NCCN National Comprehensive Cancer Network

Guías de Práctica Clínica en Oncología – v.1.2005

Cáncer de Cabeza y Cuello

Versión 1.2005

Miembros del Panel de Cáncer de Cabeza y Cuello del NCCN

* Arlene A. Forastiere, MD/Chair
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Kian Ang, MD, PhD
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Timothy Aliff, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Athanassios Argiris, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

David Brizel, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Bruce E. Brockstein, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Frank Dunphy, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

David Eisele, MD
UCSF Comprehensive Cancer Center

Joshua Ellenhorn, MD
City of Hope Cancer Center

Helmuth Goepfert, MD
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Wesley L. Hicks, Jr., MD
Roswell Park Cancer Institute

Waun Ki Hong, MD
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Merrill S. Kies, MD
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

William M. Lydiatt, MD
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Thomas McCaffrey, MD, PhD
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute at the University of South Florida

* Bharat B. Mittal, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

David G. Pfister, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Harlan A. Pinto, MD
Stanford Hospital and Clinics

Marshall R. Posner, MD
Dana-Farber/Partners CancerCare

* John A. Ridge, MD, PhD
Fox Chase Cancer Center

* Nestor R. Rigual, MD
Roswell Park Cancer Institute

David E. Schuller, MD
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute at The Ohio State University

Jatin P. Shah, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

* Ashok Shaha, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

* Sharon Spencer, MD
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

Andrew Trotti, III, MD
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute at the University of South Florida

Richard H. Wheeler, III, MD
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Gregory T. Wolf, MD
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Frank Worden, MD
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

* Bevan Yueh, MD, MPH
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

* Miembro del Comité de Redacción

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Contenido

Miembros del Panel de Cáncer de Cabeza y Cuello del NCCN

- Abordaje con Equipo Multidisciplinario (TEAM-1)
- Modalidades de Apoyo (TEAM-1)
- Tumores de Senos Etmoidales (ETHM-1)
- Tumores del Seno Maxilar (MAXI-1)
- Tumores de las Glándulas Salivales (SALI-1)
- Cáncer de Labio (LIP-1)
- Cáncer de la Cavidad Oral (OR-1)
- Cáncer de la Orofaringe (ORPH-1)
- Cámcer de la Hipofaringe (HYPO-1)
- Primario Oculto (OCC-1)
- Cáncer de la Laringe Glótica (GLOT-1)
- Cáncer de la Laringe Supraglótica (N0) (SUPRA-1)
- Cáncer de la Laringe Supraglótica (N+) (SUPRA-5)
- Cáncer de la Nasofaringe (NASO-1)
- Cáncer Irresecable de Cabeza y Cuello (ADV-1)
- Cáncer Recurrente de Cabeza y Cuello (ADV-2)

Índice de Guías

Imprimir las Guías de Cáncer de Cabeza y Cuello

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, 07/12/05 © 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.**

Abordaje en Equipo

EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO

El manejo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello es complejo. Todos los pacientes necesitan acceso al rango completo de especialistas y servicios de apoyo con experiencia en el manejo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello para su óptimo tratamiento y seguimiento.

- Cirugía de cabeza y cuello
- Radioterapia Oncológica
- Oncología Médica
- Cirugía plástica y reconstructiva
- Enfermería especializada
- Odontología/prostodoncia
- Medicina física y rehabilitación
- Terapia de lenguaje y deglución
- Trabajo social clínico
- Apoyo nutricional
- Patología
- Radiología diagnóstica
- Servicios adjuntos
  - Neurocirugía
  - Oftalmología
  - Psiquiatría
  - Servicios de adicción

APOYO Y SERVICIOS

El seguimiento deberá estar a cargo de un médico con experiencia en el manejo y prevención de secuelas del tratamiento. Deberá incluir un examen exhaustivo de cabeza y cuello. El manejo de pacientes de cáncer de cabeza y cuello puede incluir lo siguiente:

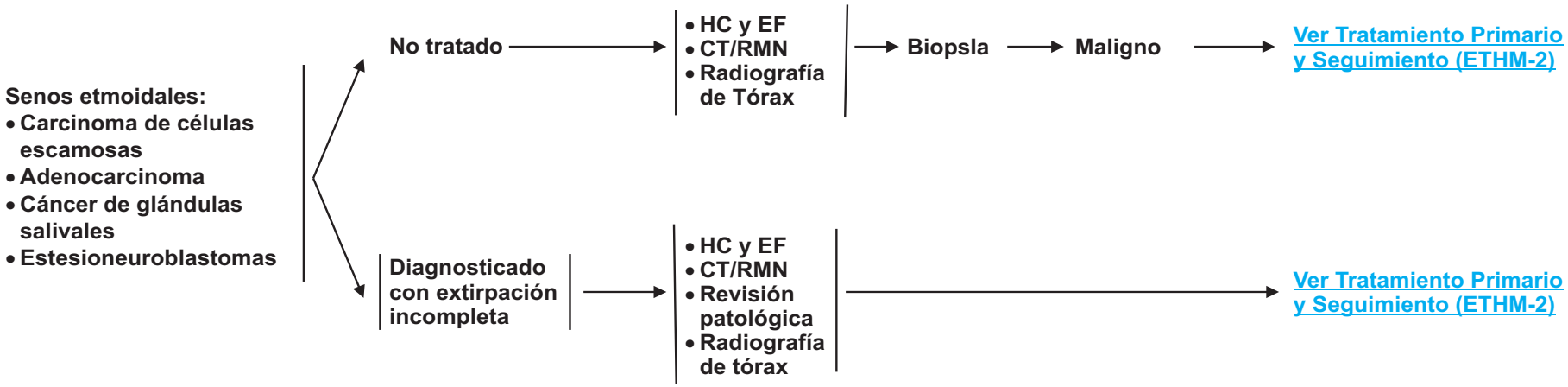
- Manejo de dolor y síntomas
- Apoyo nutricional
  - Alimentación enteral
  - Suplementos orales
- Odontología para efectos de RT
- Manejo de xerostomía
- Dejar de fumar
- Cuidados de traqueostomía
- Trabajo Social y manejo de casos
- Terapia de apoyo (Ver Guías NCCN de Cuidados Paliativos)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

