaluables
- M0 Sin metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia presentes§

[Continúa...](#)

Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas

Continuación de Tabla 2

Grado Histológico (G)

- GX No es posible evaluar el grado
 G1 Bien diferenciado
 G2 Moderadamente diferenciado
 G3 Poco diferenciado
 G4 Indiferenciado

Tipo Histopatológico

Carcinoma de células escamosas

Variantes: Papilar, de células claras, células pequeñas, basaloide

Adenocarcinoma

- Acinar
- Papilar
- Carcinoma bronquioalveolar

No mucinoso

Mucinoso

Mucinoso mixto y no mucinoso o indeterminado

Adenocarcinoma sólido con formación de mucina,

Adenocarcinoma con subtipos mixtos

Variantes: Adenocarcinoma fetal bien diferenciado, adenocarcinoma mucinoso ("coloide"), cistoadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de anillo de sello, adenocarcinoma de células claras

Carcinoma de células grandes

Variantes: Carcinoma neuroendócrino de células grandes,

carcinoma neuroendócrino de células grandes combinado, carcinoma basaloide, carcinoma tipo linfopitelioma, carcinoma de células claras, carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide.

†El raro tumor superficial de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que puede extenderse proximal al bronquio principal, también se clasifica como T1.

‡La mayoría de los derrames pleurales asociados a cáncer de pulmón se deben a un tumor. Sin embargo, en algunos pacientes, múltiples exámenes citopatológicos de líquido pleural resultan negativos para tumor. En estos casos, el líquido no es sanguinolento ni es un exudado. Este tipo de pacientes se pueden evaluar adicionalmente con videotoracoscopia (VATS) y biopsias directas de pleura. Cuando estos elementos y el criterio clínico indican que el derrame no está relacionado con el tumor, se debe excluir el derrame como elemento de estadificación y el paciente debe estadificarse como T1, T2, o T3.

§M1 incluye nódulos tumorales independientes en un lóbulo diferente (ipsilateral o contralateral).

*Utilizado con el permiso del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria para esta información es el *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth edition* (2002) publicado por Springer-Verlag Nueva York. (Para mayor información, visite www.cancerstaging.net.) Toda cita o referencia a este material debe mencionar al AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información en este documento no autoriza su utilización o distribución posterior sin expresa autorización por escrito de Springer-Verlag Nueva York a nombre del AJCC.

Manuscrito

Este manuscrito se está actualizando para que concuerde con el algoritmo recientemente actualizado. El NCCN considera que es importante proporcionar acceso expedito a los algoritmos recientemente actualizados. El manuscrito aquí incluido refleja una versión previa del algoritmo; continúa aquí incluido debido a que gran parte de la información de fondo es relevante. Esperamos que resulte útil. Favor de hacer revisiones periódicas para ver el nuevo manuscrito.

Lo más importante de los cambios principales en la versión 2005 de las guías para Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas comparado con la versión de 2004 incluyen lo siguiente:

- Se agregó una RMN a la evaluación pretratamiento de pacientes que se presentan con enfermedad etapa clínica II.
- Se incluyó carboplatino/paclitaxel como un esquema alternativo para quimioterapia adyuvante.
- En pacientes que se presentan inicialmente con enfermedad etapa I o II (T1-2, N1), se agregó una designación categoría 1 a quimioterapia adyuvante para enfermedad con margen negativo después de resección quirúrgica.
- Se agregó quimiorradiación concurrente como opción de tratamiento primario en pacientes que se presentan con enfermedad irresecable etapa IIIB (T4, N0-1) sin derrame.
- Se agregó pemetrexed como un fármaco de segunda línea para tratar cáncer de pulmón. Se ha demostrado que es equivalente al docetaxel con menos toxicidad.
- El panel agregó la recomendación de erlotinib como monoterapia para el tratamiento de pacientes con CPCNP avanzado o metastásico después de la falla de al menos a un esquema previo de quimioterapia.

Manuscrito Este manuscrito se está actualizando para que concuerde con el algoritmo más reciente

Categorías de Consenso del NCCN

Categoría 1: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de alto nivel, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2A: Hay un consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 2B: Hay un consenso no uniforme del NCCN (pero sin desacuerdos importantes), basado en evidencia de menor nivel incluyendo experiencia clínica, acerca de que la recomendación es apropiada.

Categoría 3: Hay desacuerdos importantes dentro de la NCCN acerca de que la recomendación es apropiada.

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Panorama General

El cáncer de pulmón es la causa principal de mortalidad por cáncer tanto en hombres como mujeres en los Estados Unidos. Se calcula que se diagnosticarán 171,900 casos nuevos (91,800 en hombres, 80,100 en mujeres) de cáncer de pulmón en 2003 y habrán 157,200 muertes (88,400 en hombres, 68,800 en mujeres) debido a la enfermedad.¹ Solamente 14% de todos los pacientes con cáncer de pulmón estarán vivos 5 años o más después del diagnóstico.

El principal factor de riesgo del cáncer de pulmón es el tabaquismo, que explica más del 85% de toda la mortalidad relacionada con cáncer de pulmón.² El riesgo de cáncer de pulmón aumenta con el número de cigarrillos que se fuman al día, al igual que con el número de años que se fuma. Además del riesgo por el humo de primera

mano del cigarrillo, los no fumadores expuestos al humo tienen un aumento en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de pulmón.³ El gas radón, un gas radiactivo que se produce por la descomposición de radio 226, es la segunda causa principal de cáncer de pulmón.⁴ La descomposición de este isótopo lleva a la producción de sustancias que emiten partículas alfa, que pueden causar daño celular y por lo tanto, un aumento en la posibilidad de transformación maligna. El asbesto, un compuesto mineral que se rompe en pequeños fragmentos que transporta el aire, es un carcinógeno conocido que aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en personas expuestas a las fibras transportadas por aire, especialmente en individuos que fuman. Los investigadores calculan que aproximadamente el 3% a 4% de los casos de cáncer de pulmón son causados por exposición al asbesto.⁵ Además, otros posibles factores de riesgo incluyen inflamación recidivante de pulmón, cicatrices pulmonares secundarias a tuberculosis, antecedentes familiares y exposición a otros carcinógenos tales como bis(clorometil)eter, hidrocarburos aromáticos policíclicos, cromo, níquel y compuestos orgánicos de arsénico.^{6,7}

Prevención y Escrutinio

El cáncer de pulmón es una enfermedad excepcional en tanto que el agente etiológico es una industria y más del 85% de los casos son causados por tabaquismo o tabaquismo involuntario. Por lo tanto, la prevención del cáncer de pulmón y la disminución en su mortalidad hace necesario que hayan políticas efectivas de salud pública, una vigilancia de los productos del tabaco de parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) y otras medidas para controlar el tabaco para evitar que la gente adquiera el hábito de fumar.

Para complicar aún más este problema, el sistema de administración de los carcinógenos en el cigarrillo también contiene la nicotina,

substancia altamente adictiva. Por lo tanto, para disminuir la mortalidad por cáncer, también será necesario implantar ampliamente las Guías de la Agencia de Investigación y Calidad en Cuidados para la Salud (AHCPR) para identificar, asesorar y tratar a pacientes acostumbrados a la nicotina.

El cáncer de pulmón sigue siendo la causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo y el diagnóstico tardío es un obstáculo fundamental para lograr adelantos en resultados clínicos de cáncer de pulmón.^{8,9} Al reconocer el hecho de que el cáncer localizado se puede manejar curativamente y que en la sobrevida en otros tumores sólidos (por ejemplo cáncer de mama, cáncer cervicouterino, cáncer de colon y cáncer de próstata) el escrutinio y la detección temprana parecen tener una influencia favorable, el cáncer de pulmón sería un candidato apropiado para un abordaje de escrutinio de la población. Se ha reportado en estudios piloto de detección temprana de cáncer de pulmón con tomografía computarizada espiral (TAC) que los resultados son prometedores, con una frecuencia de cáncer de pulmón detectable en etapa I en más del 80% de casos recién diagnosticados.¹⁰⁻¹² Por lo tanto, el Panel de Guías para Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas del NCCN recomienda la participación de personas con alto riesgo de cáncer pulmonar en estudios prospectivos evaluando la TAC espiral sin contraste de bajas dosis y posiblemente otras medidas para el escrutinio y detección temprana del cáncer de pulmón. Como ejemplo se incluye el protocolo A6654 de la Red de Imagenología del Colegio Americano de Radiología (American College of Radiology Imaging Network ACRIN). Para mayor información favor de referirse a la página de internet de ACRIN, www.acrin.org/current_protocols.html. Otro ejemplo es el Programa Internacional de Acción en Cáncer Temprano de Pulmón (International Early Lung Cancer Action Program I-ELCAP). Para mayor información, favor de referirse a la página de internet, <http://www.ielcap.org/index.htm>.

Clasificación y Factores Pronósticos

De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de pulmón se divide en dos categorías principales basadas en su biología, tratamiento y pronóstico: cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP, que se trata en esta guía) y cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). El CPCNP abarca 80% a 85% de todos los casos de cáncer e incluye tres tipos principales: (1) carcinoma de células escamosas (epidermoide), (2) adenocarcinoma, y (3) carcinoma de células grandes. El adenocarcinoma es el tipo más común de cáncer de pulmón en los Estados Unidos y también es el tipo celular más frecuente entre los no fumadores.

Ciertos factores pronósticos sirven para conocer la sobrevida de pacientes con CPCNP. Buenos factores pronósticos incluyen etapa temprana de la enfermedad en el momento del diagnóstico, buen estado funcional (ECOG 0, 1, or 2), no haber perdido peso significativamente (no más del 5%) y sexo femenino.¹³ La edad y el subtipo histológico tienen poca importancia pronóstica. Otros factores pronósticos biológicos nuevos, incluyendo mutaciones del gen de supresión tumoral (p53), activación de oncogenes k-ras y otros marcadores biológicos, pueden tener un valor significativos para anticipar un mal pronóstico.^{14,15}

Estadificación Clínica y Abordajes de Tratamiento

Desde que las guías se presentaron originalmente en marzo de 1996, se ha corregido el sistema de estadificación internacional de cáncer de pulmón y lo ha adoptado el Comité Conjunto Americano de Cáncer y la Union Internationale Contre le Cancer.¹⁶⁻¹⁸ El propósito de las correcciones fue afinar la colocación de pacientes con cáncer de pulmón en estrategias con tasas similares de sobrevida y opciones terapéuticas. Los grupos de etapas corregidos se resumen en la [Tabla 1](#), y los descriptores del esquema de clasificación TNM se resumen en la [Tabla 2](#). En el sistema de estadificación corregido, se

Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas

hicieron los siguientes cambios:

- La enfermedad etapa I se dividió en T1, N0, M0 y T2, N0, M0, debido a que la tasa de sobrevida es más alta en pacientes con T1, N0 que en pacientes con T2, N0.
- La enfermedad etapa II similarmente se dividió en etapa IIA (T1, N1, M0) y etapa IIB (T2, N1, M0 y T3, N0, M0), por la misma razón.
- La etapa IIIA sigue igual excepto por tumores designados como T3, N0, M0, debido a que la sobrevida de pacientes con estos tumores es semejante a la de pacientes con enfermedad T2, N1, M0. En consecuencia, ambas categorías actualmente se agrupan como enfermedad etapa IIB.
- [Las etapas](#) IIB y IV continúan sin cambio, excepto por los cambios hechos a los descriptores T4 y M1 ([Tabla 2](#)). Específicamente, (1) se agregó derrame pericárdico maligno al descriptor T4; (2) la presencia de tumores satélite dentro del lóbulo del pulmón con tumor primario se clasifica como T4; y (3) una metástasis intrapulmonar, ipsilateral a distancia se clasifica como M1.

Aunque se ha clasificado como enfermedad M1, las metástasis ipsilaterales presentan un escenario difícil en el período preoperatorio. Existe muy poca información disponible en la literatura médica sobre metástasis de cáncer de pulmón. Sin embargo, cuando hay metástasis en pulmón, generalmente se presentan en pacientes con otras metástasis sistémicas.

La cirugía, radioterapia y quimioterapia son las tres modalidades que se utilizan comúnmente para tratar pacientes con CPCNP. Se pueden utilizar ya sea de manera independiente o en combinación, dependiendo del estado patológico. De los pacientes que se someten a cirugía para estadificación, 10% estarán en etapa I; 20% en etapa II; 15% en etapa IIIA; 15% en etapa IIB; y 40% en etapa IV. Las tasas de sobrevida a 5 años para dichos pacientes son 67%, 57% para T1, N0 y

enfermedad T2, N0; 55%, 38% a 39% para etapa IIA, etapa IIB; 23% a 25%, 3% a 7% para IIIA, etapa IIB; y 1% para enfermedad etapa IV, respectivamente.¹⁷ En una sección posterior se trata con detalle el sistema de estadificación para CPCNP. En general, en pacientes con enfermedad etapa I o II, la cirugía brinda la mejor posibilidad de curación. El procedimiento quirúrgico utilizado depende de la extensión de la enfermedad, al igual que la reserva cardiopulmonar del paciente. En el momento de la estadificación quirúrgica, sigue siendo controvertido el tema del papel de una linfadenectomía mediastinal completa comparada con tomar muestras de ganglios linfáticos.¹⁹ Para abordar este problema, el Grupo de Oncología del Colegio Americano de Cirujanos (American College of Surgeons Oncology Group ACoSOG) está llevando a cabo un estudio aleatorio de toma de muestras de ganglios linfáticos mediastinales comparado con linfadenectomía completa durante resección pulmonar en pacientes con CPCNP N0 (sin metástasis demostrables a ganglios linfáticos regionales) o N1 (metástasis a ganglios linfáticos en la región ipsilateral peribronquial y/o del hilio, incluyendo extensión directa).

Los investigadores han reportado que los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en etapa I con anormalidades específicas tales como activación del oncogen k-ras se han identificado con un mal pronóstico y tasa de sobrevida sin actividad tumoral.¹⁴ Los estudios que evalúan el uso de quimioterapia adyuvante en estos pacientes se están llevando a cabo actualmente (Estudio BR-10 del Instituto Nacional de Cáncer de Canadá; datos no publicados). Más recientemente, el estudio IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial), que dividió aleatoriamente a los pacientes con resección quirúrgica por cáncer de pulmón a recibir ya sea quimioterapia basada en platino o no recibir quimioterapia adyuvante, demostró una ventaja en sobrevida de 5% en pacientes que recibieron la terapia en CPCNP etapa I-IIIa.²⁰

En pacientes con enfermedad etapa II, el Estudio de Bimodalidad en Oncología Pulmonar (Bimodality Lung Oncology Trial BLOT) fase II demostró que es factible administrar quimioterapia neoadyuvante (paclitaxel y carboplatino) en etapas tempranas.²¹ Basado en este estudio, se está llevando a cabo un estudio intergrupo fase III dividiendo aleatoriamente a los pacientes con etapa IB, etapa II y etapa IIIA (T3N1M0 solamente) para recibir solamente cirugía inmediata o tres ciclos de quimioterapia de inducción y después cirugía.

Las principales controversias se relacionan con el manejo de pacientes con enfermedad en etapa IIIA. Las tres modalidades, resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia se pueden utilizar como tratamiento en esta etapa. Lo que está en discusión actualmente se refiere a qué modalidades emplear y en qué orden.²²⁻²⁵ En pacientes con tumor irresecable etapa IIIA o IIIB, la terapia combinada (radioterapia más quimioterapia) es superior a radioterapia sola.^{22,23,25} Sin embargo, más recientemente, parece que la quimioterapia y radioterapia concurrente parece ser superior a la terapia secuencial.^{26,27} La selección de pacientes tiene influencia no solamente en la respuesta al tratamiento sino también en qué tan bien la tolera el paciente.

En enfermedad diseminada (etapa IV) en pacientes seleccionados con una metástasis solitaria, especialmente una metástasis cerebral, la resección quirúrgica de la metástasis puede mejorar la sobrevida.²⁸ La resección quirúrgica de una metástasis solitaria localizada en sitios que no sean el cerebro sigue siendo controvertida.

Los pacientes con enfermedad etapa IV que tienen un buen estado funcional se benefician con la quimioterapia, generalmente con un esquema basado en platino.²⁹ Muchos fármacos nuevos que son activos contra el CPCNP están disponibles. Estos fármacos incluyen los taxanos (paclitaxel, docetaxel), vinorelbina, los análogos de

camptotecina (irinotecan, topotecan) y gemcitabina. Las combinaciones en que se usan muchos de estos fármacos producen una tasa de sobrevida a 1 año de más de 40%.

Se están investigando varias preguntas acerca del papel de la quimioterapia. Por ejemplo, ¿Quién debe recibir quimioterapia? ¿Qué esquema se debe utilizar inicialmente? ¿Cuántos esquemas distintos se deben intentar? ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento?

Evaluación Clínica Inicial

Las guías empiezan con un paciente a quien ya se le ha diagnosticado CPCNP. La etapa clínica se determina inicialmente con la historia clínica (es decir, tos, pérdida de peso) y la exploración física junto con una batería limitada de exámenes, incluyendo examen patológico, radiografía de tórax, TAC de tórax (incluyendo el abdomen superior y las suprarrenales), biometría hemática completa (BHC) y cuenta plaquetaria y perfil químico incluyendo deshidrogenasa láctica sérica (DHL). El panel también recomienda que se asesore a los pacientes para que dejen de fumar. Basándose en la evaluación inicial, se determina la etapa clínica y se asigna el caso a 1 de 10 rutas que se definen por la etapa, la subdivisión específica de la etapa en particular y la localización del tumor.