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

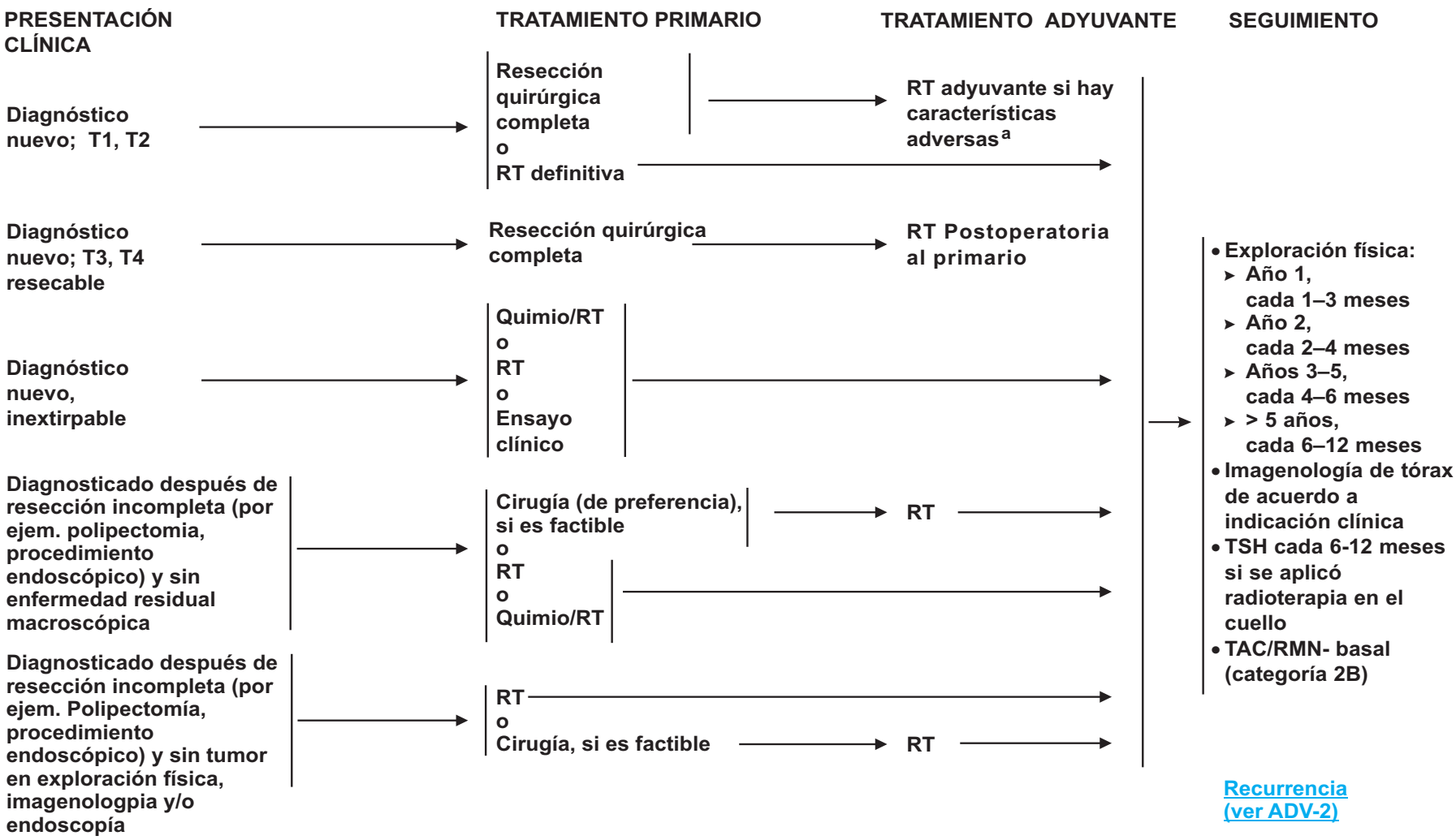
Versión 1.2005, 07/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESTUDIOS



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, 07/12/05 © 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.**



[a]Las características adversas incluyen márgenes positivos e invasión perineural.

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

Recurrencia (ver ADV-2)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

ETHM-2

ESTUDIOS

- HC y EF
- TAC completa de cabeza y cuello con contraste/RMN
- Consulta dental/protésica de acuerdo a indicación
- Radiografía de tórax

→ Biopsia[a]

PATOLOGÍA

- Benigno → Resección quirúrgica completa de acuerdo a indicación
- Linfoma → Ver Guías de Linfoma No Hodgkin del NCCN
- Maligno
  - Carcinoma de células escamosas
  - Carcinoma indiferenciado
  - Adenocarcinoma
  - Tumor de glándulas salivales menores
  - Sarcoma

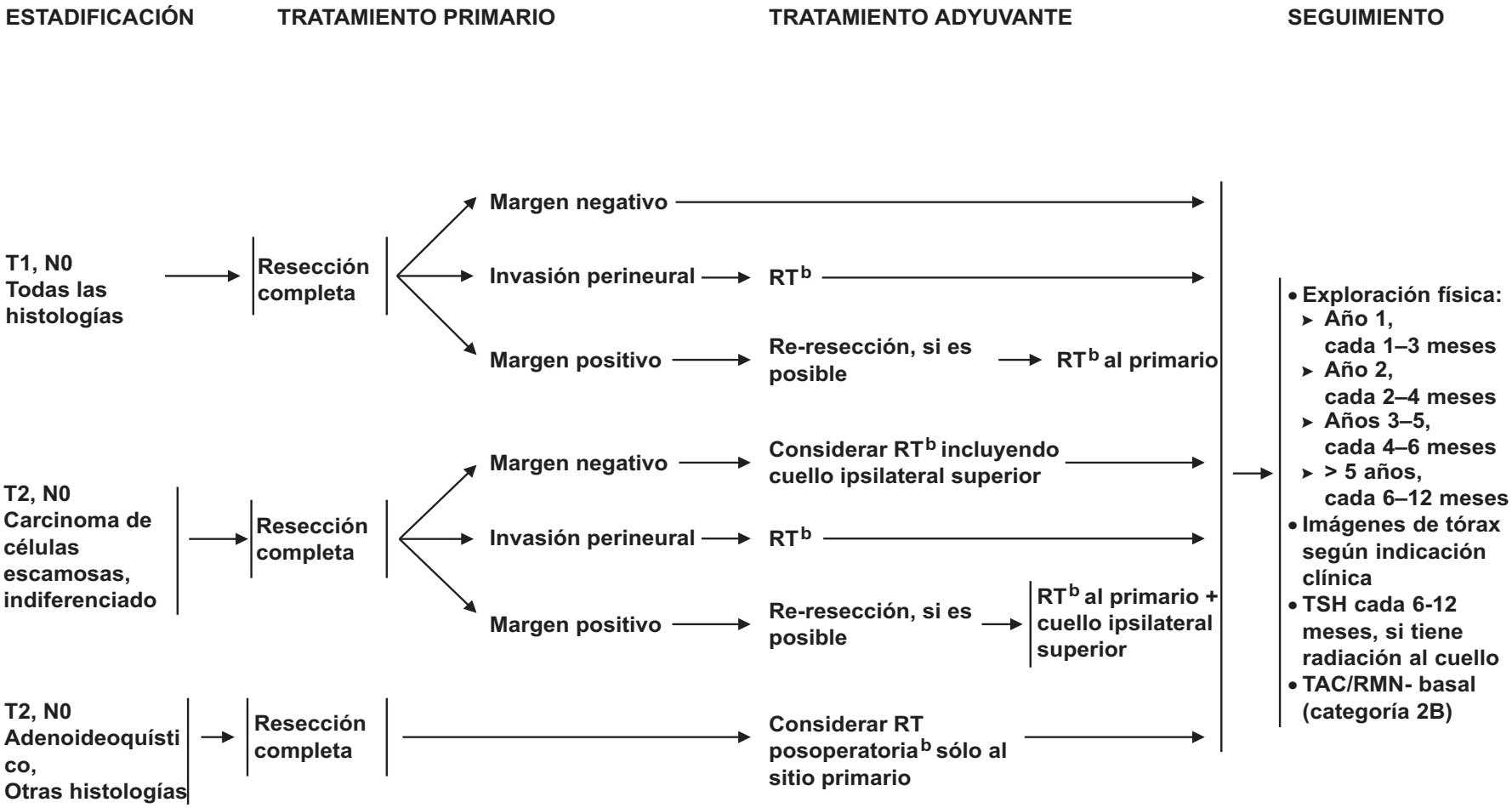
  → T1-2, N0 Todas las histologías → Ver Tratamiento Primario (MAXI-2)

  → T3-4, N0, Tx, N+ Todas las histologías → Ver Tratamiento Primario (MAXI-3)

[a]Biopsia:
- El abordaje preferido es transnasal.
- Puede ser aceptable biopsia con aguja.
- Evitar punción de la fosa canina o abordaje Caldwell-Luc.