Evaluación Adicional Antes del Tratamiento

Como anteriormente se señaló, la evaluación de los ganglios mediastinales es un paso fundamental en la estadificación del paciente. La mediastinoscopía se considera regla de oro. De esta manera se recomienda su uso como parte de la evaluación inicial, particularmente si los resultados de los estudios de imagenología no son concluyentes y la probabilidad de invasión al mediastino es alta basándose en el tamaño del tumor y su localización. Por lo tanto, la mediastinoscopía es apropiada para pacientes con lesiones T3 aún cuando la TAC de tórax no sugiera compromiso en ganglios

mediastinales. La mediastinoscopía también puede ser apropiada para confirmar compromiso de ganglios mediastinales en pacientes con una TAC positiva. Por el contrario, debido a la baja probabilidad previa de compromiso mediastinal en pacientes con lesión periférica T1 o T2, algunas instituciones del NCCN no utilizan mediastinoscopía de rutina en estos casos (Categoría 2B). Sin embargo, en pacientes con lesiones centrales T1 o T2 con TAC negativa, el riesgo de compromiso ganglionar en mediastino es más alto y se recomienda la mediastinoscopía. La broncoscopía se usa en diagnóstico y estadificación local tanto de lesiones pulmonares centrales como periféricas y se recomienda para evaluación previa al tratamiento de tumores etapa I, etapa II, etapa IIIA y etapa IIIB (T4, N0-1). Sin embargo, en pacientes que se presentan con un nódulo solitario en donde sea alta la sospecha de tumor maligno, podría ser razonable la resección quirúrgica sin exámenes invasivos previos. Actualmente, en muchos centros se está evaluando el papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la identificación de metástasis mediastinales y a distancia. Esta modalidad está incluida como una opción en la estadificación de cáncer de pulmón de células no pequeñas de presentación temprana (Categoría 2B para etapa I de tumor periférico T1-2, N0) y se recomienda en etapas más avanzadas de la enfermedad.

Aunque la TAC de tórax se puede usar como evaluación inicial de los ganglios hiliares y mediastinales (es decir, la presencia de N1, N2, o N3, determinantes fundamentales de enfermedad etapa II y etapa III), tiene limitaciones conocidas para evaluar la extensión del compromiso ganglionar en cáncer de pulmón.³⁰ Recientemente, el PET también se ha usado para ayudar a evaluar la estadificación más precisa y extensión de la enfermedad. Como parte de esta discusión, el panel encargado de las guías revisó el desempeño de la TAC y el estudio PET. Al revisar la literatura, el panel citó dos estudios que examinaron la sensibilidad y especificidad de la TAC de tórax para estadificar los

ganglios linfáticos mediastinales.^{31,32} Dependiendo de las circunstancias clínicas, se reportó una sensibilidad de 40% a 65% y una especificidad de 45% a 90%. Seely et al.³² reportaron el número de ganglios linfáticos metastásicos descubiertos en una mediastinoscopía de rutina y TAC de tórax en pacientes con los tumores más favorables (es decir, tumor T1). Este estudio reveló una incidencia de 21% de identificación de ganglios N2 o N3 en pacientes que clínicamente parecían tener tumores etapa IA. El valor predictivo positivo de la TAC de tórax fue únicamente de 43% por paciente y el valor predictivo negativo fue de 92%.

Dillemans et al.³³ utilizaron una estrategia de mediastinoscopía selectiva, procediendo directamente a toracotomía sin mediastinoscopía para tumores periféricos T1 sin ganglios linfáticos del mediastino crecidos en la tomografía preoperatoria. Esto resultó en una incidencia de 16% de ganglios N2 positivos descubiertos solamente en el momento de la toracotomía. Para la identificación de enfermedad N2 con la TAC de tórax, se reportaron tasas de sensibilidad y especificidad de 69% y 71%. Sin embargo, la precisión de la suma de la TAC de tórax con la mediastinoscopía fue significativamente mejor que la precisión global de la TAC de tórax por sí sola en la identificación de la enfermedad N2 (89% vs 71%). Cuando se utiliza la TAC, la positividad de ganglios se basa en el tamaño de los ganglios linfáticos. Por lo tanto, la tomografía puede pasar por alto metástasis pequeñas que no resultan en un crecimiento ganglionar. Para analizar este problema, Arita et al.³⁴ específicamente examinaron metástasis de cáncer pulmonar a ganglios linfáticos mediastinales de tamaño normal en 90 pacientes y encontró una incidencia de 16% de tomografías de tórax falsas negativas con identificación histológica de tumor oculto N2 o N3.

Debido a que el estudio PET detecta la fisiología tumoral en lugar de la anatomía, se piensa que pueden ser más sensibles que las tomogra-

fías. Además, si está presente una neumonitis postobstructiva, el tamaño de los ganglios linfáticos mediastinales no se correlaciona bien con el compromiso tumoral.³⁵ Chin et al.³⁶ encontraron que el PET, cuando se utiliza para estadificar los ganglios mediastinales, resultó con 78% de sensibilidad y 81% de especificidad, con un valor predictivo negativo de 89%. Kerstine et al.³⁷ compararon el PET con la TAC para identificar enfermedad N2 y N3 en CPCNP. Se encontró que el estudio PET es más sensible que la TAC para identificar tumor en ganglios mediastinales (81% vs 76%).

Basándose en las consideraciones anteriores, el panel considera actualmente que el estudio PET puede tener un papel en la evaluación y estadificación más precisa del CPCNP, por ejemplo, para identificar enfermedad etapa I (T1-2, N0 periférica) (Categoría 2B), etapa I (T1-2, N0 central), etapa II, etapa III y etapa IV.³⁸ Sin embargo, los hallazgos positivos en el PET necesitan confirmación patológica o radiológica de algún otro tipo. Conforme vayan madurando los estudios más nuevos, veremos con mayor precisión qué lugar podrá ocupar esta modalidad en la estadificación global y vigilancia del CPCNP.

No se recomienda el uso rutinario de la resonancia magnética (RMN) para excluir metástasis a cerebro asintomáticas y gammagrama óseo para excluir metástasis óseas. Sin embargo, estos exámenes pueden resultar valiosos en enfermedad etapa clínica IIB, etapa III y etapa IV para excluir enfermedad más avanzada si se está considerando una terapia combinada agresiva.^{39,40} Debido a que estas guías tienen la intención de concentrarse solamente en la evaluación oncológica, no se incluyeron la espirometría, Difusión de Monóxido de Carbono en el Pulmón (DPMC) y saturación de oxígeno en la ruta crítica, aunque los investigadores han establecido muy bien que estas pruebas, al igual que otras pruebas de función cardiopulmonar deben realizarse como parte de la evaluación prequirúrgica si es que está considerada la

resección quirúrgica.⁴¹⁻⁴³

Terapia Inicial

Etapa I, Etapa IIA y Etapa IIB (T2, N1)

Los investigadores recomiendan categóricamente que un cirujano oncólogo de tórax que se dedique a operar pacientes con cáncer de pulmón sea quien determine la posibilidad de resección del tumor.

Dependiendo de la extensión y el tipo de comorbilidad presente, los pacientes con tumores etapa I o un subgrupo de etapa II (T1-2, N1) generalmente se consideran candidatos para resección quirúrgica y construcción de mapa de ganglios mediastinales. En algunos casos, en la cirugía se descubren ganglios mediastinales positivos (N2), por lo que se debe hacer en ese momento una evaluación adicional de estadificación y posibilidad de resección del tumor y el tratamiento, tal como la inclusión de una linfadenectomía mediastinal, deberá modificarse correspondientemente. Por lo tanto, los algoritmos incluyen dos distintos caminos para enfermedad T1-2, N2, el primero abordando la enfermedad T1-2, N2 descubierta inesperadamente durante la exploración quirúrgica y la segunda dirigiéndose a la enfermedad T1-2, N2 confirmada antes de la toracotomía. En el segundo caso, se recomienda una RMN del cerebro inicialmente y un gammagrama óseo para excluir metástasis.

Etapa IIB (T3, N0), Etapa IIIA y Etapa IIIB

En pacientes considerados con tumores etapa IIB (T3, N0) y etapa III, en casos en que se considera habitualmente más de una modalidad de tratamiento (cirugía, radioterapia o quimioterapia), se deberá hacer una evaluación multidisciplinaria. Para los tumores de los subgrupos de etapa IIB (T3, N0), etapa IIIA (T3, N1) y algunos etapa IIIB (T4, N0-1), las opciones de tratamiento están organizadas de acuerdo con la localización del tumor (es decir, el surco superior, la pared torácica y

Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas

vías aéreas proximales o mediastino). Para cada lugar, se hace una determinación de la posibilidad de resección quirúrgica.

En pacientes con tumores irresecables (T3-4, N0-1) en el surco superior o pared torácica, se recomienda quimiorradiación concurrente y definitiva. Los pacientes con tumores marginalmente resecables del surco superior deberán someterse a quimiorradiación concurrente antes de la re-evaluación quirúrgica. Si la lesión se convierte a condiciones de resecabilidad, se hace la resección. Si la lesión no se convierte, se administra el programa completo de radioterapia seguido de quimioterapia.

En pacientes con tumores resecables (T3-4, N0-1) en el surco superior, el panel sugiere o quimioterapia concurrente con radioterapia seguidas por resección quirúrgica (de preferencia), o cirugía inicial (Categoría 3) seguida por combinación de radioterapia y quimioterapia.

Los pacientes con invasión a pared torácica (T3, N0-1) se tratan con una resección en bloque directamente. Otras opciones de tratamiento incluyen radioterapia, quimioterapia o quimioterapia con radiación antes de la resección quirúrgica. Si los márgenes son negativos, se administra quimioterapia sola, mientras que márgenes positivos postquirúrgicos se tratan con una segunda resección y quimioterapia o radiación con quimioterapia. Se recomienda un plan de tratamiento similar para tumores resecables de la vía aérea proximal o mediastino A (T3, N0-1).

En tumores del surco superior, en pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria con o sin quimioterapia concurrente, la tasa de supervivencia global a 5 años ha sido aproximadamente de 40%.⁴⁴ Recientemente, la quimioterapia neoadyuvante y radioterapia concurrente seguidas por resección quirúrgica de un tumor del surco superior han demostrado una tasa de supervivencia a 2 años en el rango

de 50% a 70%.^{45,46} En pacientes con enfermedad etapa IIIA y ganglios positivos en el mediastino (T1-3, N2), el tratamiento se basa en los hallazgos de la mediastinoscopía, aspiración transtraqueal con aguja fina (FNA) o biopsia transesofágica con aguja, RMN del cerebro, gammagrama óseo y estudio PET (si está disponible). Los pacientes con hallazgos de biopsia mediastinal negativa se consideran candidatos para cirugía, con evaluación adicional de posibilidad de resección en resecabilidad en el momento de la toracotomía. En los pacientes con lesiones resecables, se deberá hacer linfadenectomía mediastinal durante la cirugía. Aquellos pacientes que tengan lesiones irresecables se deberán tratar de acuerdo a la etapa patológica. Se recomienda adicionalmente una RMN, gammagrama óseo y estudio PET (si no se hizo previamente) en pacientes con hallazgos de biopsia positiva de ganglios (T1-2, T3) para buscar metástasis a distancia. Cuando no están presentes metástasis a distancia, el panel sugiere que el paciente se trate con quimioterapia definitiva con radioterapia o quimioterapia de inducción con o sin radioterapia para enfermedad T1-2, N2 positiva. A los pacientes T1-2, N2 positivos, deberá seguir la cirugía si no se ve progresión después de quimioterapia y radioterapia de inducción. Además, deberá administrarse radioterapia postoperatoria si no se usó preoperatoriamente y también puede administrarse quimioterapia (Categoría 2B). Como alternativa, si hay progresión tumoral y no es posible la resección por el volumen de los ganglios N2, los pacientes se pueden tratar con radioterapia (si es que no se administró previamente) con o sin quimioterapia.

Los tumores etapa IIB abarcan un grupo heterogéneo de presentaciones, cada una requiriendo un abordaje diferente. Estos grupos incluyen: tumores T4 con ganglios N0-N1, un grupo potencialmente curable con cirugía (este grupo incluye tumores con modificación de etapa hacia arriba a T4 por lesiones satélite); un grupo con ganglios mediastinales contralaterales (cualquier T, N3); un grupo de tumores T4 con enferme-

dad N2-3 y, por lo tanto, considerado irresecable; y un grupo considerado etapa IIIB por derrame pleural o pericárdico. En tumores T4, N0-1, las opciones de tratamiento para tumores resecables (que no son satélite) son semejantes a las de la enfermedad etapa IIIA. El tratamiento inicial recomendado es cirugía, quimioterapia de inducción, radioterapia o quimioterapia con radioterapia antes de cirugía. En apoyo de esta opción, Naruke et al.⁴⁷ reportaron una tasa de supervivencia a 5 años de 8% en pacientes con resección de tumor T4. Cuando están presentes lesiones satélite, se recomienda resección quirúrgica inicial seguida por quimioterapia opcional adicional (Categoría 2B). En tumores irresecables T4, N0-1 sin derrame pleural, se recomienda radiación con quimioterapia combinadas.

No se recomienda resección quirúrgica en pacientes con enfermedad T1-3, N3 (es decir, metástasis a ganglios contralaterales), pero en pacientes que se sospecha enfermedad N3, las guías recomiendan confirmación patológica del estado ganglionar con mediastinoscopia y pruebas adicionales tales como biopsia de ganglios supraclaviculares, toracoscopia, biopsia con aguja o mediastinotomía.^{48,49} Además, también deben incluirse estudio PET, gammagrama óseo y RMN de cerebro para la evaluación antes del tratamiento. Si los resultados de estos exámenes son negativos, el algoritmo de las opciones de tratamiento lleva nuevamente al algoritmo correspondiente al estado ganglionar adecuado. Si los resultados de estos exámenes son positivos, se recomiendan quimioterapia y radioterapia (Categoría 1). El tratamiento para enfermedades metastásicas que se confirman con estudio PET, gammagrama óseo y RMN de cerebro se detalla posteriormente.

En pacientes con enfermedad T4, N2-3, generalmente no se considera resección quirúrgica. Los estudios iniciales incluyen biopsias de los ganglios N3 y N2. Si estas biopsias son negativas, el paciente se puede considerar para las mismas opciones de tratamiento que para enfermedad etapa IIIB (T4, N0-1). Si es positivo el ganglio mediastinal

contralateral o ipsilateral, se necesita tratar al paciente con quimioterapia y radioterapia (Categoría 1). El derrame pleural o pericárdico es otro criterio para enfermedad T4. Aunque los derrames pleurales son malignos en 90% a 95% de los casos, pueden estar relacionados con neumonitis obstructiva, atelectasias, obstrucción linfática o venosa o una embolia pulmonar. Por lo tanto, se recomienda confirmación patológica de un derrame maligno usando toracocentesis o pericardiocentesis. En ciertos casos en que la toracocentesis no es concluyente, puede hacerse toracoscopia. Si está presente un exudado o derrame sanguinolento en ausencia de causas no malignas (por ejemplo, neumonía obstructiva), se considera maligno sin importar los resultados del examen citológico. Si el derrame pleural se considera negativo, el algoritmo vuelve a llevar a la etapa T y N confirmada. Sin embargo, deberá notarse que todos los derrames pleurales, malignos o no, se asocian con enfermedad irresecable en 95% de los casos.⁵⁰ En pacientes con derrame positivo, el tumor se trata como M1 con terapia local tal como drenaje con tubo pleural, pleurodesis y ventana pericárdica además de dar tratamiento como en enfermedad etapa IV.

Etapa IV

El algoritmo para pacientes con metástasis a distancia (es decir, etapa IV) depende de la localización de las metástasis (un nódulo solitario en el cerebro, glándula suprarrenal, hueso o pulmón, es decir, una lesión satélite), cuyo diagnóstico se ayuda con mediastinoscopia, broncoscopia, RMN de cerebro y gammagrama óseo, el estudio PET se ha agregado como un estudio diagnóstico opcional en pacientes con una metástasis solitaria. Su mayor sensibilidad, a comparación con otros métodos de imagen, puede identificar metástasis adicionales y de esa manera evita cirugía innecesaria en algunos pacientes.

Los pacientes con metástasis solitarias a cerebro se pueden beneficiar con la resección quirúrgica. Las tasas de supervivencia a 5 años con ese abordaje varían del 10% al 20%.^{28,51} Se puede usar

radioterapia de seguimiento a todo el cerebro porque la terapia combinada es superior a la radioterapia sola para prolongar la vida y prevenir recidivas locales.⁵² La radiocirugía estereotáxica sola o seguida por radioterapia a todo el cerebro es una opción de tratamiento adicional. Dicho tratamiento puede ser efectivo en pacientes que tienen metástasis a cerebro quirúrgicamente inaccesibles y en individuos con múltiples lesiones.⁵³ La quimioterapia adicional en estas circunstancias se considera recomendación Categoría 2B. Existe controversia porque todos estos pacientes tienen enfermedad M1 (etapa IV) que se ha resecado y la recomendación es tratar el tumor de pulmón primario de acuerdo al estado T y N.

Las metástasis suprarrenales por cáncer pulmonar son un suceso común, con aproximadamente 33% de pacientes con dichos tumores en autopsia. Sin embargo, un considerable número de masas solitarias suprarrenales en pacientes que por otra parte tienen tumores primarios resecables no son malignas. Cualquier masa que se encuentra en suprarrenales en una TAC preoperatoria de un paciente con cáncer de pulmón indica biopsia para descartar un adenoma benigno. Si se encuentra metástasis a suprarrenales y la lesión del pulmón es curable, la resección de la lesión suprarrenal ha producido algunos sobrevivientes a largo plazo.^{54,55} Aunque esta opción está incluida en las guías, hubo mucho desacuerdo al respecto entre los miembros del panel y por lo tanto se condiera como recomendación Categoría 3.

En pacientes con nódulos sincrónicos (o en el pulmón contralateral o ipsilateral), las guías sugieren tratarlos como si fueran dos tumores primarios de pulmón, aún cuando la histología de los dos tumores sea similar.

Tratamiento Adyuvante

Los pacientes con tumores T1, N0 y márgenes quirúrgicos negativos se observan sin terapia adyuvante. En otros pacientes con tumores etapa I o etapa II con enfermedad N0 o N1, se considera que repetir la resección, o aplicar radiación con quimioterapia se consideran una opción de tratamiento en pacientes cuyas piezas quirúrgicas tiene márgenes positivos. Los pacientes con tumores T2 y márgenes quirúrgicos negativos se pueden tratar con quimioterapia o, en el caso de enfermedad N1, radioterapia adyuvante (Grupo de Estudio de Cáncer, 1986). Esta última recomendación es opcional y dio lugar a muchos desacuerdos entre los miembros del panel basándose en un reporte publicado en 1998 (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998).⁵⁶ Este estudio demostró que la radioterapia postoperatoria va en detrimento de los pacientes con CPCNP de etapa temprana con resección completa y no se debe aplicar de rutina a tales pacientes. Sin embargo, los panelistas a cargo de las guías encontraron varios defectos en el meta-análisis, incluyendo lo siguiente:

- Muchos pacientes se trataron con equipo de cobalto 60, que tiene una distribución de dosis heterogénea;
- Los estudios de la década de 1960, cuando no había una estadificación adecuada, se incluyeron en el metanálisis;
- Para el análisis de los datos faltaba definir el momento detallado de la radioterapia postoperatoria;
- Se incluyeron los pacientes con CPCNP con ganglios negativos (estos pacientes no reciben radioterapia postoperatoria) y
- El metanálisis incluyó datos no publicados.

El panel también ofrece la opción de quimioterapia/radioterapia combinada en estos pacientes, una vez más con un acuerdo no unánime. Basándose en el estudio IALT, el panel recomendó

quimioterapia doblete basada en cisplatino en pacientes seleccionados con enfermedad etapa IB y II.²⁰

Debido a que los pacientes con enfermedad etapa III tienen fallas tanto locales como a distancia, teóricamente, el uso de quimioterapia puede erradicar micrometástasis obviamente presentes pero no detectables en el momento del diagnóstico. El momento para administrar esta quimioterapia varía, sin ninguna preferencia clara. Dicha quimioterapia puede administrarse sola, secuencialmente o de manera concurrente con radioterapia. Además, podría administrarse preoperatoria o postoperatoriamente en pacientes apropiados.

Los pacientes con enfermedad N2 (descubierta solamente durante exploración quirúrgica) y márgenes positivos se pueden tratar con radiación y quimioterapia combinadas. Los pacientes con márgenes negativos se pueden tratar con observación (Categoría 2B) o radioterapia con quimioterapia (Categoría 2B). Los miembros del panel no llegaron a un consenso unánime acerca del uso de estas terapias basadas en los resultados del estudio Intergrupo E3590.⁵⁷ En este estudio, no se observó ninguna diferencia en tasas de supervivencia de pacientes en etapa II y etapa III que se sometieron a resección quirúrgica y recibieron radioterapia adyuvante sola o radioterapia administrada con quimioterapia concurrente. Como la tasa de supervivencia a 5 años es menor del 90%, algunos miembros del panel del NCCN consideran que, con nuevos fármacos quimioterapéuticos y dosis más altas de radiación, podrían aumentar las tasas de supervivencia. Al igual que en el caso de enfermedad en etapa IB y etapa II con resección quirúrgica, la quimioterapia doblete basada en cisplatino es una opción en pacientes con CPCNP en etapa III con cirugía.

En pacientes con etapa clínica IIIA con ganglios positivos N2 o enfermedad etapa IIIB con N0-1, las opciones de terapia adyuvante

incluyen cirugía, si es que la terapia inicial consistió en quimioterapia de inducción, con o sin radiación o con radioterapia y quimioterapia combinadas. Los pacientes con tumores T3, N0-1 generalmente reciben terapia adyuvante con radioterapia sola o con radioterapia y quimioterapia combinadas después de cirugía, si es que no se administró quimioterapia o radioterapia en circunstancias neoadyuvantes.

Entre los pacientes que tienen lesiones resecables en pared torácica con enfermedad N0-1, aquellos que inicialmente se tratan con cirugía deben recibir quimioterapia cuando los márgenes quirúrgicos son negativos, y una segunda resección quirúrgica con quimioterapia o radiación con quimioterapia cuando los márgenes son positivos. En pacientes con enfermedad N2 clínicamente evidente, el tratamiento estándar sigue siendo quimioterapia de inducción seguida por radioterapia.

Algunos estudios fase II están evaluando la quimioterapia neoadyuvante, con o sin radioterapia, seguido por cirugía.⁵⁸⁻⁶⁰ Este abordaje de quimioterapia de inducción y cirugía necesita compararse con quimioterapia de inducción y radioterapia en estudios clínicos grandes de tipo aleatorio. Dos estudios fase III compararon quimioterapia neoadyuvante seguida por cirugía con cirugía sola en el tratamiento de CPCNP de etapa III NSCLC.^{61,62} Ambos estudios demostraron una ventaja en supervivencia a favor de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

En casos en que el tumor se considera irresecable (es decir, enfermedad N3), el tratamiento inicial generalmente consiste en quimioterapia con radioterapia.

Vigilancia y Tratamiento de Recidivas y Metástasis

Las guías sugieren un programa de exploración física de rutina y

Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas

radiografía de tórax cada 3 a 4 meses en los primeros 2 años, después cada 6 meses durante 3 años y a la larga reducir a cada año. Se recomienda una TAC espiral de tórax de baja dosis anual porque los investigadores reportan que es más efectiva que la radiografía de tórax en el escrutinio para cáncer de pulmón.¹⁰ Deberá proporcionarse asesoramiento para dejar de fumar para ayudar al tratamiento de cáncer de pulmón y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Las recidivas se subdividen en recidivas regionales y metástasis a distancia. Se puede lograr paliación de síntomas con radioterapia externa al reducir el tamaño del tumor. Además, existe una lista de diversas opciones terapéuticas para recidivas locorregionales. Las recidivas locales resecables pueden manejarse repitiendo la resección. En pacientes que tienen obstrucción endobronquial, si se alivia la obstrucción de vías aéreas podría aumentar la sobrevida, especialmente en pacientes con severamente comprometidos y podría mejorar su calidad de vida.⁶³ La obstrucción de vías aéreas se puede tratar de tres formas distintas: braquiterapia (radioterapia endobronquial), laser o colocación de stent endobronquial. Estas modalidades se pueden usar individualmente o utilizarse en combinación. Además, la terapia fotodinámica (TFD) ofrece una alternativa sencilla y efectiva comparada con las técnicas convencionales para debridación paliativa de obstrucciones endobronquiales en pacientes con cáncer de pulmón. Cuando hay obstrucción de vena cava superior (VCS), está indicada la radioterapia o colocación de stent. En hemoptisis severa, se recomiendan varias opciones de tratamiento, tal como braquiterapia, terapia con laser, TFD o embolización. A la larga, se podría usar cirugía para eliminar el sitio hemorrágico.

Si después del tratamiento para la recidiva locorregional no hay evidencia de mayor enfermedad diseminada, se recomienda observación o quimioterapia sistémica (Categoría 2B). Sin embargo,

cuando se observa enfermedad diseminada, deberá administrarse quimioterapia sistémica y terapia de apoyo de inmediato. Se debe aplicar un manejo similar a metástasis a distancia con síntomas localizados, metástasis cerebrales difundidas y metástasis óseas sintomáticas. Además, deberá practicarse estabilización ortopédica si se pronostica riesgo de fractura en pacientes con metástasis óseas. En caso de otras metástasis solitarias, las guías de tratamiento siguen la misma ruta que en tumores etapa IV, M1 (sitio solitario) como se explicó anteriormente.

En un pequeño subgrupo de pacientes, sólo se sospechará recidiva basándose en citología positiva de esputo. En esta situación, las guías recomiendan mayor evaluación con broncoscopia, fluorescencia de hematoporfirina o autofluorescencia. Si se detecta tumor in situ, las opciones de tratamiento incluyen ablación endobronquial con laser, braquiterapia, terapia fotodinámica y resección quirúrgica. Como alternativa, el paciente puede someterse a broncoscopia de repetición cada 3 meses. Si se descubren tumores T1-3, los algoritmos llevan otra vez a la etapa clínica apropiada. Con vigilancia también se puede detectar un nuevo tumor primario de pulmón y estos pacientes se deben tratar de acuerdo a los hallazgos de estadificación.

En enfermedad avanzada, la quimioterapia de primera línea recomendada es un esquema basado en platino. Hasta ahora no hay evidencia que sugiera que un esquema basado en platino es mejor que otro. Los estudios que evalúan los diversos esquemas de quimioterapia se están llevando a cabo. Existe controversia respecto a cuándo se debe evaluar el paciente para respuesta tumoral con una TAC de seguimiento (es decir, después del primer o segundo ciclo). Aproximadamente 25% de pacientes muestran progresión tumoral después del ciclo inicial de quimioterapia. Los pacientes con respuesta o estabilidad pueden continuar recibiendo un total de

Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas

cuatro a seis ciclos de quimioterapia o hasta que haya progresión tumoral (Categoría 2B). Aunque muchos pacientes se tratan hasta progresión tumoral, no existe evidencia de que este abordaje mejore la sobrevida.

En pacientes con progresión tumoral y estado funcional (EF) de 0 a 2 después del ciclo inicial de quimioterapia se puede considerar quimioterapia de segunda línea o la participación en un estudio clínico. Aunque hay pocos medicamentos activos nuevos disponibles para cáncer de pulmón, las tasas de respuesta que se han reportado

en quimioterapia de segunda línea generalmente han sido menores al 10%. Los pacientes que recibieron un esquema de platino/docetaxel como primera línea pueden recibir gefitinib como terapia de segunda línea. Si el estado funcional del paciente es 0, 1 o 2, puede aplicarse quimioterapia de tercera línea con gefitinib.^{64,65} Después, los pacientes pueden tratarse con la mejor terapia de apoyo o inscribirse en un estudio clínico fase I o fase II. En el manejo de pacientes con tumor recurrente y metastásico, debe darse la mejor terapia de apoyo en pacientes con recidiva y EF 3-4 en cualquier etapa del tratamiento.

Manuscript
update in
progress

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53(1):5-26.
2. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1976;2:1525-1536.
3. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG et al. Does breathing other people's smoke cause lung cancer? *BMJ* 1986;293:1217-1222.
4. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. 2001:925-983.
5. Omenn GS, Merchant J, Boatmann E et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56.
6. Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55(5):1039-1046.
7. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323(10):632-636.
8. Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;346(2):126-128.
9. Chute JP, Chen T, Feigal E et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1794-1801.
10. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354(9173):99-105.
11. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001;92(1):153-159.
12. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000;89[Suppl 11]:2485-2488.
13. Finkelstein DM, Ettinger DS, Rucksdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1986;4(5):702-709.
14. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323(9):561-565.
15. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T et al. Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1993;53(1):1-4.
16. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225S-233S.
17. Mountain CF. Revisions in the International Staging System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-1717.
18. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med* 2002;23(1):103-121.
19. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67(5):1037-1049.
20. Le Chevalier T. Results of the Randomized International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT): cisplatin-based chemotherapy (CT) vs no CT in 1867 patients (pts) with resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:2 (abstr 6).
21. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc*

Surg 2000;119(3):429-439.

22. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323(14):940-945.

23. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(6):417-423.

24. Schaaque-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326(8):524-530, comment 563-565.

25. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J et al: A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer: Five-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:329.

26. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in Unresectable Stage III NonSmall-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699.

27. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nsccl: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621 (abstr 2499).

28. Magilligan DJ Jr, Duvernoy C, Malik G et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. *Ann Thorac Surg* 1986;42(4):360-364.

29. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342(8862):19-21.

30. Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon Y et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94(5):679-684.

31. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182(2):319-323.

32. Seely JM, Mayo JR, Miller RR et al. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 1993;186(1):129-132.

33. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(1):37-42.

34. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax* 1995;50(12):1267-1269.

35. Kerr KM, Lamb D, Wathen CG et al. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. *Thorax* 47(5):337-341, 1992.

36. Chin R, Ward R, Keyes JW et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2090-2096.

37. Kerstine KH, Trapp JF, Croft DR et al: Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) to

identify N2 and N3 disease in non small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:458.

38. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000;343(4):254-261.

39. Michel F, Soler M, Imhof E et al. Initial staging of non-small cell lung cancer: Value of routine radioisotope bone scanning. Thorax 1991;46(7):469-473.

40. Mayr NA, Hussey DH, Yuh WT. Cost-effectiveness of high-contrast-dose MR screening of asymptomatic brain metastasis. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16(1):215-217.

41. Ferguson MK, Little L, Rizzo L et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96(6):894-900.

42. Miller JI Jr. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105(2):374-351.

43. Walsh GL, Morice RC, Putnam JB Jr et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. Ann Thorac Surg 1994;58(3):704-710, discussion 711.

44. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM et al. Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (M0) at presentation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19(1):31-36.

45. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(3):472-483.

46. Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS et al. Concomitant weekly

cisplatin and thoracic radiotherapy for Pancoast tumors of the lung: pilot experience of the San Antonio Cancer Institute. Am J Clin Oncol 2002;25(1):90-92.

47. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R et al. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96(3):440-447.

48. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. J Thorac Cardiovascular Surg 1982;83(1):1-11.

49. Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In kaiser LR, Daniel TM eds. Thoracoscopic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1993:153-162.

50. Decker DA, Dines DE, Payne WS et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. Chest 1978;74(6):640-642.

51. Burt M, Wronski M, Arbit E et al. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;103(3):399-410; discussion 410-1.

52. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990;322(8):494-500.

53. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. J Natl Cancer Inst 1995;87(1):34-40.

54. Raviv G, Klein E, Yellin A et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. J Surg Oncol 1990;43(2):123-124.

55. Reyes L, Parvez Z, Nemoto T et al. Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma. J Surg Oncol 1990;44:32-34.

56. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systemic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.
57. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIa non-small cell lung cancer: An Intergroup trial (E3590). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:465a (abstr 1793).
58. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. *J Clin Oncol* 1992;10(4):580-586.
59. Bonomi P, Faber L. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383-390.
60. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(1):97-104, discussion 104-106.
61. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330(3):153-158.
62. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(9):673-680.
63. Gebl AF, Tashkin DP, Epstein JD, et al. Physiologic Characteristics of Malignant Unilateral Main-Stem Bronchial Obstruction. Diagnosis and Nd-YAG Laser Treatment. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(6):1382-1385.
64. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2) *Proc Am Clin Oncol* 2002;21:292a (abstr 1166).
65. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Final results from a phase II trial of ZD1839 ('Iressa') for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:298a (abstr 1188).

Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas

Versión 1.2005

Miembros del Panel de Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas del NCCN

*** Bruce E. Johnson, MD/Chair**
Dana-Farber/Partners CancerCare

Athanassios Argiris, MD
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Jeffrey Crawford, MD
Duke Comprehensive Cancer
Center

Robert J. Downey, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center

David S. Ettinger, MD
The Sidney Kimmel
Comprehensive Cancer Center at
Johns Hopkins

Frank Fossella, MD
The University of Texas M. D.
Anderson Cancer Center

John C. Grecula, MD
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute
at The Ohio State University

Thierry Jahan, MD
UCSF Comprehensive Cancer Center

Gregory P. Kalemkerian, MD
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Anne Kessinger, MD
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Marianna Koczywas, MD
City of Hope Cancer Center

Corey J. Langer, MD
Fox Chase Cancer Center

Renato Martins, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Maryanne Hoffman Marymont, MD
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Harvey B. Niell, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee
Cancer Institute

Nithya Ramnath, MD
Roswell Park Cancer Institute

Francisco Robert, MD
University of Alabama at
Birmingham Comprehensive Cancer
Center

Charles C. Williams, Jr., MD
H. Lee Moffitt Cancer Center and
Research Institute at the University
of South Florida

***Miembro del Comité de Redacción**

Contenido

[Miembros del panel de Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas del NCCN](#)

Cáncer pulmonar de células pequeñas:

- [Evaluación inicial y estadificación \(SCL-1\)](#)
- [Etapa limitada, estudios y tratamiento \(SCL-2\)](#)
- [Etapa extendida, estudios y tratamiento \(SCL-4\)](#)
- [Evaluación de la respuesta después del tratamiento inicial \(SCL-5\)](#)
- [Vigilancia \(SCL-5\)](#)
- [Terapia de segunda línea y terapia paliativa \(SCL-6\)](#)

Tumores pulmonares neuroendócrinos: [Estudios y tratamiento primario \(LNT-1\)](#)

- ▶ [CPCNP con características neuroendócrinas o tumor neuroendócrino de células grandes](#)
- ▶ [Carcinoide](#)
- ▶ [Carcinoide atípico](#)
- ▶ [CPCP y CPCNP combinados](#)

[Para ayuda en el uso de estos documentos, haga clic aquí](#)

[Estadificación](#)

[Manuscrito](#)

[Referencias](#)

Estudios clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo para cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Para encontrar estudios clínicos en línea en las instituciones miembro del NCCN, [haga clic aquí:
nccn.org/clinical_trials/physician.html](#)

Categorías del consenso del NCCN:

Todas las recomendaciones son Categoría 2A, a menos que se especifique lo contrario.