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, 07/12/05 © 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.**



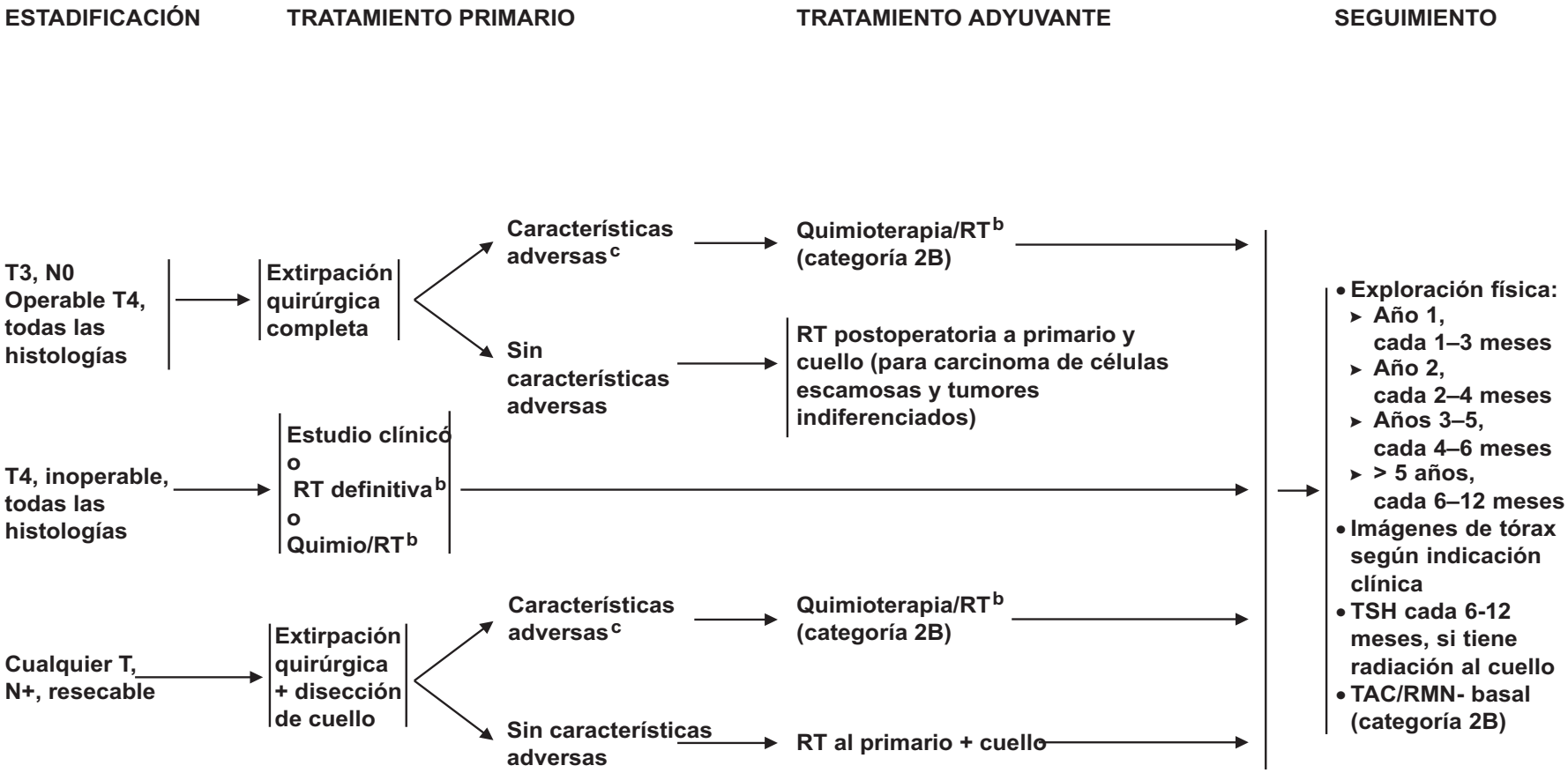
[b] Ver Principios de Radioterapia (MAXI-A).

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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Tumores del Seno Maxilar

Índice de Guías
Cont. Cáncer de Cabeza y Cuello
Estadificación, MS, Referencias



[b] Ver Principios de Radioterapia (MAXI-A).

[c] las características adversas incluyen márgenes positivos e invasión perineural invasion.

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, 07/12/05 © 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.**

GUÍA DE RADIOTERAPIA

RT Definitiva

- **Primario y adenopatía evidente:**
  ≥ 66 Gy (2.0 Gy/día)
  RT externa ≥ 50 Gy + braquiterapia
- **Cuello**
  Niveles ganglionares de bajo riesgo:
  ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

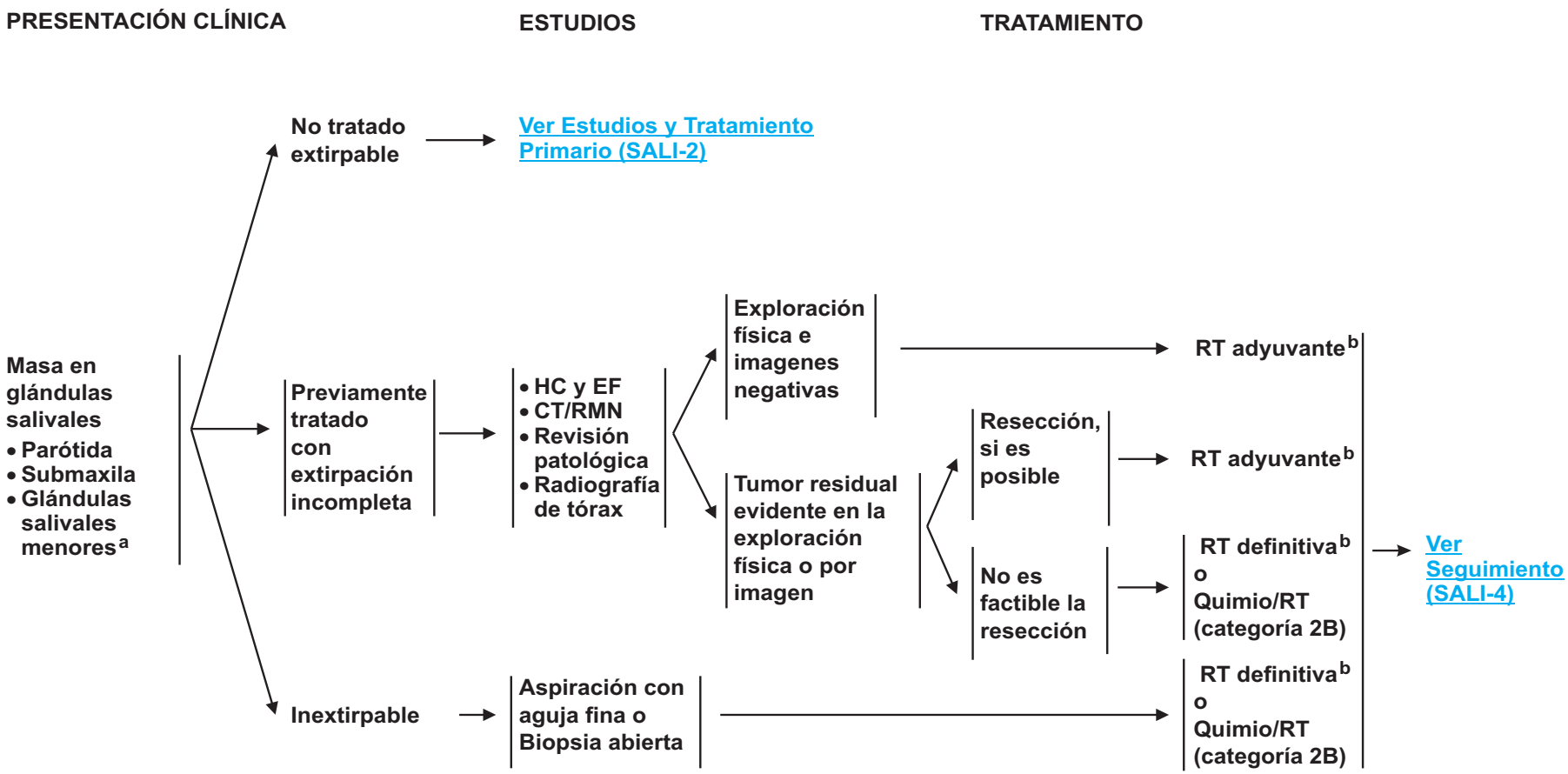
RT Adyuvante

- **Primario: ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)**
- **Cuello**
  - **Niveles ganglionares de alto riesgo:**
    ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo:**
    ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

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, 07/12/05 © 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.**