Ver [Categorías del Consenso del NCCN](#)

[Ordenar la Versión para Pacientes de las Guías para Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas](#)

Estas guías son el producto del consenso de los autores respecto a sus opiniones sobre abordajes actualmente aceptados de tratamiento. Cualquier médico que busque aplicar o consultar estas guías debe utilizar criterio clínico independiente de acuerdo con el contexto de las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o tratamiento de cualquier paciente. El National Comprehensive Cancer Network no representa a nadie ni ofrece ninguna garantía de ningún tipo respecto al uso o aplicación de su contenido y no asume ninguna responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Estas guías son propiedad del National Comprehensive Cancer Network. Estas guías fueron traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden

DIAGNÓSTICO

EVALUACIÓN INICIAL^a

ETAPA^d

Cáncer pulmonar de células pequeñas o cáncer pulmonar combinado de células pequeñas / no células pequeñas en biopsia o citología del sitio primario o metastásico

- HC y EF
- Revisión de patología
- Radiografías de tórax
- TAC de tórax / hígado/ suprarrenales
- RM de cráneo^b (preferida) (o TAC)
- Gamagrama óseo
- BHC, plaquetas
- Electrolitos, pruebas de función hepática (PFH), Ca, DHL
- BUN, creatinina
- PET (opcional)^c
- Asesoría e intervención para dejar de fumar

Etapa limitada

[Ver estudios adicionales \(SCL-2\)](#)

Etapa extendida

[Ver estudios adicionales \(SCL-4\)](#)

^aSi se establece la etapa extendida, los estudios adicionales para la estadificación son opcionales.

^bLa RM de cráneo es más sensible que la TAC para identificar metástasis cerebrales y se prefiere sobre la TAC.

^cEl PET está siendo evaluado en estudios clínicos y solamente debe considerarse como un complemento y no como un remplazo de otros estudios.

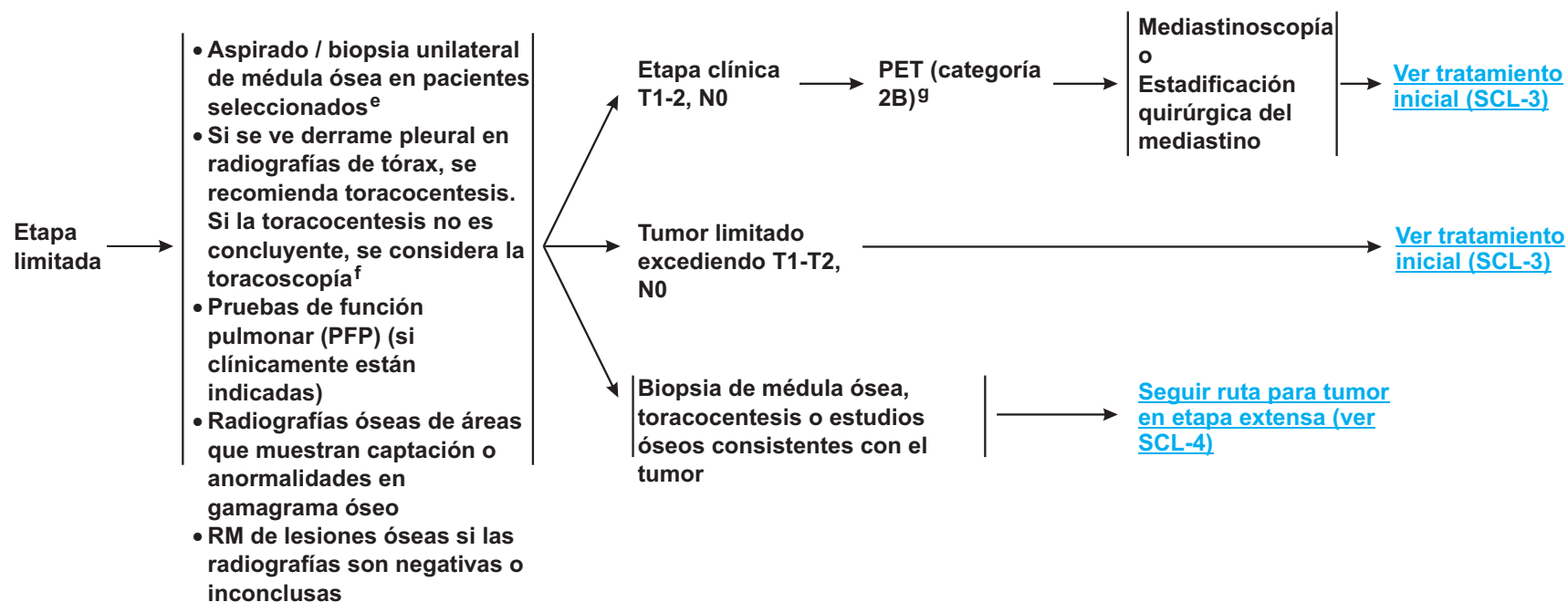
^d[Ver Estadificación en la página ST-1.](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

ETAPA

ESTUDIOS ADICIONALES



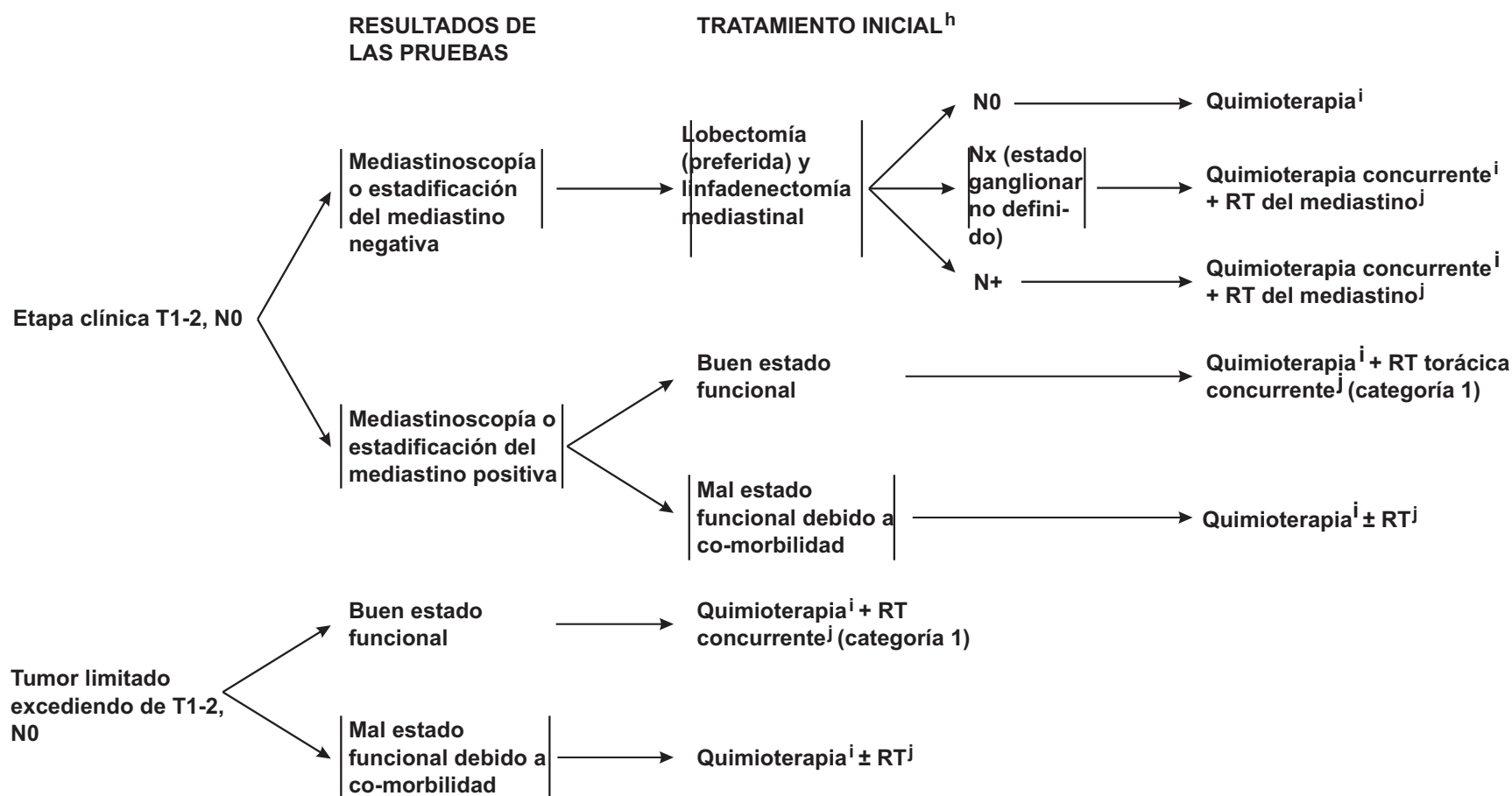
^eLos criterios de selección incluyen: etirtocitos nucleados, neutropenia o trombocitopenia o niveles elevados de DHL.

^fCasi todos los derrames pleurales en pacientes con cáncer pulmonar se deben al cáncer. Sin embargo, si varios exámenes citopatológicos del líquido pleural son negativos para cáncer, si el líquido no tiene sangre y no es un exudado y si el juicio clínico sugiere que el derrame no está relacionado con el cáncer, entonces el derrame debe ser excluido como un elemento de estadificación.

^gPET para identificar tumor a distancia y guiar la evaluación del mediastino.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



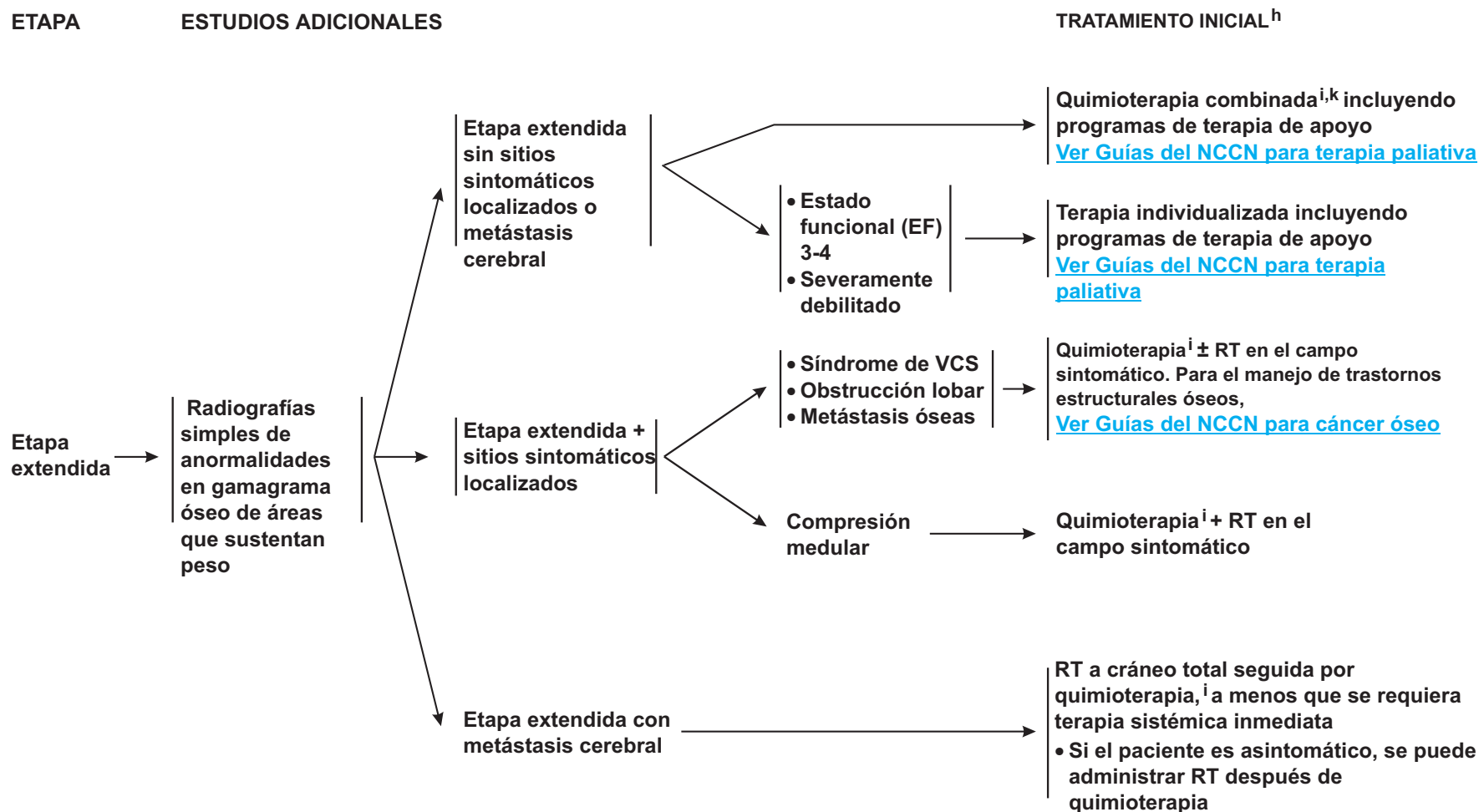
^hVer Principios de Terapia de Apoyo (SCL-A).

ⁱVer Principios de Quimioterapia (SCL-B).

^jVer Principios de Radioterapia (SCL-C).

[Ver Evaluación de la Respuesta + Tratamiento Adyuvante \(SCL-5\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^hVer Principios de Terapia de Apoyo (SCL-A).

ⁱVer Principios de Quimioterapia (SCL-B).

^kRadioterapia secuencial en tórax en pacientes seleccionados con tumor metastásico de poco volumen y RC o casi RC después de terapia sistémica.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

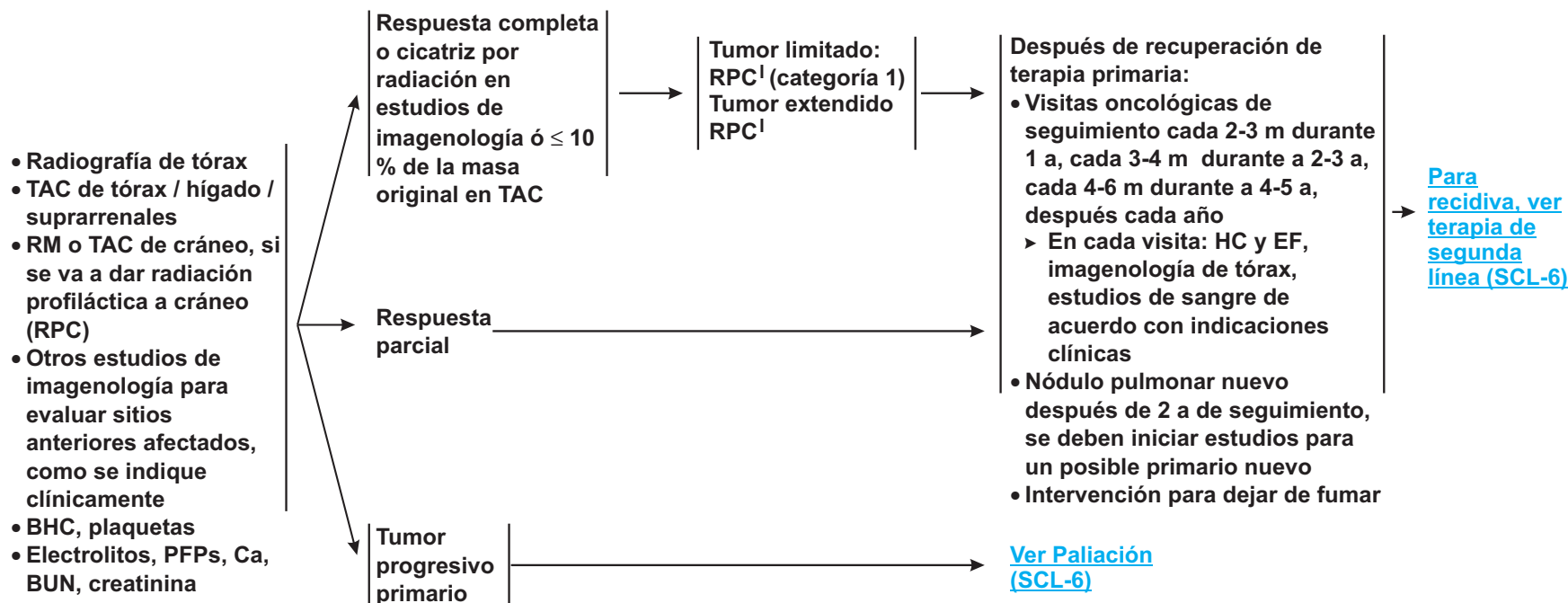
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Ver Evaluación de la Respuesta + Tratamiento Adyuvante \(SCL-5\)](#)

EVALUACIÓN DE RESPUESTA DESPUÉS DE TERAPIA INICIAL

TRATAMIENTO ADYUVANTE

VIGILANCIA



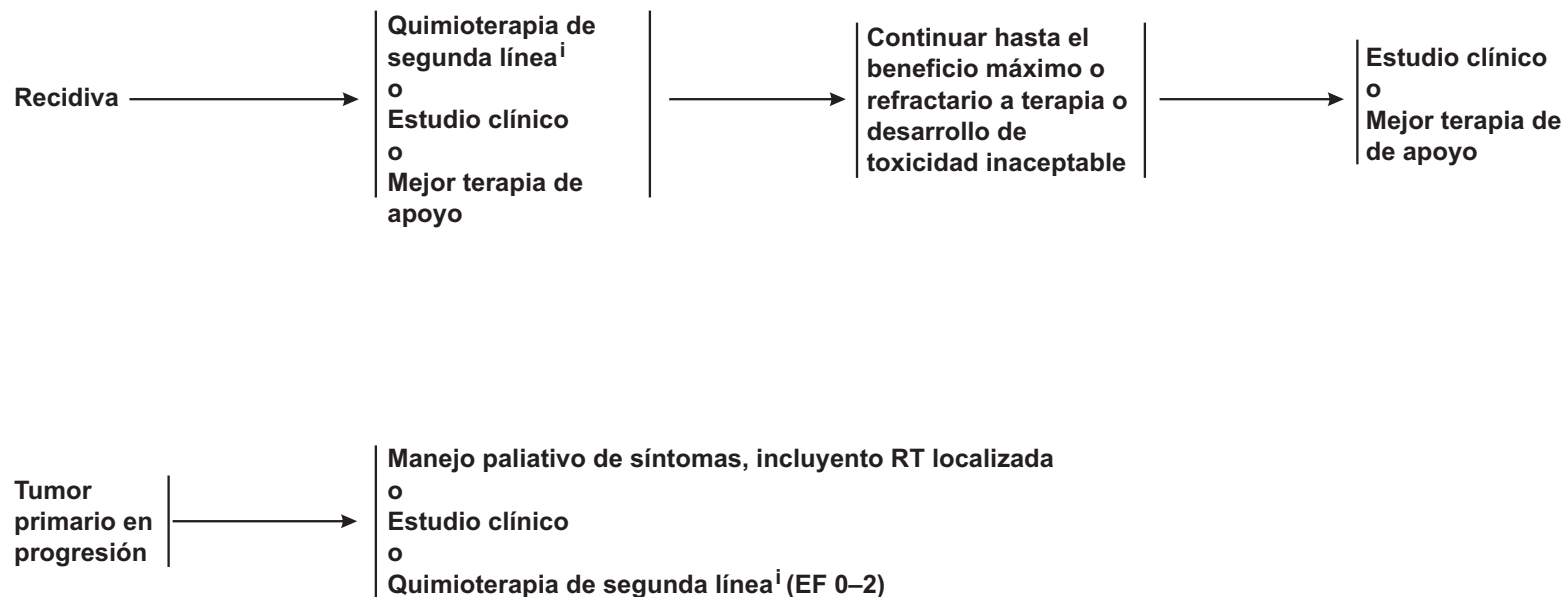
¹Radiación craneana profiláctica a dosis total en el rango de 24-36 Gy (ie, 30 Gy en 15 fracciones, 36 Gy en 18 fracciones, 25 Gy en 10 fracciones, 24 Gy en 8 fracciones). Se recomiendan programas en fracciones más bajas (1.8-2.0 Gy/fracción). No se recomienda en pacientes con varias comorbilidades, mal estado funcional o trastornos en función mental.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido
Cáncer Pulmonar de
Células Pequeñas](#)

TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA / PALIACIÓN



ⁱ[Ver Principios de Quimioterapia \(SCL-B\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido
Cáncer Pulmonar de
Células Pequeñas](#)

PRINCIPIOS DE TERAPIA DE APOYO

- Asesoría para dejar de fumar
- No se recomienda el factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG) o factor estimulante de colonias de granulocitos - macrófagos (FECGM) durante RT (categoría 1 para FECGM).
Ver las Guías de la American Society of Clinical Oncology para “Uso de Factores Estimulantes de Colonias Hematopoyéticas” en www.asco.org
- Síndrome de hormona antidiurética inapropiada
 - Restricción de líquidos
 - Infusión salina para pacientes sintomáticos
 - Demeclociclina
 - Terapia anti-neoplásica
- Síndrome de Cushing
 - Considerar ketoconazol
 - Intentar controlarlo antes de iniciar la terapia anti-neoplásica
- Enfermedad leptomenígea
[Ver Guías del NCCN para Meningitis Carcinomatosa / Linfomatosa](#)
- Manejo del dolor: [Ver Guías del NCCN para Dolor por Cáncer](#)
- Náusea/Vomito: [Ver Guías del NCCN para Antiemesis](#)
- Trastorno psicosocial: [Ver Guías del NCCN para Manejo de Stress](#)
- [Ver Guías de NCCN de Cuidados Paliativos como esté indicado](#)

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a Contenido
Cáncer Pulmonar de
Células Pequeñas](#)

PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA (1 de 2)¹**Quimioterapia como terapia primaria:**• **Etapa limitada:**

- Cisplatino: 60 mg/m² día 1 y Etopósido: 120 mg/m² días 1, 2, 3 x 4 ciclos²
- Carboplatino: AUC 6 y Etopósido: 100 mg/m² días 1, 2, 3 x 4 ciclos³

Durante quimioterapia + RT, cisplatino / etopósido es la recomendación (categoría 1)

• **Etapa extendida:**

- Cisplatino: 75 mg/m² día 1 y Etopósido: 100 mg/m² días 1, 2, 3 x 4-6 ciclos⁴
- Carboplatino: AUC 6 y Etopósido: 100 mg/m² días 1, 2, 3 x 4-6 ciclos³
- Irinotecan: 60 mg/m² en días 1, 8, 15 y Cisplatino: 60 mg/m² en día 1⁵

Quimioterapia de segunda línea:

- Se prefiere un estudio clínico.
- Recidiva < 2-3 m, EF 0-2: ifosfamida, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina.
- Recidiva > 2-3 m hasta 6 m: topotecan (categoría 1), irinotecan, ciclofosfamida / doxorubicina / vincristina (CAV), gemcitabina, taxano, etopósido oral, vinorelbina.
- Recidiva > 6 m: programa original.

Considerar reducción de dosis contra factores de crecimiento en los pacientes con mal estado funcional

¹ Los programas incluidos son representativos de los programas que se usan más frecuentemente para Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas. Para una lista más completa de los programas, [Ver Principios de Quimioterapia - Principios Adicionales \(SCL-B 2 de 2\)](#).

² Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med;340(4):265-71.

³ Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). Ann Oncol 2001;12(9):1231-8.

⁴ Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S et al. 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 follow-up. J Clin Oncol 2002;20(24):4665-4672.

⁵ Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346(2): 85-91.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Principios de
Quimioterapia -
Programas
Adicionales
\(SCL-B 2 de 2\)](#)

[Regresar a
Contenido Cáncer
Pulmonar de
Células Pequeñas](#)

PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA- PROGRAMAS ADICIONALES (2 de 2)**Con base en cisplatino:**

- Cisplatino 80 mg/m² día 1 y etopósido 80 mg/m² días 1, 2, 3⁶
- Cisplatino 25 mg/m² días 1, 2, 3 y etopósido 100 mg/m² días 1, 2, 3⁷

Con base en doxorrubicina

- Ciclofosfamida 1000 mg/m² día 1 y doxorrubicina 45 mg/m² día 1 y vincristina 1.4 mg/m² día 1⁸
- Ciclofosfamida 1000 mg/m² día 1 y doxorrubicina 45 mg/m² día 1 y etopósido 100 mg/m² días 1, 2, 3⁹

Con base en ifosfamida

- Ifosfamida 1200 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y etopósido 75 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y cisplatino 20 mg/m² días 1, 2, 3, 4¹⁰
 - Ifosfamida 5000 mg/m² día 1 (infusión continua) y carboplatino 400 mg/m² día 1 y etopósido 100 mg/m² días 1, 2, 3¹¹
- Se requiere mesna para ifosfamida.**

⁶ Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS et al. Prospective randomized comparison of high-doses and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1994;12(10):2022-34.

⁷ Evans WK, Shepherd FA, Feld R et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1985;3(11):1471-7.

⁸ Hong WK, Nicaise C, Lawson R et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 1989;7(4):450-6.

⁹ Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer- Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. J Clin Oncol 2002;20(19):3947-55.

¹⁰ Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol 1995;13(10):2594-9.

¹¹ Loehrer PJ Sr, Rynard S, Ansari R et al. Etoposide, ifosfamide, and cisplatin in extensive small cell lung cancer. Cancer 1992;69(3):669-73.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

[Regresar a
Contenido Cáncer
Pulmonar de
Células Pequeñas](#)

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA^{1,2,3,4,5}

Radioterapia para tumor limitado:

- Se debe ofrecer radioterapia, ya sea 1.5 Gy dos veces al día hasta una dosis total de 45 Gy, ó 1.8-2.0 Gy/día a 50 Gy a un máximo de 70 Gy.
 - Empezar con ciclo 1 ó 2 de quimioterapia (categoría 1)
 - Tratar el volumen tumoral original a menos que exista riesgo alto de neumonitis por radiación; después se reduce el campo conforme se reduce el tamaño del tumor
 - Quimioradioterapia concurrente preferible sobre terapia secuencial en pacientes en buenas condiciones (categoría 1)
- Dosis de RPC: 30 Gy en 15 fracciones ó 36 Gy en 18 fracciones ó 25 Gy en 10 fracciones ó 24 Gy en 8 fracciones.

[Regresar a Contenido Cáncer
Pulmonar de Células Pequeñas](#)

¹Turisi AT 3rd, Kim K, Blum R et al. Twice daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 1999;340(4):265-71.

²Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(4):943-51.

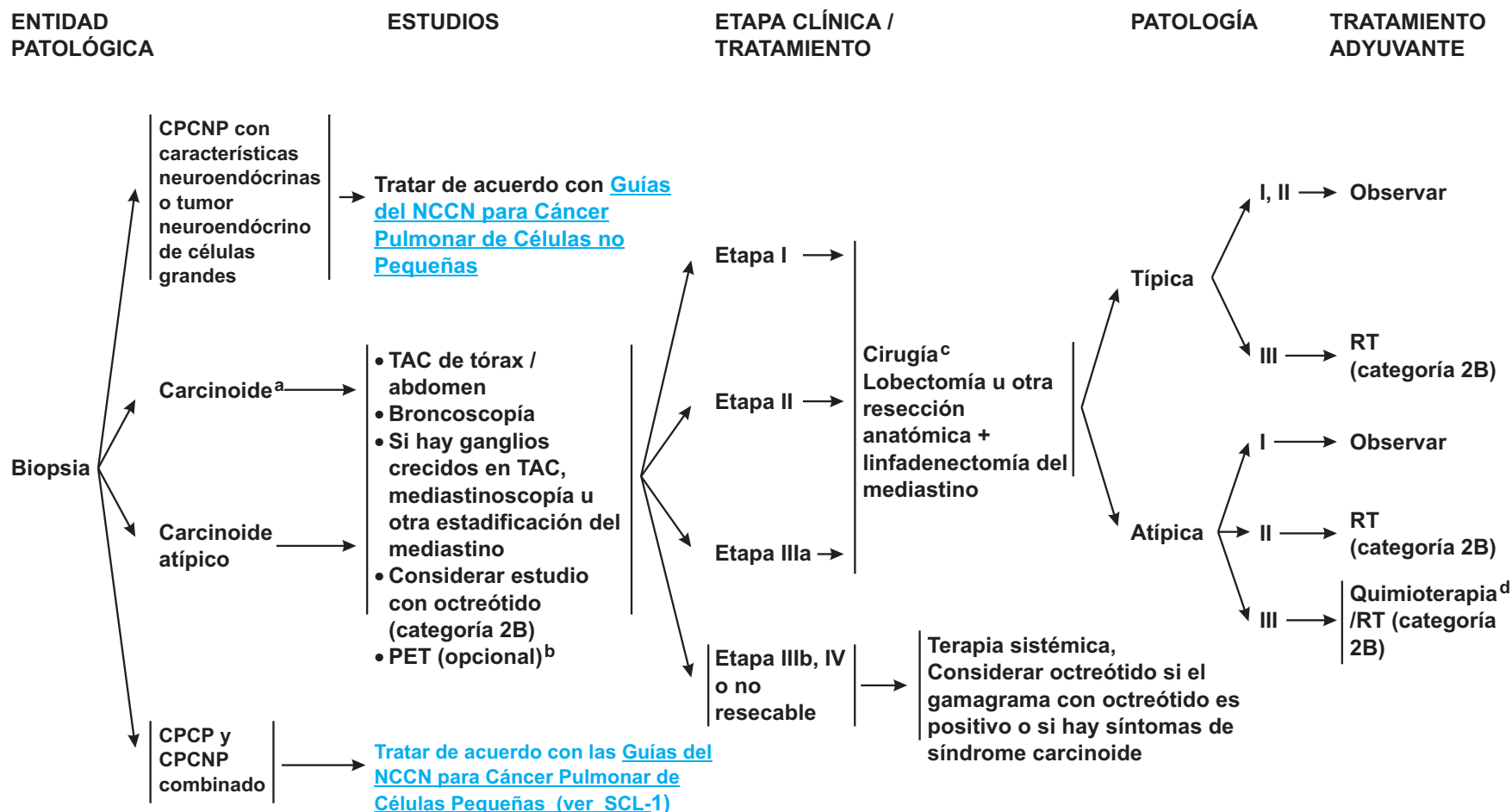
³Miller KL, Marks LB, Sibley GS et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56(2):355-9.

⁴Arriagada R, Le Chevalier T, Riviere A et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. Ann Oncol 2002;13(5):748-54.

⁵Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med 1999;341(7):476-84.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.



^aEl manejo de síntomas endócrinos como se indica ([Ver Guías del NCCN para Carcinoide Neuroendócrino](#))

^bSe está evaluando el PET en estudios clínicos y solamente debe considerarse como un complemento y no como un sustituto de otros estudios.

^cPara Etapa III, típica: se recomienda RT si la cirugía no es factible.

Para Etapa III, atípica: se recomienda quimioterapia / RT si la cirugía no es factible.

^dNo hay evidencia sustancial para un esquema convencional. Cisplatino / etopósido es un esquema que se usa comúnmente en instituciones del NCCN.

Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario

Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Estadificación

La definición del cáncer pulmonar de células pequeñas consiste de dos etapas:

- (1) Tumor limitado:
enfermedad confinado al hemitórax ipsilateral dentro de un solo puerto de radiación,
- (2) Tumor extendido:
enfermedad más allá del hemitórax ipsilateral o derrame pleural maligno o enfermedad metastásica evidente.

Manuscrito

Categorías del Consenso del NCCN

Categoría 1: Existe consenso uniforme del NCCN, tomando como base evidencia de alto nivel, que la recomendación es adecuada.

Categoría 2A: Existe consenso uniforme del NCCN, tomando como base evidencia de nivel inferior, que la recomendación es adecuada.

Categoría 2B: No hay consenso uniforme del NCCN (pero tampoco desacuerdo importante), tomando como base evidencia de nivel inferior incluyendo experiencia clínica, que la recomendación es adecuada.

Categoría 3: Existe desacuerdo significativo en el NCCN en cuanto a que sea apropiada la recomendación.

Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

Panorama general

El cáncer pulmonar de células pequeñas (CACP) representa el 15 % de todos los cánceres de pulmón en Estados Unidos.

Aproximadamente el 98 % del CACP se atribuye al tabaquismo, mientras que los casos restantes supuestamente son causados por factores ambientales o genéticos. En 2004, se calcula que se diagnosticarán 34,700 casos nuevos de CACP en Estados Unidos.¹ Cuando se compara con cáncer pulmonar de células no pequeñas, el CACP tiene un tiempo de duplicación más rápido, un factor de crecimiento más alto y un desarrollo más temprano de metástasis extendidas. Aproximadamente, 67 % de los pacientes con CACP se presentan con tumor metastásico manifiesto fuera del tórax, mientras que 33 % de los pacientes se presentan con tumor limitado y confinado al tórax dentro de un solo puerto de radiación. Se considera que el CACP es sumamente sensible a quimioterapia y

radioterapia;² sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrolla tumor recurrente a largo plazo.³ El CACP se presenta con tumor diseminado en casi todos los pacientes, y se maneja usando quimioterapia combinada con radioterapia de tórax para aquéllos con patología en ese lugar. El tratamiento usando quimioterapia más radiografía de tórax puede ser curativo para algunos pacientes con CACP. Los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas curativo son manejados por lo general con resección quirúrgica.⁴ La resección quirúrgica se usa solamente para muy pocos pacientes con CACP de etapa limitada.

Patogenia

El CACP es un tumor epitelial maligno que consiste de células pequeñas con poco citoplasma, bordes celulares mal definidos, cromatina nuclear finamente granular y nucléolos ausentes o discretos.⁵ Las células son redondas, ovales y en forma de huso; el moldeo nuclear es prominente. La cuenta mitótica es alta. Se reconoce la histología como carcinoma de células pequeñas o CACPs mixtos con carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma de células grandes. Hasta el 30 % de las autopsias han mostrado áreas de diferenciación de carcinoma de células no pequeñas, que rara vez se detectan en piezas sin tratamiento. Este hallazgo ha llevado a la propuesta que la carcinogénesis pulmonar ocurre en una célula troncal pluripotente capaz de diferenciación a lo largo de varias vías.