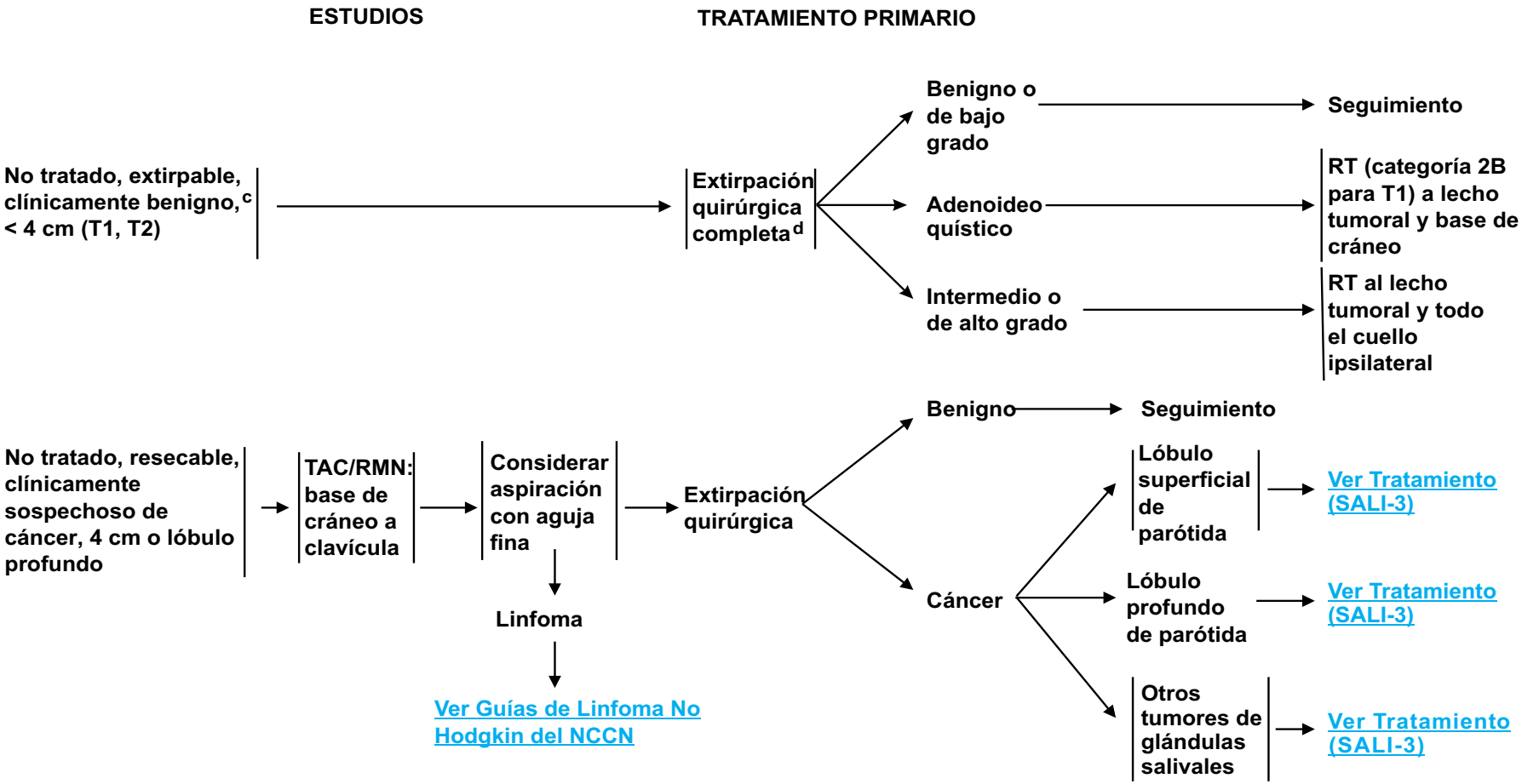
MAXI-A



[a]El sitio y etapa determinan los tipos de 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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**



[c]Las características de tumor benigno incluyen lóbulo superficial móvil, crecimiento lento, sin dolor, par VII intacto, y sin ganglios en cuello.

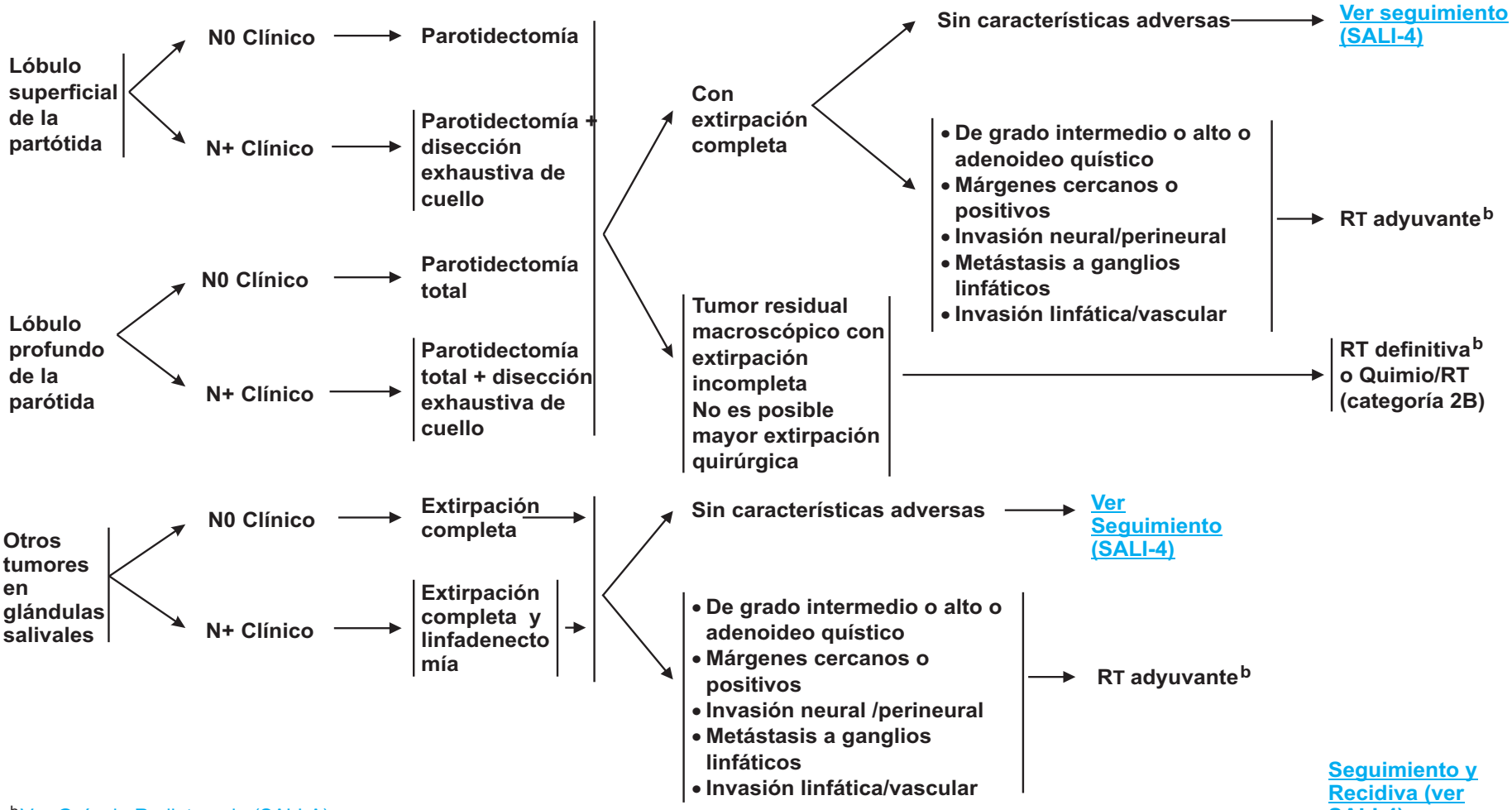
[d]Extirpación quirúrgica de tumor clínicamente benigno: sin enucleación de lóbulo lateral, comunicación intraoperatoria con el patólogo si está indicado.

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

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, 07/12/05 © 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.**

TRATAMIENTO



[b] Ver Guía de Radioterapia (SALI-A).