El diagnóstico diferencial de los tumores azules pequeños puede incluir CACP, carcinoma extrapulmonar de células pequeñas, tumores de células de Merkel, tumores carcinoides, tumores carcinoides atípicos, linfoma, sarcomas de células pequeñas y tumores neuroendócrinos. Los tumores de células pequeñas también se pueden originar en sitios extrapulmonares, como la nasofaringe,

tracto gastrointestinal y vías genitourinarias.^{6,7} Tanto los carcinomas pulmonares como extrapulmonares de células pequeñas tienen un comportamiento clínico y biológico similar, con altas probabilidades de metástasis extendidas. Sin embargo, las células malignas de los pacientes con CPCP no muestran la depleción macromolecular 3p, que sugiere una patogénesis diferente.⁸

La diferenciación epitelial es demostrada por la expresión de queratina. La diferenciación neuroendócrina y neural da como resultado la expresión de dopa-descarboxilasa, calcitonina, neurofilamento, molécula de adhesión a célula neural (MACN), péptido liberador de gastrina (PLG), transferina y factor de crecimiento I similar a insulina (FCI-I). El PLG y FCI-I pueden participar en asas autocrinas y paracrinas para mejorar el crecimiento de las células de CPCP. El humo de tabaco puede inducir la expresión de los receptores de PLG y estimular esta asa de crecimiento autócrino, ocasionando el crecimiento de células epiteliales bronquiales.⁹

Se han descrito varios síndromes paraneoplásicos que surgen de CPCP. Éstos incluyen síndromes paraneoplásicos neurológicos y endócrinos. Los síndromes neurológicos comunes son el síndrome de Lambert-Eaton, encefalomiелitis paraneoplásica y neuropatía sensorial. El síndrome de Lambert-Eaton se presenta con debilidad proximal en las piernas y es ocasionado por anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio sincronizado por voltaje.^{10,11} La encefalomiелitis paraneoplásica y neuropatía sensorial dan como resultado varios déficits neurológicos, que son causados por la producción del paciente de un anticuerpo (anti-*Hu*) que tiene reacciones cruzadas con el carcinoma de células pequeñas y con las proteínas que se fijan al ARN neuronal humano.¹²⁻¹⁴ Las células del CPCP también producen varias hormonas polipéptidas, incluyendo la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y vasopresina, que causan el

síndrome de Cushing e hiponatremia del tumor.^{15,16}

El cáncer pulmonar se desarrolla en varios años a través de mutagénesis y estímulos proliferativos causados por el tabaco y otros carcinógenos. Se detectan múltiples defectos genéticos. Algunos son característicos y pueden participar en el proceso, mientras que otros son eventos aleatorios o secundarios. La lesión característica es una deleción de 3p, incluyendo 3p14-25,^{17,18} que produce la inactivación de por lo menos tres genes putativos supresores de tumor. Se desconoce la identidad de estos genes, pero varios genes regulatorios candidatos residen cerca del lugar. Éstos incluyen *FHIT*^{19,20} y *RASSF1A*. *FHIT* es un producto proteínico que participa en el metabolismo de la purina y *RASSF1A* es una proteína que se asocia con la proteína ras y regula el crecimiento celular.^{21,22}

La pérdida de p16 en el cromosoma 9 es otra lesión característica.^{23,24} La pérdida de la función del gene del retinoblastoma en 13q14 es ubicua. Aproximadamente 60 % de las líneas celulares del CPCP tienen transcripciones no detectables, y el 40 % restante tiene el producto de un gen anormal. Estos hallazgos también se ven en muestras frescas de tumor. Las mutaciones de p53 (*TP53*) se detectan en la mayoría de las líneas celulares del CPCP y en tumores frescos. Los oncogenes *myc*-dominantes (*c-myc*, *N-myc* y *L-myc*) se amplifican con frecuencia en CPCP. Estos genes codifican para las proteínas fijadoras al ADN nuclear involucradas en regulación transcripcional. Los estudios han demostrado que la amplificación de los genes *c-myc* afecta adversamente la sobrevida en CPCP.²⁵⁻²⁷

Manifestaciones clínicas, estadificación y factores pronósticos

Por lo general, la manifestación inicial del CPCP es una masa hilar grande con adenopatía voluminosa del mediastino que causa tos,

disnea, pérdida de peso y debilidad, con o sin neumonía post-obstructiva. En ocasiones, hay nódulos periféricos presentes. Un nódulo periférico solitario sin adenopatía central es poco común y el aspirado de aguja fina podría no diferenciar el carcinoma de células pequeñas del tumor carcinoide típico o atípico o de un tumor neuroendócrino bien diferenciado (ver las guías para [LNT-1 y Tumores Neuroendócrinos del N](#)). En esta situación, se recomienda la estadificación del mediastino seguida por resección quirúrgica.^{28,29}

El CPCP consiste de dos etapas: (1) *tumor limitado*, que se define como tumor confinado al hemotórax ipsilateral dentro de un puerto de radiación y (2) *tumor extendido*, que se define como tumor que va más allá del hemotórax ipsilateral, derrame pleural maligno o enfermedad metastásica obvia. La radioterapia (RT) y quimioterapia concurrentes son el estándar para CPCP de etapa limitada, mientras que la quimioterapia es el estándar para el tumor extendido.³⁰ La radioterapia de tórax es importante por lo menos para un sub-grupo de tumor en etapa limitada. Sin embargo, con frecuencia se excluye a los pacientes con nódulos hilares y supraventriculares contralaterales, y con derrames pleurales malignos de los protocolos para los pacientes en etapa limitada. Aproximadamente 67 % de los pacientes se presenta con enfermedad metastásica manifiesta, que incluye diseminación al hígado, glándulas suprarrenales, hueso, médula ósea y cerebro.

Todos los pacientes con CPCP, incluso aquéllos con tumor limitado radiográficamente, requieren de terapia sistémica. Por lo tanto, la estadificación proporciona un lineamiento terapéutico para radioterapia de tórax, que se indica para tumor limitado, pero no se indica por lo general para tumor extendido. La estadificación también incluye una radiografía de tórax; exploración física; estudios de tomografía computada (TAC) de tórax, hígado y glándulas suprarrenales; imágenes de resonancia magnética de cabeza

(preferentemente) o tomografía computada de cabeza; un gammagrama óseo y aspirados y biopsias unilaterales o bilaterales de médula ósea (categoría 2B). Muchos estudios europeos usan un algoritmo abreviado y alternativo de estadificación basado en los síntomas y se termina en cuanto se documenta el tumor extendido. En Estados Unidos, las pruebas adicionales para la estadificación e identificación de otros sitios de tumor evaluable son opcionales si se establece el tumor en etapa extendida. Considerando la invasividad relativa del examen de médula ósea, muchos investigadores argumentan que este examen tiene un resultado muy bajo en pacientes con niveles normales de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero. El compromiso de médula ósea como el único sitio de manifestación de tumor en etapa extendida es menos de 5 %.

La estadificación que solamente identifica los sitios de tumor sintomático o los sitios sugeridos por exámenes de laboratorio puede producir resultados falsos negativos. Este hecho proporciona argumentos contra el uso de este tipo de estadificación. El gammagrama óseo es positivo en hasta 30 % de los pacientes sin niveles anormales de fosfatasa alcalina o síntomas. Una TAC o RM de cabeza muestra metástasis en el sistema nervioso central (SNC) en 10 % a 15 % de los pacientes en el diagnóstico, de los cuales aproximadamente 30 % son asintomáticos. El tratamiento temprano de metástasis cerebrales causa menos morbilidad neurológica crónica. El CPCP crece sumamente rápido y casi todos los pacientes desarrollan síntomas previos al diagnóstico en 8 semanas. La estadificación no debe demorar el inicio del tratamiento en más de 7 a 10 días; de lo contrario, muchos pacientes pueden enfermar severamente en el intervalo.

Un mal estado funcional (EF), pérdida de peso y factores relacionados con el tumor que sugieren la extensión de la enfermedad son los factores pronósticos adversos más importantes.

En tumor limitado, la etapa I tiene un pronóstico favorable, mientras que un nivel más alto de DHL es un signo desfavorable. En tumor extendido, el número de sitios en órganos comprometidos está relacionado de manera inversa con el pronóstico. El compromiso metastásico del hígado es desfavorable cuando se compara con otros sitios, aunque se confunden estas variables por el número de sitios comprometidos. En varios estudios, las mujeres han tenido mejores resultados que los hombres, aunque no se han entendido las razones para esta diferencia. Por lo general, la presencia de síndromes paraneoplásicos endócrinos es desfavorable.

Evaluación inicial

Los elementos de una evaluación inicial completa parecen claros (ver [SCL-1](#)). Una historia clínica y exploración física, al igual que una revisión de patología, son críticas. La estadificación siempre debe incluir una radiografía de tórax, al igual que estudios de TAC de tórax e hígado, que incluyan las glándulas suprarrenales. Los estudios de imágenes de la cabeza de RM reforzadas con gadolinio o de TAC son necesarios; se prefiere la RM por su mejor sensibilidad. También se recomienda un gammagrama óseo, seguido por radiografías de hueso de las áreas que muestren anormalidades en el estudio.

Los estudios basales de sangre y de laboratorio, como biometría hemática completa (BHC), cuenta plaquetaria, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, calcio, DHL, nitrógeno de urea en sangre y creatinina sérica están justificados básicamente porque los pacientes que desarrollan CPCP por lo general están “más enfermos”. Se deben realizar pruebas de función pulmonar, un electrocardiograma y un examen de la función cardíaca en caso de que están clínicamente indicados, en especial si se considera la radioterapia de tórax.

Aunque existe controversia considerable en la literatura biomédica y entre los médicos paracticantes, muchos centros recomiendan un aspirado y biopsia unilateral de médula ósea para los pacientes que se cree tienen tumor en etapa limitada pero no para los pacientes con tumor extendido obvio. Los criterios para seleccionar a los pacientes para aspirado y biopsia de médula ósea incluyen eritrocitos nucleados, neutropenia o trombocitopenia, o un nivel elevado de DHL o evaluación de co-morbididades que pueden comprometer la terapia. Un examen de médula ósea puede cambiar la etapa de 5 % a 10 % de los pacientes de tumor de etapa limitada a etapa extendida, con lo que modifica el manejo. Si se ve derrame pleural en la radiografía de tórax, se recomienda la toracentesis. Sin embargo, los patrones de la práctica varían con respecto a la interpretación de los resultados de la toracentesis en estos pacientes. Si la toracentesis no resulta concluyente, entonces se considera la toracoscopia. Si el líquido es exudativo o positivo para células malignas, el paciente sería clasificado como de etapa extendida. Sin embargo, si varios estudios citopatológicos de líquido pleural son negativos para cáncer, el líquido no tiene sangre y no es un exudado, y si el juicio clínico sugiere que el derrame no está relacionado con cáncer, entonces se debe excluir el derrame como un elemento de estadificación.

Quimioterapia

Por lo general, los pacientes con CPCP se presentan con tumor diseminado. Por lo tanto, las estrategias de tratamiento se han enfocado en terapia sistémica. El CPCP responde por lo general a tratamiento con varios agentes quimioterapéuticos, tanto en monoterapia como en terapia combinada.^{3,30,31} Se han logrado tasas de respuesta de 80 % a 100 % (50 % a 70 % de respuesta completa) en tumor limitado y de 60 % a 80 % (8 % a 30 % de respuesta completa) en tumor extendido con radioterapia de tórax más quimioterapia o con quimioterapia combinada.² La respuesta del

tumor al tratamiento tiene una duración media de aproximadamente 6 a 8 meses. Las tasas promedio de supervivencia desde el momento del diagnóstico para tumor de etapa limitada y de etapa extendida son de 14 a 20 meses y de 8 a 13 meses, respectivamente. Después que recurre el tumor, la supervivencia promedio es de aproximadamente 4 meses. Aproximadamente 40 % de los pacientes con tumor de etapa limitada sobreviven durante 2 años, mientras que menos de 5 % de los pacientes con tumor en etapa extendida lo hacen por 2 años.^{32,33} La radioterapia de tórax mejora las tasas actuariales de control local de 10 % a aproximadamente 40 % a 60 % en pacientes con tumor de etapa limitada y está asociada con una mejor supervivencia.^{34,35}

Hay muchos agentes quimioterapéuticos activos contra el CPCP, tanto en pacientes sin tratamiento como en los pacientes recidivantes. Los fármacos quimioterapéuticos administrados inicialmente incluyen etopósido, cisplatino, carboplatino, irinotecan (también conocido como CPT-11), ifosfamida, ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina. La combinación inicial que se usa con mayor frecuencia es etopósido y cisplatino (EP). Los agentes que se usan para quimioterapia de segunda línea incluyen ifosfamida, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, topotecan, irinotecan, CAV (ciclofosfamida, doxorubicina, [Adriamicina] y vincristina), etopósido y vinorelbina (ver [SCL-B 1 de 2](#)).^{36,37} Se usan muchos programas diferentes de quimioterapia (ver [SCL-B 2 de 2](#)) incluyendo aquéllos en estudios clínicos. Se ha logrado importante actividad antitumoral al administrar los taxanos (paclitaxel, docetaxel), inhibidores de topoisomerasa I (topotecan, irinotecan), gemcitabina y vinorelbina.^{36,37} Los resultados de varios estudios actuales en fase III ayudarán a establecer la función de estos agentes en el manejo inicial de CPCP.

Un estudio de fase III realizado en Japón ha demostrado que los pacientes con CPCP en etapa extendida que fueron tratados con irinotecan más cisplatino lograron una supervivencia media de 14 meses,

en comparación con 10 meses para los pacientes tratados con etopósido / cisplatino.³⁸ A 2 años, la proporción de pacientes vivos era de 19.5 % en el grupo de irinotecan más cisplatino y de 5.2 % en el grupo de etopósido más cisplatino; ocurrieron tres muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de irinotecan más cisplatino, debido a toxicidad hematológica.³⁸ Un estudio de confirmación en Estados Unidos y Europa ha completado la acumulación y los resultados se reportarán en 1 año.^{3,39}

Se ha llegado a varias conclusiones. Etopósido es el agente principal que proporciona un beneficio cuando se añade a un programa de cisplatino o carboplatino.⁴⁰ Se desarrolló la combinación de EP debido a la sinergia pre-clínica y se ha convertido en la combinación más frecuente para el CPCP (ver [PCP-B](#)).^{4,40} La combinación de EP parece ser superior a CAV y ahora es el programa de elección, combinado con radioterapia de tórax concurrente para pacientes con tumor de etapa limitada.⁴¹ Cisplatino y etopósido tienen un índice terapéutico favorable porque causan poca toxicidad en mucosas, es bajo el riesgo de desarrollar neumonitis intersticial y la toxicidad hematológica es modesta. En la práctica clínica, es común sustituir carboplatino por cisplatino, en especial para los pacientes con tumor en etapa extendida, para reducir emesis y neuropatía. Sin embargo, una mayor mielosupresión es de esperarse.⁴² No se ha evaluado de manera adecuada la sustitución de carboplatino por cisplatino en pacientes de etapa limitada.

La adición de ifosfamida o ciclofosfamida más una antraciclina a EP ha proporcionado una ventaja modesta en la supervivencia para los pacientes con tumor extendido.^{43,44} En dos estudios de pacientes con tumor en etapa extendida, la supervivencia mejoró con la adición de ifosfamida o ciclofosfamida y antraciclina. Sin embargo, no se han observado mejores resultados de manera uniforme con el uso de

ifosfamida y este fármaco también aumenta la toxicidad.⁴⁵ La terapia de mantenimiento en más de 4 a 6 ciclos produce una prolongación menor de la respuesta sin mejorar la sobrevida.⁴⁶ Se ve toxicidad acumulada y, por lo tanto, no se recomienda la quimioterapia de mantenimiento.

Dosis e intensidad de la dosis

La incapacidad de destruir las células residuales a pesar de la “quimiosensibilidad” inicial sugiere la existencia de algunas células troncales que son resistentes a la terapia citotóxica. Para superar la resistencia a los fármacos, se han diseñado terapias combinadas alternativas o secuenciales “sin resistencia cruzada” para exponer el tumor a muchos agentes citotóxicos activos.⁴⁷ Los estudios aleatorios no han logrado demostrar una mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida general, probablemente porque estos programas alternativos no tuvieron actividad comparable.^{48,49} Se diseñó la terapia semanal cíclica con varios fármacos para aumentar la intensidad de la dosis de tratamiento al aprovechar las diferentes toxicidades de los agentes semanales. Aunque fueron evidentes los efectos en la selección de los pacientes, los primeros resultados de fase II fueron prometedores.^{50,51} Por ejemplo, se observó una sobrevida actuarial de 5 años para el CPCP de etapa extendida. Sin embargo, no se documentaron beneficios en la sobrevida en los estudios aleatorios. Por lo tanto, no se recomienda de manera rutinaria la terapia semanal cíclica con varios fármacos.⁵²⁻⁵⁵

Se obtienen curvas lineares logarítmicas de respuesta lineal para numerosos agentes quimioterapéuticos, en especial agentes alquilantes y radiación en experimentos pre-clínicos in vitro e in vivo.⁵⁶ En el uso de ciclofosfamida, lomustina y metotrexate, Cohen y sus colegas demostraron la relación en la respuesta a la dosis de las células de CPCP a la quimioterapia.⁵⁷ Aunque otros⁵⁸⁻⁶² han

confirmado estos resultados, la función de la terapia a dosis más alta sigue siendo controvertida. Klasa y sus colegas realizaron un meta análisis para establecer si la intensidad de la dosis de los agentes individuales o si los programas estaban correlacionados con la respuesta o sobrevida en los estudios de CPCP.⁶³ Se supuso que todos los fármacos usados son terapéuticamente equivalentes y que la resistencia cruzada (o sinergia) entre los fármacos, programa o duración de exposición a los fármacos no desempeña una función. Se han evaluado las intensidades relativas de las dosis de los programas de CAV, CAE y EP en rangos estrechos (para CAV, 0.8 a 1.0; para CAE, 0.6 a 1.7 y para EP, 0.75 a 1.8). Se ha correlacionado una mejora pequeña y clínicamente insignificante en la sobrevida media en pacientes con tumor extendido con mayores intensidades en las dosis relativas de CAV y CAE.

La mayoría de los estudios comparativos que evalúan la intensidad de las dosis se ha realizado en pacientes con CPCP de etapa extendida o mixta. En pocos estudios, se ha observado una sobrevida promedio modestamente más larga en los pacientes que recibieron dosis altas, en comparación con aquéllos a quienes se administraron dosis convencionales de los mismos agentes.⁵⁷ Arriagada y sus colegas⁶⁴ reportaron un estudio que asignó de manera aleatoria a pacientes en etapa limitada a 6 ciclos de quimioterapia a dosis convencional o a la misma terapia, a excepción de una quimioterapia modestamente intensificada para el primer ciclo. Los pacientes que fueron asignados de manera aleatoria a la quimioterapia modestamente intensificada tuvieron una mejor respuesta completa y sobrevida, aunque no es clara la razón para esta mejora. En general, los estudios aleatorios que mostraron una ventaja en la sobrevida han comparado la terapia a dosis sub-estándar con la terapia estándar a dosis completa, mientras que los estudios que compararon una intensidad de dosis mayor entre una y dos veces la

dosis convencional completa no han mostrado claramente una ventaja en la respuesta o en la sobrevida, con algunas excepciones notables.⁶⁵

Las citocinas actualmente disponibles (eg, GM-CSF y G-CSF) mejoran la mielosupresión inducida por quimioterapia y reducen la neutropenia febril. La trombocitopenia acumulativa sigue siendo una limitante para la dosis. Aunque los estudios con pacientes de CPCP fueron fundamentales para la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el uso clínico de citocinas,⁶⁶ hay poca evidencia que sugiera que el mantenimiento de la intensidad de la dosis tiene un efecto significativo en la sobrevida libre de enfermedad o en la sobrevida general. Es necesario realizar más estudios aleatorios sobre intensidad de la dosis y es algo que se está considerando en Europa. Todavía queda por establecerse el efecto de diferentes trombopoyetinas en intensidades de dosis alcanzables.

El apoyo hematopoyético con citocina y células troncales (células mononucleares medulares o de sangre periférica) protege a los pacientes de mielosupresión descontrolada y ayuda a evaluar las relaciones entre la dosis y la respuesta hasta los límites de tolerancia orgánica. Varios estudios pequeños han evaluado la intensificación de la dosis con apoyo medular para tratar el CPCP y han demostrado mejores respuestas completas sin beneficio en la sobrevida general. Desgraciadamente, éstos fueron estudios pequeños que tuvieron morbilidad y mortalidad altas por el tratamiento (más altas que los abordajes actuales), incluyeron a una población heterogénea de pacientes y carecieron de abordajes de modalidades combinadas.

La terapia a dosis alta con apoyo medular ha sido alentadora en pacientes con tumor limitado en respuesta completa a la inducción.

Se reportó que aproximadamente 33 % de los pacientes estaban en etapa libre de progresión con un tiempo promedio de seguimiento de más de 3 años.⁶⁷ Por lo general, estos estudios anteriores seleccionaron a pacientes fisiológicamente robustos pero dieron como resultado altas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento, hasta 25 % en algunos estudios. Los investigadores llegaron a la conclusión que los beneficios potenciales no justificaban los riesgos del procedimiento. Solamente un estudio aleatorio pequeño (realizado en la década de los ochenta) comparó la terapia convencional con la intensificación a dosis alta con apoyo medular.⁶⁸ Este estudio documentó mejores tasas de respuesta general y completa, al igual que una mejor duración en la respuesta, pero no pudo mostrar una ventaja en la sobrevida. Es posible que este resultado se haya relacionado, en parte, a una tasa de mortalidad tóxica de 18 % y a la omisión de radioterapia de tórax, dando como resultado tasas altas de falla relacionado, en parte, a una tasa de mortalidad tóxica de 18 % y a la omisión de radioterapia de tórax, dando como resultado tasas altas de falla torácica.

La terapia sistémica intensificada con agentes alquilantes a dosis alta y radioterapia locorregional intensiva son abordajes complementarios. Investigadores en el Instituto Oncológico Dana-Farber y el Hospital Beth Israel⁶⁹ han reportado un estudio de fase II más moderno de una combinación a dosis alta de agentes alquilantes (ciclofosfamida, carmustina y cisplatino) y apoyo hemapoyotético de células troncales, seguido por radioterapia profiláctica de tórax y caraniana. De los pacientes seleccionados que tuvieron una respuesta completa o casi completa antes de la terapia a dosis alta, 53 % permaneció libre de progresión 5 años después.⁷⁰ No se ha establecido la terapia a dosis alta con apoyo de células troncales para el cuidado rutinario de pacientes fisiológicamente robustos fuera de un protocolo de investigación.

Pacientes mayores

La población mundial está envejeciendo. Debido a que el cáncer u

pulmonar aumenta su incidencia con la edad, por lo menos 25 % de los pacientes con CPCP tienen más de 70 años de edad;⁷¹ sin embargo, estos pacientes no están suficientemente representados en los estudios clínicos (constituyen aproximadamente 1 % de los participantes). Varios estudios recientes han empezado a considerar el manejo en estos pacientes. Aunque la edad cronológica afecta la tolerancia al tratamiento, la edad fisiológica y el estado funcional son mucho más útiles para tomar una decisión (ver las guías de [Oncología para Adultos Mayores del NCCN](#)). Si una persona mayor fue funcional en cuanto a su capacidad de realizar actividades de su vida diaria varios meses antes del diagnóstico de CPCP, la recomendación clara sería tratar a este paciente con quimioterapia a dosis completa (y radioterapia, en caso de que esté indicada). Podría encontrarse una mielosupresión mayor y menos reservas orgánicas, en especial durante el primer ciclo porque las toxicidades de la quimioterapia se traslapan con los estragos de la enfermedad.

Resulta fundamental anticiparse mejor a las necesidades y sistemas de apoyo para los pacientes de mayor edad. Sin embargo, los pacientes añosos tienen pronósticos similares cuando se les compara con pacientes más jóvenes. Los estudios aleatorios han indicado que el tratamiento “más suave” (por ejemplo, etopósido como monoterapia) es inferior a la quimioterapia combinada, como los programas con platino/etopósido.^{72,73} Se han evaluado varias estrategias.⁷⁴⁻⁷⁶ Las estrategias específicas que se han evaluado incluyen 4 ciclos de cisplatino o carboplatino con etopósido, similares a los programas usados en pacientes más jóvenes. La dosificación del ABC (área bajo la curva) de carboplatino toma en consideración el deterioro en la función renal de la persona de mayor edad. Es posible que algunos pacientes no toleren un ABC de carboplatino de 6.⁷⁷ Murray y sus colegas⁷⁴ han estudiado la

utilidad de la quimioterapia de intensidad completa y ciclos cortos en los pacientes añosos o enfermos. Los resultados a corto y largo plazo al usar solamente 2 ciclos de quimioterapia son bastante respetables. No se han comparado estos abordajes directamente con programas estándar. Paclitaxel y carboplatino (ABC = 2) también parecen ser útiles para los pacientes con CPCP de etapa extendida que son ancianos (≥ 70 años) o que tienen un EF malo (EF = 2).⁷⁸ La tasa objetiva de respuesta fue de 38 % (1 respuesta completa y 24 respuestas parciales); 22 % de los pacientes tuvo neutropenia.

Terapia de rescate

La mayoría de los pacientes con CPCP tendrá una recidiva o progresará después de su tratamiento inicial. Estos pacientes recidivantes tienen una sobrevida promedio de 4 a 5 meses cuando son tratados con quimioterapia. La quimioterapia de segunda línea proporciona paliación significativa en muchos pacientes, aunque la probabilidad de respuesta depende en gran medida del tiempo desde la recidiva de la última terapia. Si este intervalo es menor a 2 ó 3 meses, es mala la respuesta a casi todos los agentes o programas, indicando un CPCP refractario. Si ha transcurrido más tiempo, las tasas esperadas de respuesta son entre 20 % y 50 %. Por ejemplo, si se dio CAV como terapia de primera línea, entonces EP proporcionaría de 45 % a 50 % de índice de respuesta cuando se dio como terapia de segunda línea si han pasado 6 meses o más. Se ha comparado topotecan con CAV, con tasas de respuesta y de sobrevida similares. Topotecan tiene menos toxicidad y se recomienda como el agente de elección de segunda línea (categoría 1).⁷⁹ Se debe dar quimioterapia de segunda línea a los pacientes con CPCP recidivante durante 4 ciclos de tratamiento hasta que los pacientes logren el beneficio máximo, se vuelvan refractarios a la terapia o desarrollen toxicidad inaceptable. Para los pacientes con sitios de enfermedad sintomáticos y localizados, la RT puede proporcionar paliación excelente para las

lesiones óseas dolorosas, atelectasia obstructiva o metástasis cerebral.

Agentes nuevos

Varios agentes nuevos tienen actividad significativa como monoterapia contra el CPCP, incluyendo paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, gemcitabina e inhibidores de topoisomerasa I (eg, topotecan e irinotecan).^{36,37} Para evaluar su lugar en el tratamiento del CPCP, los estudios continuos de fase III están combinando estos agentes con programas actuales en situaciones de primera línea y de rescate. Se ha comparado la terapia combinada de irinotecan y cisplatino con la combinación de EP para los pacientes con CPCP de etapa extendida en un estudio aleatorio de fase III en Japón.³⁸ La sobrevida promedio de los pacientes tratados con irinotecan más cisplatino fue 3.4 meses mayor que la de los pacientes tratados con la combinación de EP.

La mejor estrategia para identificar si agentes nuevos adicionales son activos es controvertida. El abordaje más común y menos controvertido consiste en evaluar los fármacos nuevos en pacientes no refractarios pero recidivantes.^{4,80} Ettinger y sus colegas⁸¹ apoyan la evaluación de agentes nuevos en pacientes con tumor extendido sin tratamiento previo, pero se debe seleccionar con cuidado a los pacientes para este abordaje. Por ejemplo, se evaluó a los pacientes que recibieron el agente experimental inactivo menogaril con cruce o EP. Un aumento global de muerte temprana (en 2 meses) ocurrió en el brazo experimental, aunque las tasas de sobrevida generales fueron igualmente abismales en ambos brazos del estudio. También se deben evaluar agentes nuevos en la situación refractaria. Aunque sería bajo el éxito global para encontrar un agente con 20 % a 30 % de actividad, estos agentes activos contra patología refractaria parecen proporcionar beneficios cuando se usan en terapia de primera línea. Por ejemplo, EP en pacientes refractarios a CAV es

altamente activo e ifosfamida produce respuestas completas ocasionales en pacientes refractarios a EP.

Otros abordajes incluyen la interrupción de las asas autocrinas con imatinib, que es un inhibidor molecular pequeño (STI571) del receptor tirosina cinasa c-kit. Los estudios iniciales de fase II con imatinib como monoterapia no son prometedores para los pacientes con CPCP progresivo.⁸² Los agentes nuevos para CPCP que usan anormalidades moleculares específicas (como expresión Bcl-2, mutación p53, delección de RB, delección de 3p, expresión de VEGF, neuropéptidos) se revisaron recientemente; algunos agentes están en estudios clínicos en estos momentos (como oblimersen [G3139]) (ver “Direcciones Futuras”).^{3,83,84} Se dio por terminado un estudio de II con R115777 (tipifarnib), que es un inhibidor de farnesil transferasa, porque este agente no mostró actividad.⁸⁵

Radioterapia

Radioterapia torácica

La adición de radioterapia al tórax ha mejorado la sobrevida para los pacientes con tumor en etapa limitada, con sobrevidas promedio entre 14 y 18 meses.² Los meta análisis de más de 2000 pacientes sugieren que la radiación torácica para tumor limitado da como resultado una reducción de 25 % a 30 % de falla local y una mejora correspondiente de 5 % a 7 % en sobrevida a largo plazo de 2 años.^{34,35} El logro del control local usando quimioterapia convencional sigue siendo un desafío.⁸⁶ La base para un índice alto de recidiva locoregional probablemente incluye una mayor carga tumoral (10^9 a 10^{11} de células tumorales), con una mayor probabilidad de resistencia intrínseca a los fármacos; la presencia posible de elementos de células no pequeñas resistentes a la quimioterapia, mala entrega de los fármacos causada por isquemia y resistencia a los fármacos

asociada con hipoxia tumoral. Aún más, si se mejora el control sistémico con quimioterapia a dosis alta, puede aumentar la detección de falla inicial en sitios loco-regionales.

La aplicación de estrategias de radioterapia de tórax incluye el tiempo más adecuado de la quimioterapia y radioterapia (ie, terapia concurrente contra secuencial contra alternante), tiempo más adecuado dentro de la terapia (temprano contra tardío), volumen del puerto de radiación (volumen del tumor original o campo menor conforme responde el tumor), dosis y fraccionamiento de la terapia. Un estudio aleatorio de fase III (del Instituto Oncológico Nacional de Canadá) comparó la quimioterapia con la radioterapia que se haya administrado, empezando con el ciclo 2 ó ciclo 6. Se asoció la radioterapia temprana con un mejor control local y sistémico y con una ventaja en la sobrevida.⁸⁷ Para lesiones con infiltrados post-obstructivos sustanciales, los puertos de post-quimioterapia dan como resultado un control local adecuado. El Grupo Oncológico en Cooperación Japonés ha realizado un segundo estudio aleatorio que evaluó la radioterapia de tórax concurrente temprana (dada con el ciclo 1) contra tardía combinada con EP para pacientes con tumor de etapa limitada. Los datos del estudio de fase III indican que los pacientes tratados con radioterapia de tórax temprana vivieron más tiempo que los pacientes tratados con radioterapia de tórax tardía.⁸⁸ Este estudio demostró que la radioterapia de tórax concurrente fue superior a la administración secuencial.

Después de datos obtenidos de un estudio de fase II realizado por Turrisi et al,⁸⁹ el Grupo Oncológico Oriental en Cooperación / Grupo Oncológico de Radioterapia (ECOG/RTOG) trataron a 412 pacientes con quimioradioterapia concurrente, usando una dosis total de 45 Gy, entregada dos veces al día durante 3 semanas o diariamente durante 5 semanas. El programa de dos veces al día produjo tasas más altas de esofagitis. Se documentó una ventaja en la sobrevida. La

sobrevida promedio fue de 23 meses contra 19 meses ($P = .04$), y la sobrevida a 5 años fue de 26 % contra 16 % en los brazos de radioterapia dos veces al día y una vez al día, respectivamente.³² La dosis biológica más alta de radioterapia fue más efectiva.

Una advertencia para estos resultados alentadores de sobrevida a largo plazo es que el fraccionamiento dos veces al día representa un desafío técnico para los pacientes con adenopatía bilateral del mediastino. Por lo tanto, se seleccionó a los pacientes en este estudio con grados más bajos de linfadenopatía y, en consecuencia, pudieron haber tenido un pronóstico ligeramente mejor.³² Además, no se entregó la terapia fraccionada diaria a su dosis máxima tolerada (DMT), por lo que no queda clara si el fraccionamiento es superior. Los pacientes seleccionados para el tratamiento combinado deben tener un EF excelente y buena función pulmonar basal.

Por lo tanto, si no se da radioterapia se producen tasas de falla local de 90 %; una dosis total de 50 Gy usando fraccionamiento diario da como resultado tasas de falla de 60 %; una dosis total de 45 Gy usando fraccionamiento dos veces al día diario resulta en tasas de falla de 48 %. Choy y sus colegas han terminado un estudio fase I para establecer la DMT de radiación en programas de radiación estándar diarios y acelerados hiperfraccionados dos veces al día con quimioterapia concurrente para el CACP de etapa limitada.⁹⁰ La DMT de radiación dos veces al día fue de 45 Gy, pero no se alcanzó en 70 Gy con el fraccionamiento diario. Los estudios continuos fase II del grupo de cooperación de América del Norte están analizando dosis de 63 a 66 Gy concurrentes con quimioterapia.⁹¹ Se espera una evaluación aleatoria de las dosis de radiación. Otro estudio fase III evaluó la RT dos veces al día en ciclo dividido con RT una vez al día. No se observaron diferencias significativas entre estos programas. Sin embargo, la sobrevida a largo plazo fue favorable, posiblemente por las influencias positivas de la terapia de modalidad combinada

concurrente y RT craneana profiláctica.⁹² Para tumor en etapa limitada, las guías del NCCN recomiendan que se dé radiación de manera concurrente con quimioterapia a una dosis de 1.5 Gy dos veces al día hasta una dosis total de 45 Gy, o 1.8 Gy / día para alcanzar por lo menos (ver [SCL-C](#)).

Radioterapia craneana profiláctica

La metástasis intracraniana ocurre clínicamente en hasta 39 % de los pacientes con CPCP y se identificó en aproximadamente 40 % a 50 % de los pacientes en la autopsia. Tanto estudios aleatorios como no aleatorios muestran que la radiación craneana profiláctica (RCP) es efectiva para prevenir metástasis cerebral (6 % contra 20 %), pero estudios individuales no han tenido el suficiente poder para demostrar una ventaja en la sobrevida. Aún más, se han atribuido secuelas neurológicas tardías a la radioterapia, en especial en series que usan fracciones mayores a 3 Gy y / o concurrentes con quimioterapia.

En pacientes que logran una respuesta total con mejor control sistémico, la recidiva sólo en el SNC ocurre en 17 % a 28 % de los casos. En uno de los estudios más grandes y analizados con mayor cuidado, Arriagada y sus colegas reportaron los resultados de una comparación aleatoria de 24 Gy de RCP dada en 8 fracciones contra observación en 294 pacientes con CPCP que habían logrado una respuesta completa a la terapia.⁹³ La tasa acumulada en 2 años de metástasis cerebral como un primer sitio aislado de recidiva fue de 45 % en el grupo control y de 19 % en el grupo tratado; a los 2 años, el desarrollo acumulado total de metástasis cerebral fue de 67 % y 45 %, respectivamente. La RCP también redujo el porcentaje de pacientes que murieron con metástasis cerebral como el único sitio de recidiva de 35 % a 19 %. La sobrevida actuarial a 2 años fue de 29 % con RCP y de 21.5 % sin RCP ($P = .14$). El estudio no tuvo el suficiente poder para detectar una ventaja en la sobrevida de 7 % a 10 %. Aunque la observación tiene poder limitado, las pruebas

neuropsiquiátricas no mostraron déficit neurológico a los 2 años, causado por la administración de RCP. Cuando se dio después de haber terminado con la quimioterapia y a fracciones de dosis baja, la RCP puede ser menos tóxica.

Para resumir, si viven el tiempo suficiente, muchos pacientes tendrán recidiva por metástasis cerebral. Las recidivas cerebrales sintomáticas producen morbilidad importante, que frecuentemente no se resuelve por completo con radioterapia terapéutica. Un meta análisis de todos los estudios aleatorios de RCP ha reportado una reducción en metástasis cerebrales sintomáticas de 25 % a 5 %. Para los pacientes en respuesta completa (predominantemente etapa limitada), la RCP proporciona una ventaja de 4 % en la sobrevida.⁹⁴ Esta ventaja de 4 % en la sobrevida es similar a la que se observó y se aceptó para radioterapia de tórax.

Es necesario que el paciente y el médico tengan una plática equilibrada antes de que se tome la decisión de administrar RCP. Sobre la base del meta análisis, se recomienda en especial la RCP para pacientes con tumor de etapa limitada en respuesta completa y se debe considerar para los pacientes con tumor en etapa extendida en respuesta completa. No se recomienda la RCP para pacientes con varias co-morbilidades, mal EF, o alteraciones en la función mental. Las dosis que se recomiendan para la RCP van de 24 Gy en 8 fracciones a 36 Gy en 8 fracciones (ver [SCL-C](#)). Se recomiendan programas de fracciones menores (1.8-2.0 Gy/fracción). No se debe administrar la RCP de manera concurrente con quimioterapia sistémica debido a un incremento en la toxicidad.