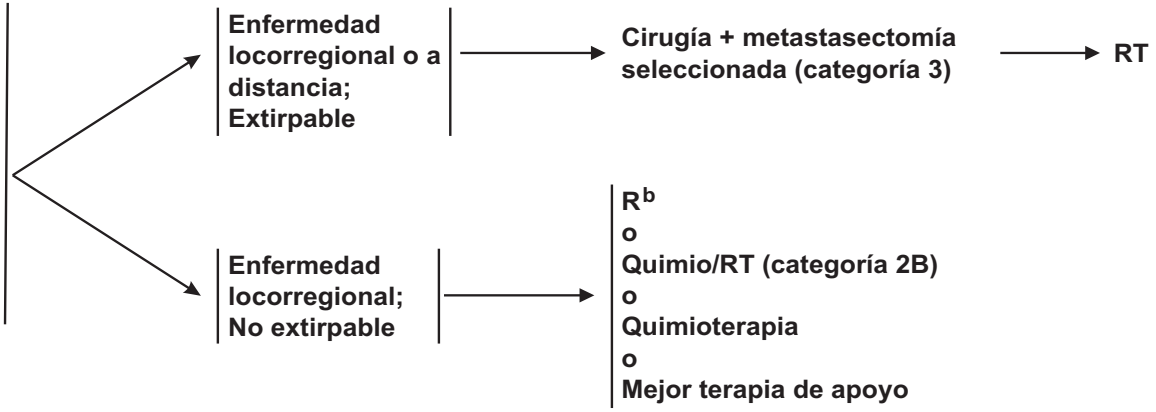
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

SEGUIMIENTO

- Exploración física:
  - Año 1, cada 1–3 meses
  - Año 2, cada 2–4 meses
  - Años 3–5, cada 4–6 meses
  - > 5 años, cada 6–12 meses
- Imágenes de tórax por indicación clínica
- TSH cada 6-12 meses, si recibió radiación el cuello

RECIDIVA



[b] Ver Guía de Radioterapia (SALI-A).

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

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, 07/12/05 © 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.**

GUÍA DE RADIOTERAPIA

RT Definitiva
Tumor irresecable o enfermedad residual macroscópica
- **Terapia con fotones/electrones o neutrones**
- **Dosis**
  - **Primario y adenopatía macroscópica: ≥ 70 Gy (1.8-2.0 Gy/día)[1] o 19.2 nGy (1.2 nGy/día)**
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo: 45-54 Gy (1.8-2.0 Gy/día)[1] o 13.2 nGy (1.2 nGy/day)**

RT Adyuvante
- **Terapia con fotones/electrones o neutrones**
- **Dosis**
  - **Primario: ≥ 60 Gy (1.8-2.0 Gy/día)[1] o 18 nGy (1.2 nGy/día)**
  - **Cuello: 45-54 Gy (1.8-2.0 Gy/día)[1] o 13.2 nGy (1.2 nGy/día)**

[1]Rango basado en grado/historia natural del tumor (p. ej., la fracción de 1.8 Gy puede utilizarse para tumores de crecimiento más lento).

Regresar a Estudios y Tratamiento Primario (SALI-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

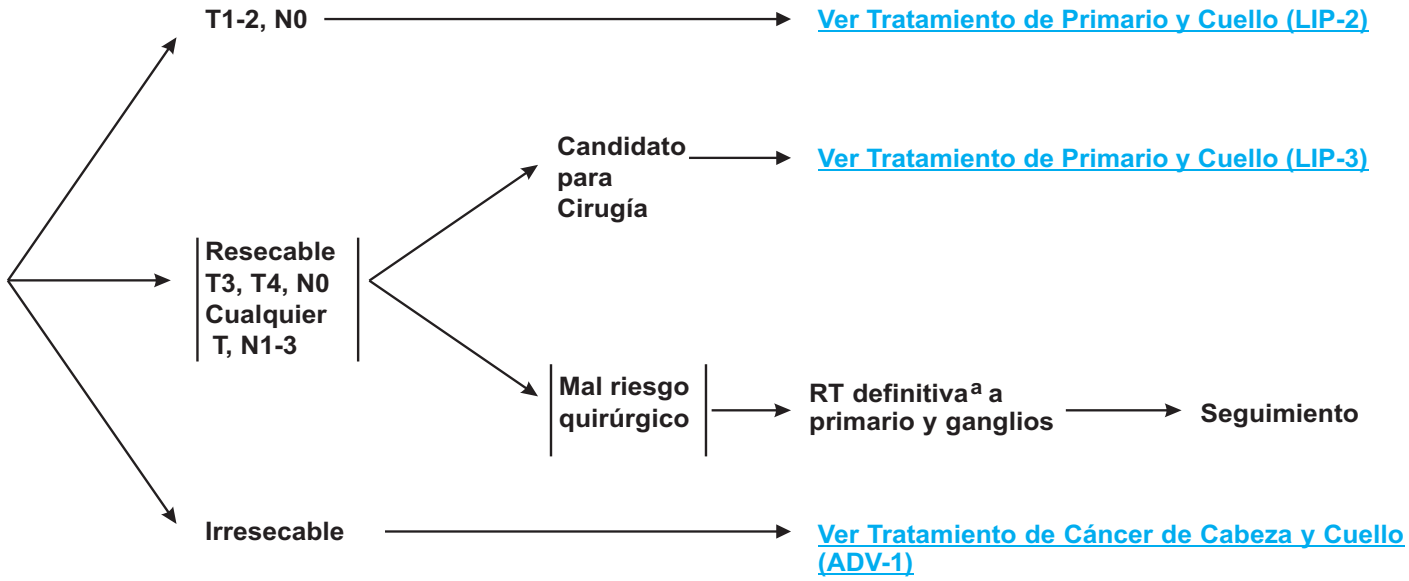
Versión 1.2005, 07/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESTUDIOS

- HC y EF
- Biopsia
- Radiografía de Tórax
- Por indicación para evaluación primaria
  - Panorex
  - TAC/RMN
- Estudios preanestésicos
- Evaluación odontológica

Consulta multidisciplinaria por indicación clínica

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA



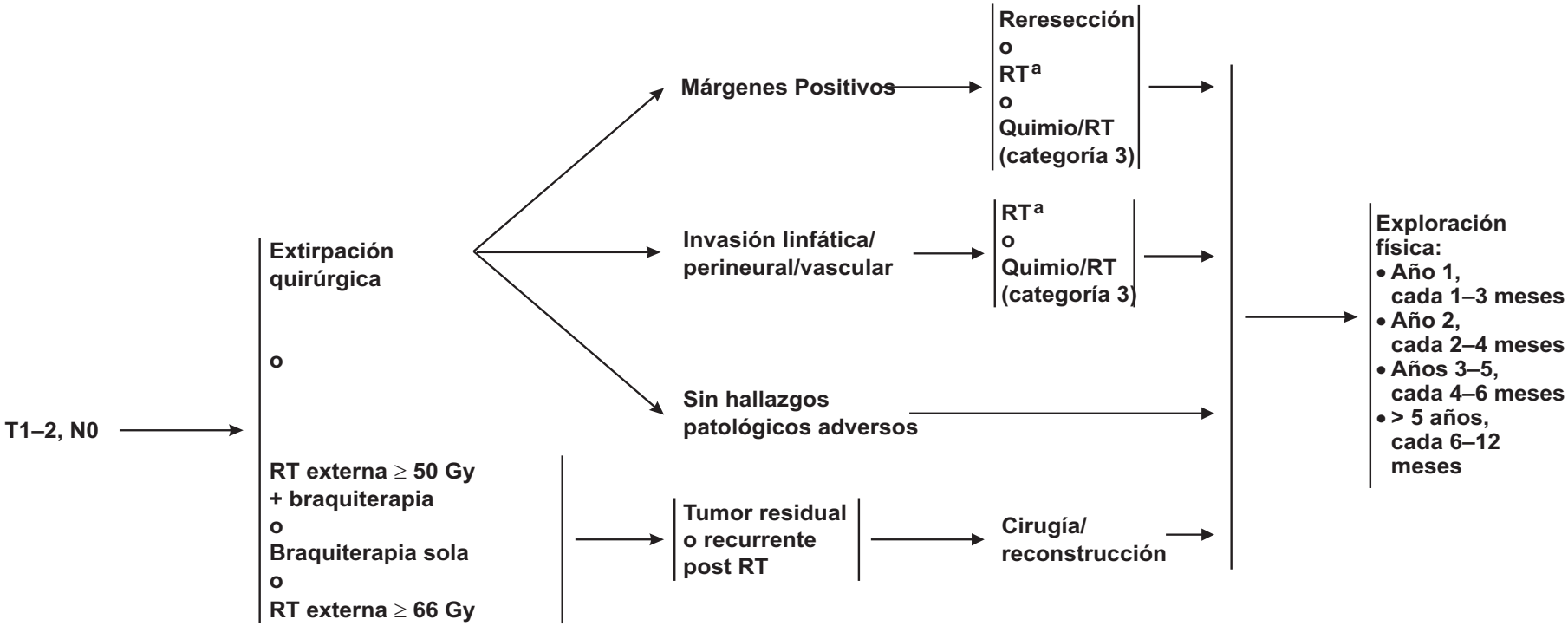
[a] Ver Guía de Radioterapia (LIP-A).

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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de Labio

ESTADIFICACIÓN CLINICA | **TRATAMIENTO DE PRIMARIO Y CUELLO** | **SEGUIMIENTO**



Recidiva (ver ADV-2)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

[a] Ver Guía de Radioterapia (LIP-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

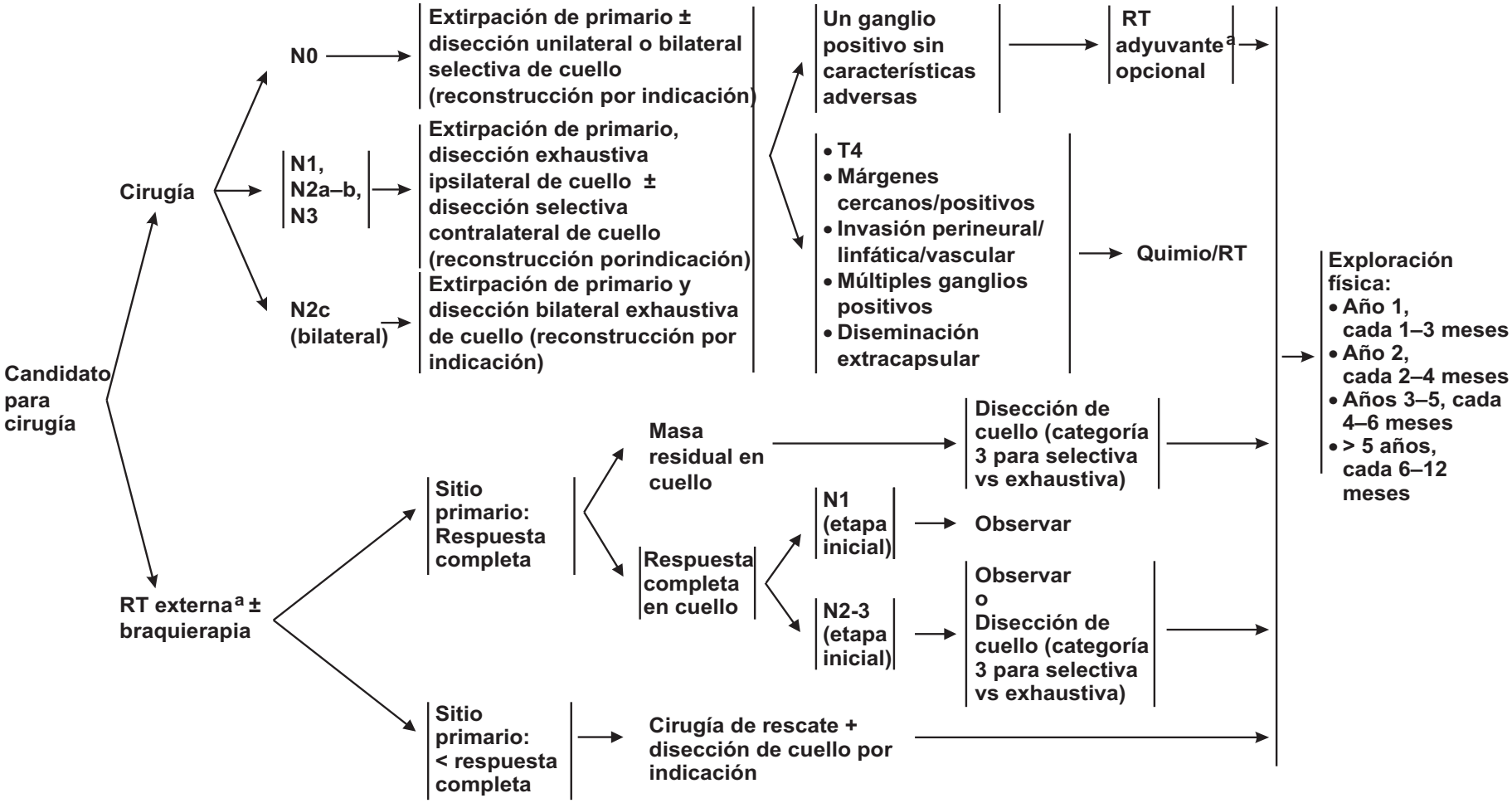
Versión 1.2005, 07/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

LIP-2

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA:
EXTIRPABLE T3, T4, N0; Cualquier T, N1-3

TRATAMIENTO DE PRIMARIO Y CUELLO

SEGUIMIENTO'



[a] Ver Guía de Radioterapia (LIP-A).

Recidiva (ver ADV-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

GUÍAS DE RADIOTERAPIA

RT Definitiva

- **Adenopatía primaria y evidente:**
  ≥ 66 Gy (2.0 Gy/día)
  RT externa ≥ 50 Gy + braquiterapia o braquiterapia sola
- **Cuello**
  Niveles ganglionares de bajo riesgo:
  ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

RT Adyuvante

- **Primario: ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)**
- **Cuello**
  - **Niveles ganglionares de alto riesgo:**
    ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo:**
    ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

Regresar a Estadificación Clínica (LIP-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Cavidad Oral

Índice de Guías
Cont. Cáncer de Cabeza y Cuello
Estadificación, MS, Referencias

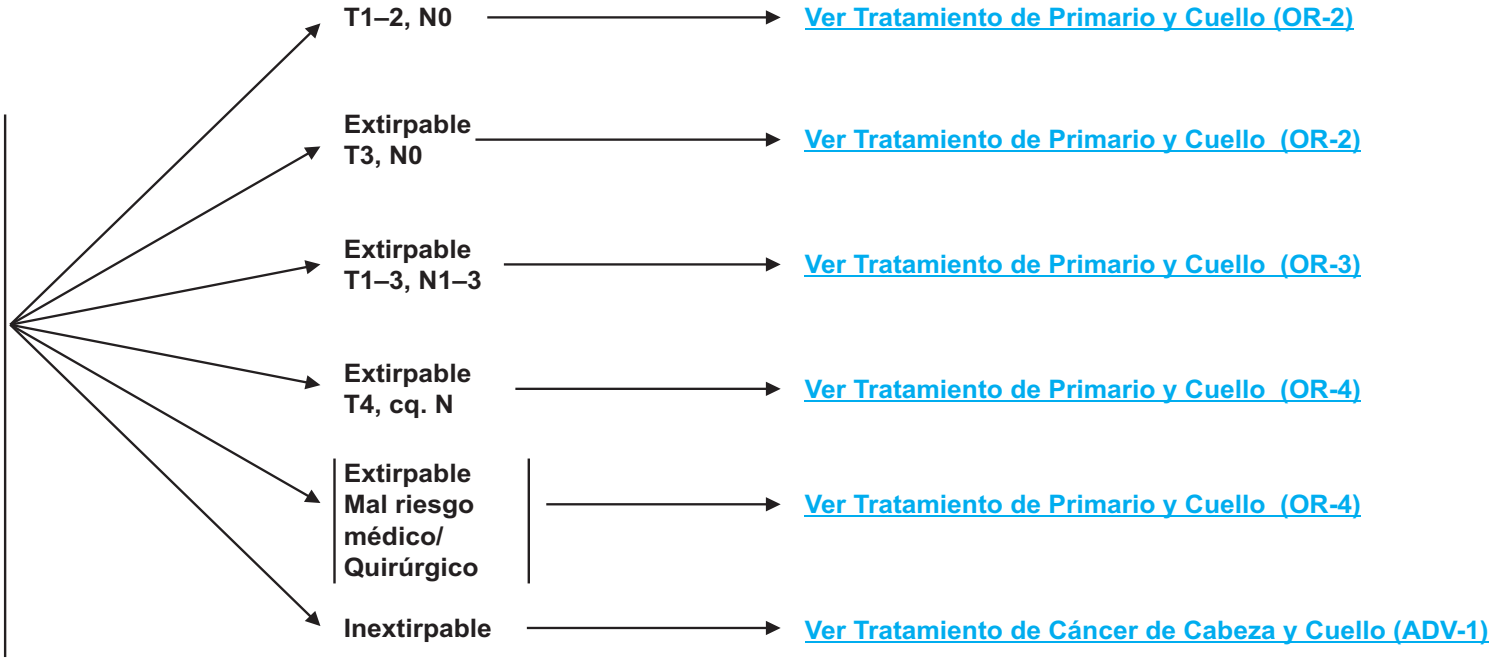
Mucosa oral, piso de la boca, lengua anterior, reborde alveolar, trígono retromolar, paladar duro