Resección quirúrgica del CPCP en etapa temprana

El CPCP se diagnostica en menos de 10 % de los pacientes. Se debe evaluar a los pacientes con CPCP en etapa clínica T1-2, N0 para una posible resección quirúrgica. Se les debe realizar una

mediastinoscopia o estadificación quirúrgica del mediastino seguida por resección si no hay ganglios linfáticos o estructuras locales comprometidos con CPCP.^{28,29} Los pacientes con una resección quirúrgica con éxito (lobectomía y disección de ganglios mediastinales) deben ser tratados con quimioterapia post-operatoria. La supervivencia a 5 años de los pacientes tratados quirúrgicamente aumenta de menos de 5 % con cirugía únicamente a 35 % a 40 % con quimioterapia adyuvante postoperatoria. Los pacientes sin metástasis ganglionar tienen mejores resultados que aquéllos con ganglios positivos. Se puede tratar a estos pacientes con quimioterapia sola. Por lo general el compromiso mediastinal se asocia con malos resultados, incluso después de una resección quirúrgica. En estos pacientes, se recomienda la quimioterapia postoperatoria más radioterapia de tórax. El Grupo de Estudio de Cáncer Pulmonar realizó el único estudio prospectivo, aleatorio para evaluar la función de la cirugía en CPCP. Los pacientes con tumor etapa I (T1, N0 ó T2, N0) fueron excluidos.⁹⁵ Todos los pacientes con tumor limitado recibieron 5 ciclos de quimioterapia con CAV. Si se veía una respuesta, los pacientes se asignaban de manera aleatoria para resección pulmonar o no. Ambos grupos de pacientes recibieron radioterapia en el tórax y cerebro. Las curvas de supervivencia para ambos brazos de tratamiento fueron similares. La supervivencia media fue de 16 meses y la supervivencia actuarial a 2 años fue de 20 %. Es difícil comparar los resultados de este estudio con otros estudios porque se excluyó a pacientes en etapa I.

Consolidación de la respuesta con agentes biológicos

Los estudios han evaluado abordajes inmunológicos o agentes molecularmente dirigidos cuando los pacientes tienen carga tumoral mínima (ie, durante la primera respuesta completa o parcial después de quimioterapia). Aunque ha sido prometedor el desarrollo de una vacuna,⁹⁶ un estudio fase III recientemente reportado no encontró

diferencia alguna en la supervivencia después de la vacuna con BEC-2 (anticuerpo para GD3) más bacilo Calmette-Guérin (BCG) en pacientes con CPCP de etapa limitada que respondieron a quimioterapia y RT.⁹⁷ Se ha probado marimastat, un inhibidor de metaloproteína, en pacientes con CPCP tratados con quimioterapia, con o sin radiación, que tuvieron una respuesta completa o parcial. Los pacientes asignados aleatoriamente a marimastat vivieron el mismo tiempo que los pacientes en observación.⁹⁸ Los otros agentes que se han probado (como BCG, MER, imosina e interferones) no tienen un efecto biológico significativo. La interleucina 2 ha producido algunas respuestas menores contra tumores grandes CPCP pero no se ha evaluado en una situación de fase III.⁹⁹ No se han explorado las inmunotoxinas u otras terapias con anticuerpos monoclonales en estudios grandes por su baja actividad y alta toxicidad en estudios de fase I y fase II.

Manejo de pacientes que no participan en estudios clínicos

Por lo general, los estudios clínicos representan el tratamiento más actualizado para CPCP. A pesar de los avances, la terapia estándar para CPCP basada en estudios clínicos anteriores y definida por guías prácticas todavía no ha dado como resultado resultados muy buenos. Por lo tanto, la participación en estudios clínicos debe recomendarse de manera especial. Para los pacientes con tumor en etapa limitada, se recomienda la quimioterapia concurrente más radiografía de tórax. En estos momentos, se debe administrar un programa basado en cisplatino / etopósido durante 4 ciclos (categoría 1).³² La radioterapia de tórax debe empezar durante el ciclo 1 ó 2 y debe proporcionar por lo menos una dosis biológicamente equivalente de 45 Gy en fracciones diarias de 1.8 Gy o más (categoría 1).³² Se recomienda la RCP para aquellos pacientes que logran una respuesta completa. Se recomiendan exámenes de seguimiento cada 2 a 3 meses en los primeros años con radiografías

de tórax concomitantes. También se debe recomendar dejar de fumar.

Si aparece un nódulo pulmonar nuevo después de 2 años, se debe evaluar como un primario nuevo porque los segundos tumores primarios son una ocurrencia frecuente en CPCP. Para los pacientes con tumor extendido, se recomienda la quimioterapia combinada estándar agresiva, reconociendo que hay una necesidad desesperada por tener abordajes nuevos. Un programa combinado de platino / etopósido es superior a la monoterapia con etopósido. Programas y estudios clínicos nuevos ciertamente representarían el tratamiento de elección.¹⁰⁰

Direcciones futuras

Las avenidas nuevas para terapia incluyen reemplazo de la proteína Rb o de la función p53 o de los genes todavía desconocidos supresores de tumor 3p, que se enfocan en los grupos de antígenos asociados con tumor o agentes con fines inmunológicos / antigénicos (como el anti-GD3 [BEC2],

inmunotoxina N901 [BB-10901]).¹⁰¹⁻¹⁰³ BB-10901 es una inmunotoxina N901 que reconoce la MACN (molécula de adhesión a células neurales) en el CPCP.^{101,103} Un estudio de fase II de N901 se asoció con una muerte relacionada con el tratamiento y también con el desarrollo de anticuerpos antimurinos y antiricinos humanos, que limitó su desarrollo clínico. Sin embargo, un paciente con tumor de etapa limitada sobrevivió durante más de 6 años después de la terapia.¹⁰⁴ Bortezomib (un inhibidor de proteasoma) está actualmente en estudios de fase II para CPCP avanzado.⁸³ Agentes quimioterapéuticos adicionales tienen actividad en CPCP, aunque en la situación refractaria; se recomienda la evaluación y el estudio de tumor residual (ie, tumor que no puede erradicarse de estas poblaciones celulares (ie, qué células son vulnerables). Es necesario evaluar aún más la terapia y la radioterapia de dosis intensiva. La quimioprevención del cáncer pulmonar es críticamente importante como un todo. Específicamente para CPCP, la interrupción de algunas de las asas autocrinas y paracrinas sospechosas que involucran PLG e FCI-I podría resultar útil. Lo más importante de todo es que se debe realizar un esfuerzo por parte de la salud pública mundial para poner fin al tabaquismo actual y para evitar que los niños empiecen a fumar.

Referencias

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
2. Simon G, Ginsberg RJ, Ruckdeschel JC. Small-cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11:165-188, ix.
3. Simon M, Argiris A, Murren JR. Progress in the therapy of small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49:119-133.
4. Johnson BE, Jänne PA. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(2):309-322.
5. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer-Verlag, 1999.
6. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79:1729-1736.
7. Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: tumor biology, therapy, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:89-99.
8. Johnson B, Whang-Peng J, Naylor S, et al. Retention of chromosome 3 in extrapulmonary small cell cancer shown by molecular and cytogenetic studies. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1223-1228.
9. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:24-33.
10. Meriney SD, Hulsizer SC, Lennon VA, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996;40:739-749.
11. Viglione MP, O'Shaughnessy TJ, Kim YI. Inhibition of calcium currents and exocytosis by Lambert-Eaton syndrome antibodies in human lung cancer cells. *J Physiol* 1995; 488:303-317.
12. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hu--associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:59-72.
13. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.
14. Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, et al. Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol* 1995;38:102-110.
15. Johnson BE, Chute JP, Rushin J, et al. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1669-1678.
16. Delisle L, Boyer MJ, Warr D, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med* 1993;153:746-52.
17. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, et al. High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung cancer and preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple

discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints. *Cancer Res* 2000;60:1949-1960.

18. Wistuba II, Berry J, Behrens C, et al. Molecular changes in the bronchial epithelium of patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2604-2610.

19. Sozzi G, Veronese M, Negrini M, et al. The FHIT gene at 3p14.2 is abnormal in lung cancer. *Cell* 1996;85:17-26.

20. Otterson GA, Xiao GH, Geradts J, et al. Protein expression and functional analysis of the FHIT gene in human tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:426-432.

21. Burbee DG, Forgacs E, Zochbauer-Muller S, et al. Epigenetic inactivation of RASSF1A in lung and breast cancers and malignant phenotype suppression. *JNCI* 2001;93:691-699.

22. Dammann R, Li C, Yoon JH, et al. Epigenetic inactivation of a RAS association domain family protein from the lung tumor suppressor locus 3p21.3. *Nat Genet* 2000;25:315-319.

23. Shapiro GI, Edwards CD, Kobzik L, et al. Reciprocal RB inactivation and p16INK4 expression in primary lung cancers and cell lines. *Cancer Res* 1995;55:505-509.

24. Otterson GA, Khleif SN, Chen W, et al. CDKN2 gene silencing in lung cancer by DNA methylation and kinetics of p16INK4 protein induction by 5-aza 2'deoxyctidine. *Oncogene* 1995;11:1211-1216.

25. Funa K, Steinholtz L, Nou E, et al. Increased expression of N-myc in human small cell lung cancer biopsies predicts lack of response to chemotherapy and poor prognosis. *Am J Clin Pathol* 1986;88:216-220.

26. Noguchi M, Hirohasi S, Hara F. Heterogeneous amplification of

myc family oncogenes in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1990;66:2053-2058.

27. Brennan J, O'Connor T, Makuch R, et al. myc Family DNA amplification in 107 tumors and tumor cell lines from patients with small cell lung cancer treated with different combination chemotherapy regimens. *Cancer Res* 1991;51:1708-1712.

28. Inoue M, Nakagawa K, Fujiwara K, et al. Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1620-1623.

29. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1615-1619.

30. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-392.

31. Johnson BE. Management of small cell lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23(1):225-239.

32. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide [see comments]. *N Engl J Med* 1999;340:265-271.

33. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794-1801.

34. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-1624.

35. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890-895.
36. Ettinger DS. New drugs for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001;28:27-29.
37. Kelly K. New chemotherapy agents for small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:156S-162S.
38. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):85-91.
39. Langer CJ. The global role of irinotecan in the treatment of lung cancer: 2003 update. *Oncology (Huntingt)* 2003;17(7 Suppl 7):30-40.
40. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-1477.
41. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. 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' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-4672.
42. Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris R, et al. Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1574-1578.
43. Loehrer PJ, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer---a Hoosier oncology group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2594-2599.
44. Pujol JL, Daures JP, Riviere A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:300-308.
45. Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H, et al. A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. *Oncology* 1992;49:431-435.
46. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593---a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2114-2122.
47. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733.
48. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:855-861.
49. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:282-291.
50. Miles DW, Earl HM, Souhami RL, et al. Intensive weekly chemotherapy for good-prognosis patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:280-285.

51. Murray N, Gelmon K, Shah A, et al. Potential for long-term survival in extensive stage small-cell lung cancer (ESCLC) with CODE chemotherapy and radiotherapy [abstract]. Lung Cancer 1994;11(suppl 1):99.
52. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Multiple drug weekly chemotherapy versus standard combination regimen in small cell lung cancer: A phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. J Clin Oncol 1993;11:1858-1865.
53. Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira MC, et al. Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small cell lung cancer: A Cancer Research Campaign trial. J Clin Oncol 1994;12:1806-1813.
54. Fukuoka M, Masuda N, Negoro S, et al. CODE chemotherapy with or without granulocyte colony stimulating factor in small cell lung cancer. Br J Cancer 1997;75:306-309.
55. Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 1999;17:2300-2308.
56. Teicher BA. Preclinical models for high-dose therapy. In: Armitage JO, Antman KH, eds. High-Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells, 2nd edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995:14-42.
57. Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE, et al. Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat Rep 1977;61:349-354.
58. Mehta C, Vogl SE. High-dose cyclophosphamide in the induction therapy of small cell lung cancer: Minor improvements in rate of remission and survival. Proc AACR 1982;23:155.
59. Brower M, Ihde DC, Johnston-Early A, et al. Treatment of extensive stage small cell bronchogenic carcinoma: Effects of variation in intensity of induction chemotherapy. Am J Med 1983;75:993-1000.
60. Figueredo AT, Hryniuk WM, Strautmanis I, et al. Cotrimoxazole prophylaxis during high-dose chemotherapy of small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1985;3:54-64.
61. Johnson DH, Einhorn LH, Birch R, et al. A randomized comparison of high dose versus conventional dose cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for extensive stage small cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1987;5:1731-1738.
62. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1994;12:2022-2034.
63. Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 1991;9:499-508.
64. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon J-P, et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. N Engl J Med 1993;329:1848-1852.
65. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by

increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council Multicentre Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. J Clin Oncol 2000;18:395-404.

66. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991;325:164-170.

67. Elias A, Cohen BF. Dose intensive therapy in lung cancer. In: Armitage JO, Antman KH, eds. High-Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells, 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995:824-846.

68. Humblet Y, Symann M, Bosly A, et al. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the lung: A randomized study. J Clin Oncol 1987;5:1864-1873.

69. Elias AD, Ayash L, Frei E III, et al. Intensive combined modality therapy for limited stage small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1993;85:559-566.

70. Elias A, Ibrahim J, Skarin AT, et al. Dose intensive therapy for limited stage small cell lung cancer: long-term outcome. J Clin Oncol 1999;17:1175-1184.

71. Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. CA Cancer J Clin 2003;53:325-341.

72. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: A stopped multicentre randomised trial. Lancet 1996;348:563-566.

73. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: Randomized comparison with intravenous chemotherapy. J Natl Cancer Inst 1997;89:577-580.

74. Murray N, Grafton C, Shah A, et al. Abbreviated treatment for elderly, infirm, or non-compliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1998;16:3323-3328.

75. Weestee V, Murray N, Gelmon K, et al. New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: A phase II study of the PAVE regimen. J Clin Oncol 1998;16:1940-1947.

76. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:3540-3545.

77. Matsui K, Masuda N, Yana T, et al. Carboplatin calculated with Chatelut's formula plus etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer. Intern Med 2001;40(7):603-606.

78. Neubauer M, Schwartz J, Caracandas J, et al. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2, or age 70 years or more. J Clin Oncol 2004;22:1872-1877.

79. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2001;19:1743-1749.

80. Grant SC, Gralla RJ, Kris MG, et al. Single agent chemotherapy trials in small-cell lung cancer, 1970-1990: The case for studies in previously treated patients. J Clin Oncol 1992;10:484-498.

81. Ettinger DS, Finkelstein DM, Abeloff MD, et al. Justification for evaluating new anti-cancer drugs in selected untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group randomized study. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1077-1084.
82. Johnson BE. Imatinib for small cell lung cancer, aiming for a target in vivo. *Clin Cancer Res* 2004;10:3235-3236.
83. Lynch TJ, Adjei AA, Bunn PA Jr, et al. Novel agents in the treatment of lung cancer: Conference Summary Statement. *Clin Cancer Res* 2004;10:4199s-4204s.
84. Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: Part 1. *J Clin Oncol* 2002;20:2881-2894.
85. Heymach JV, Johnson DH, Khuri FR, et al. Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with sensitive relapse small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004;15(8):1187-1193.
86. Arriagada R, Kramar A, Le Chevalier T, et al. Competing events determining relapse-free survival in limited small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10:447-451.
87. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:336-344.
88. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-3060.
89. Turrisi AT, Glover DJ, Mason BA. A preliminary report: Concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:183-187.
90. Choi NC, Herndon II JE, Rosenman J, et al. Phase I study to determine the maximum tolerated dose (MTD) of radiation in standard daily and hyperfractionated accelerated twice daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited stage small cell lung cancer (Cancer and Leukemia Group B 8837). *J Clin Oncol* 1998;16:3528-3536.
91. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):355-359.
92. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):943-951.
93. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183-190.
94. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Radiation Overview Collaborative Group [see comments]. *N Engl J Med* 1999;341:476-484.
95. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994;106:320-323S.

96. Krug LM, Grant SC, Miller VA, et al. Strategies to eradicate minimal residual disease in small cell lung cancer: high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation, matrix metalloproteinase inhibitors, and BEC2 plus BCG vaccination. *Semin Oncol* 1999;26:55-61.
97. Giaccone G, Debruyne C, Felip E, et al. Phase III study of BEC2/BCG vaccination in limited disease small cell lung cancer (LD-SCLC) patients, following response to chemotherapy and thoracic irradiation (EORTC 08971, the SILVA study) (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). *J Clin Oncol* 2004;22:(14S):7020.
98. Shepherd FA, Giaccone C, Seymour L, et al. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4434-4439.
99. Clamon G, Herndon J, Perry MC, et al. Interleukin-2 activity in patients with extensive small-cell lung cancer: A phase II trial of Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:316-320.
100. Aisner J. Extensive-disease small-cell lung cancer: the thrill of victory; the agony of defeat. *J Clin Oncol* 1996;14:658-665.
101. Murray N, Salgia R, Fossella FV. Targeted molecules in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2004;31(1 Suppl 1):106-111.
102. Grant SC, Kris MG, Houghton AN, et al. Long survival of patients with small cell lung cancer after adjuvant treatment with the anti-idiotypic antibody BEC2 plus Bacillus Calmette-Guerin. *Clin Cancer Res* 1999;5:1319-1323.
103. Lynch TJ, Lambert JM, Coral F, et al. Immunotoxin therapy of small-cell lung cancer: A phase I study of N901-blocked ricin. *Clin Oncol* 1997;15:723-734.
104. Fidias P, Grossbard M, Lynch TJ Jr. A phase II study of the immunotoxin N901-blocked ricin in small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002;3(3):219-222.