ESTUDIOS

- HC y EF
- Biopsia
- Radiografía o Tomografía de Tórax[a]
- Según indicación para evaluación
  - Panorex
  - TAC/RMN
- Exploración bajo anestesia, si está indicada
- Estudios preanestésicos
- Evaluación odontológica

Consulta multidisciplinaria según indicación

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA



[a]La tomografía de tórax se debe considerar para pacientes con alto riesgo de metástasis torácicas.

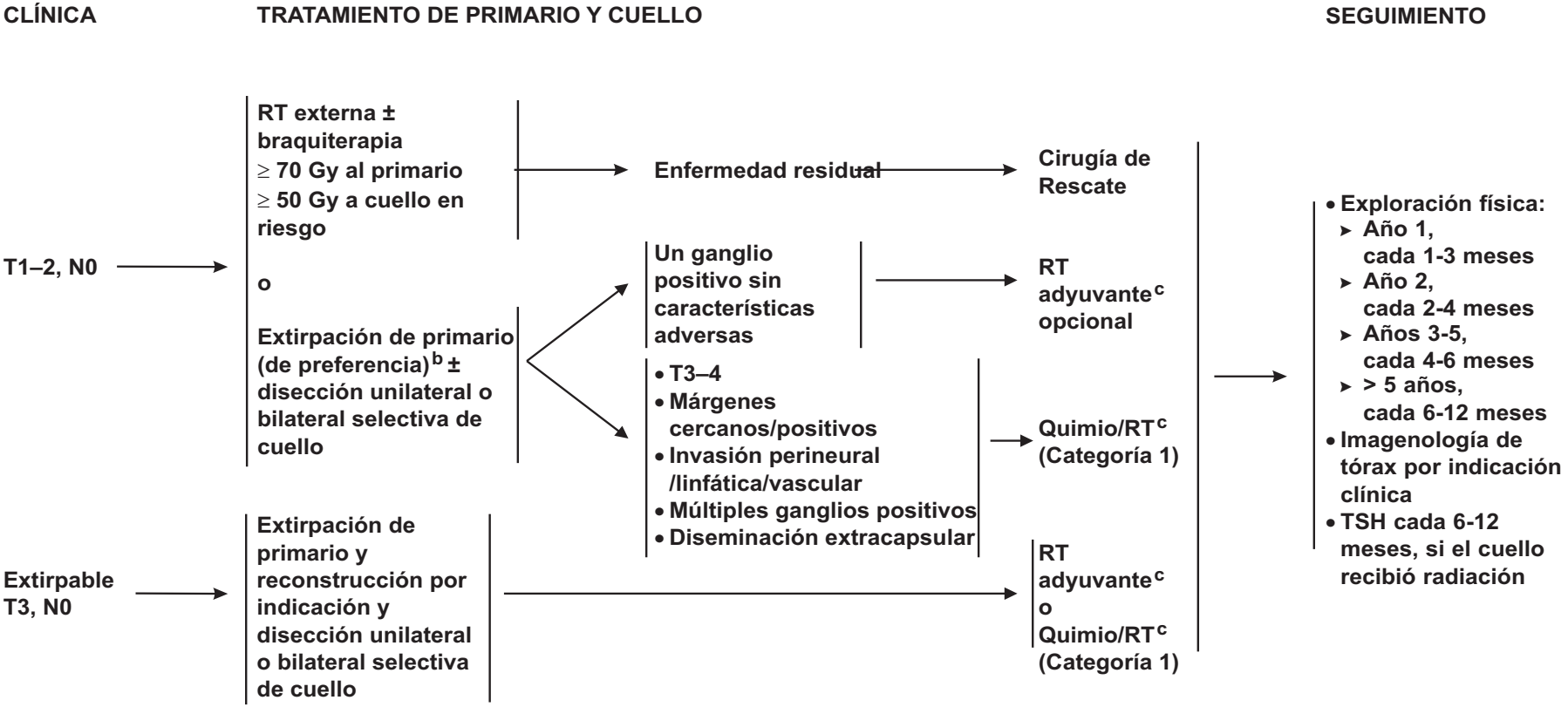
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Cavidad Oral

Índice de Guías
Cont. Cáncer de Cabeza y Cuello
Estadificación, MS, Referencias

Mucosa oral, piso de la boca, lengua anterior, reborde alveolar, trígono retromolar, paladar duro



[b] Excluyendo mucosa oral.

Recidiva (ver ADV-2)

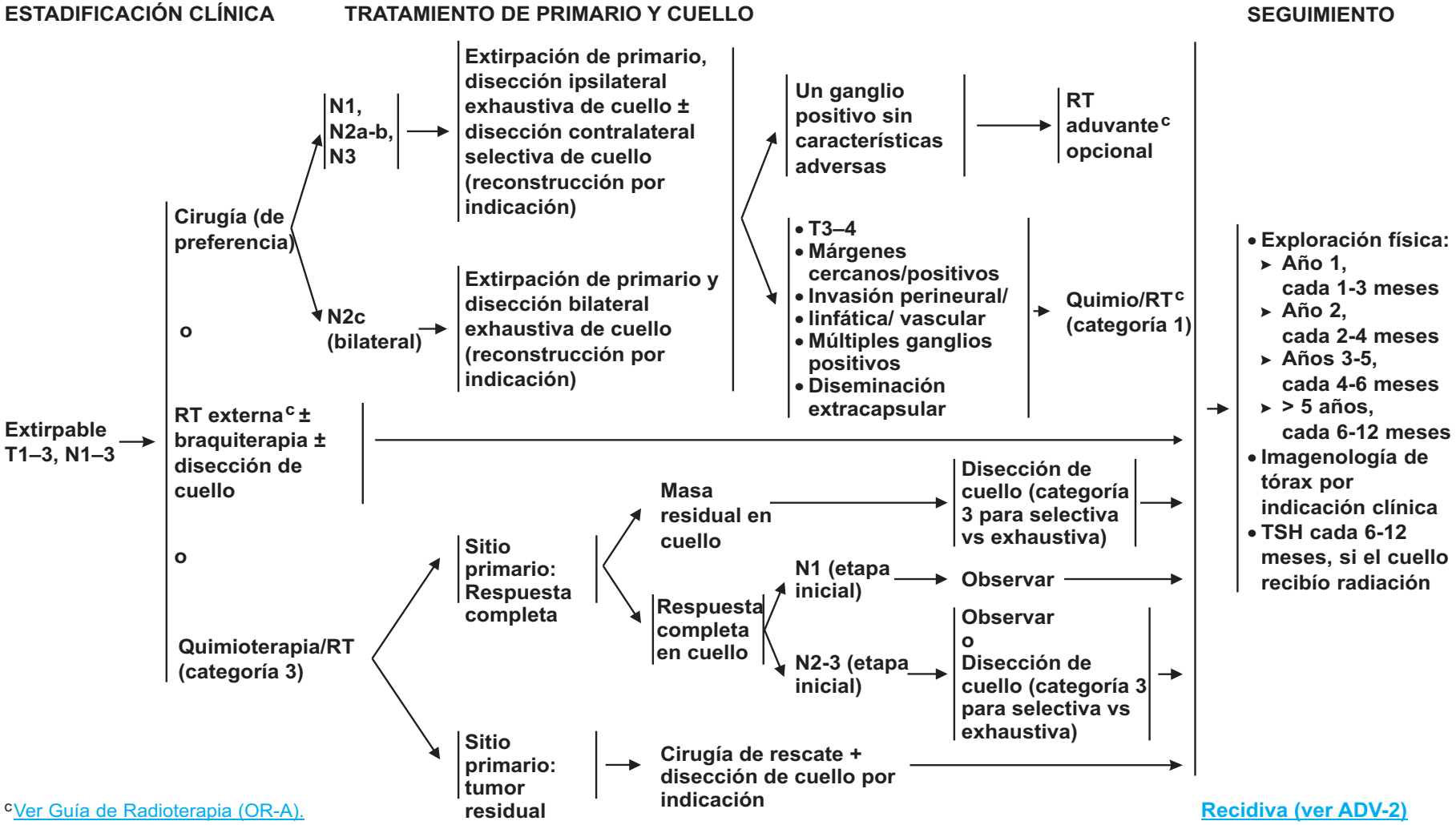
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Cavidad Oral

Índice de Guías
Cont. Cáncer de Cabeza y Cuello
Estadificación, MS, Referencias

Mucosa oral, piso de la boca, lengua anterior, reborde alveolar, trígono retromolar, paladar duro



[c] Ver Guía de Radioterapia (OR-A).

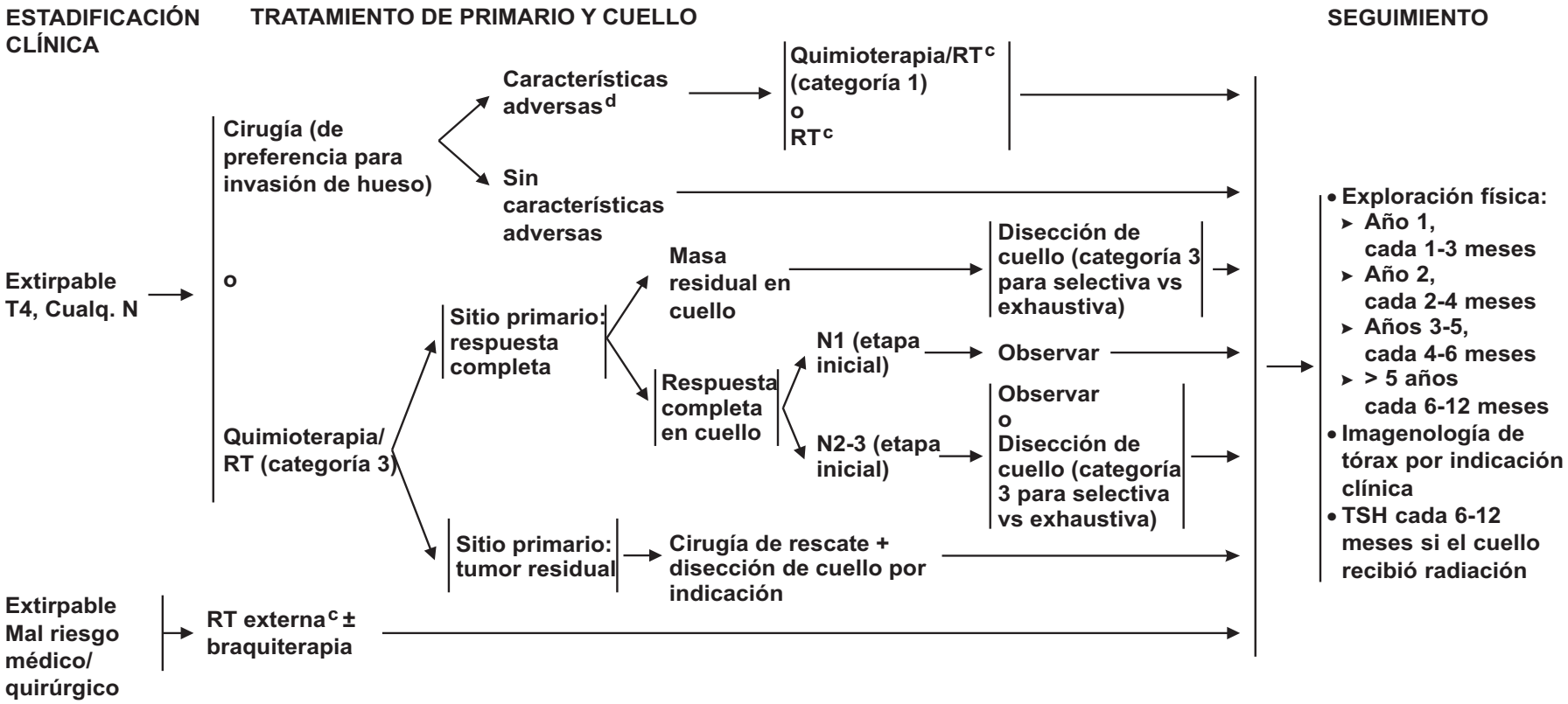
Recidiva (ver ADV-2)

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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Cavidad Oral

Mucosa oral, piso de la boca, lengua anterior, reborde alveolar, trígono retromolar, paladar duro



[c] Ver Guía de Radioterapia (OR-A).

[d] Las características adversas incluyen márgenes positivos e invasión perineural.

Recidiva (ver ADV-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Mucosa oral, piso de la boca, lengua anterior, reborde alveolar, trígono retromolar, paladar duro

GUÍAS DE RADIOTERAPIA

RT Definitiva
Primario y adenopatía macroscópica:
≥ 70 Gy (2.0 Gy/día)
RT externa RT ≥ 50 Gy ± braquiterapia
- **Cuello**
  Niveles ganglionares de bajo riesgo:
  ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

RT Adyuvante
- **Primario: ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)**
- **Cuello**
- **Niveles ganglionares de alto riesgo:**
  ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)
- **Niveles ganglionares de bajo riesgo:**
  ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

Regresar a Estadificación Clínica (OR-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Orofaringe

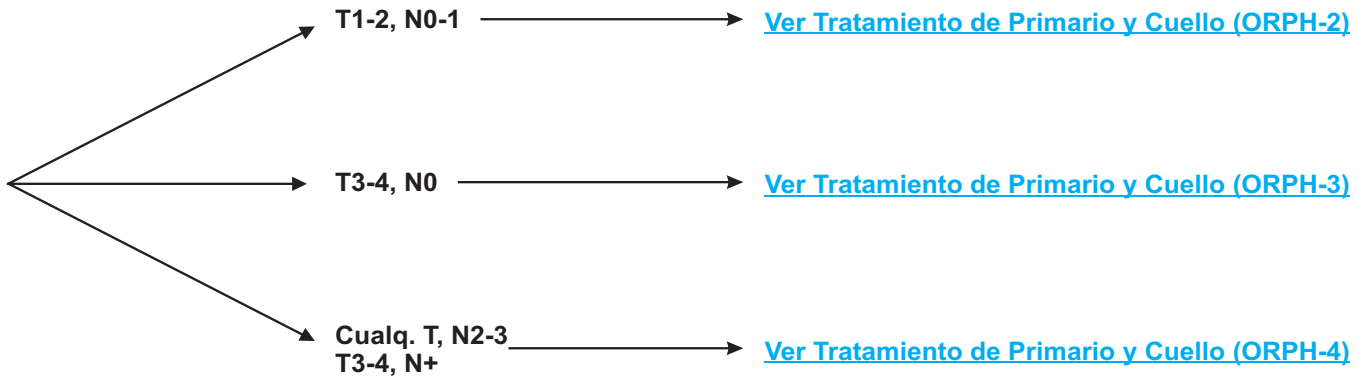
Base de la lengua/amígdala/pared posterior de la faringe/paladar blando

ESTUDIOS

- HC y EF
- Biopsia
- Radiografía de tórax o TAC[a]
- TAC contrastada o RMN se recomienda para primario y cuello
- Panorex por indicación
- Evaluación odontológica
- Exploración bajo anestesia con laringoscopía
- Estudios preanestésicos

Consulta multidisciplinaria por indicación

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA



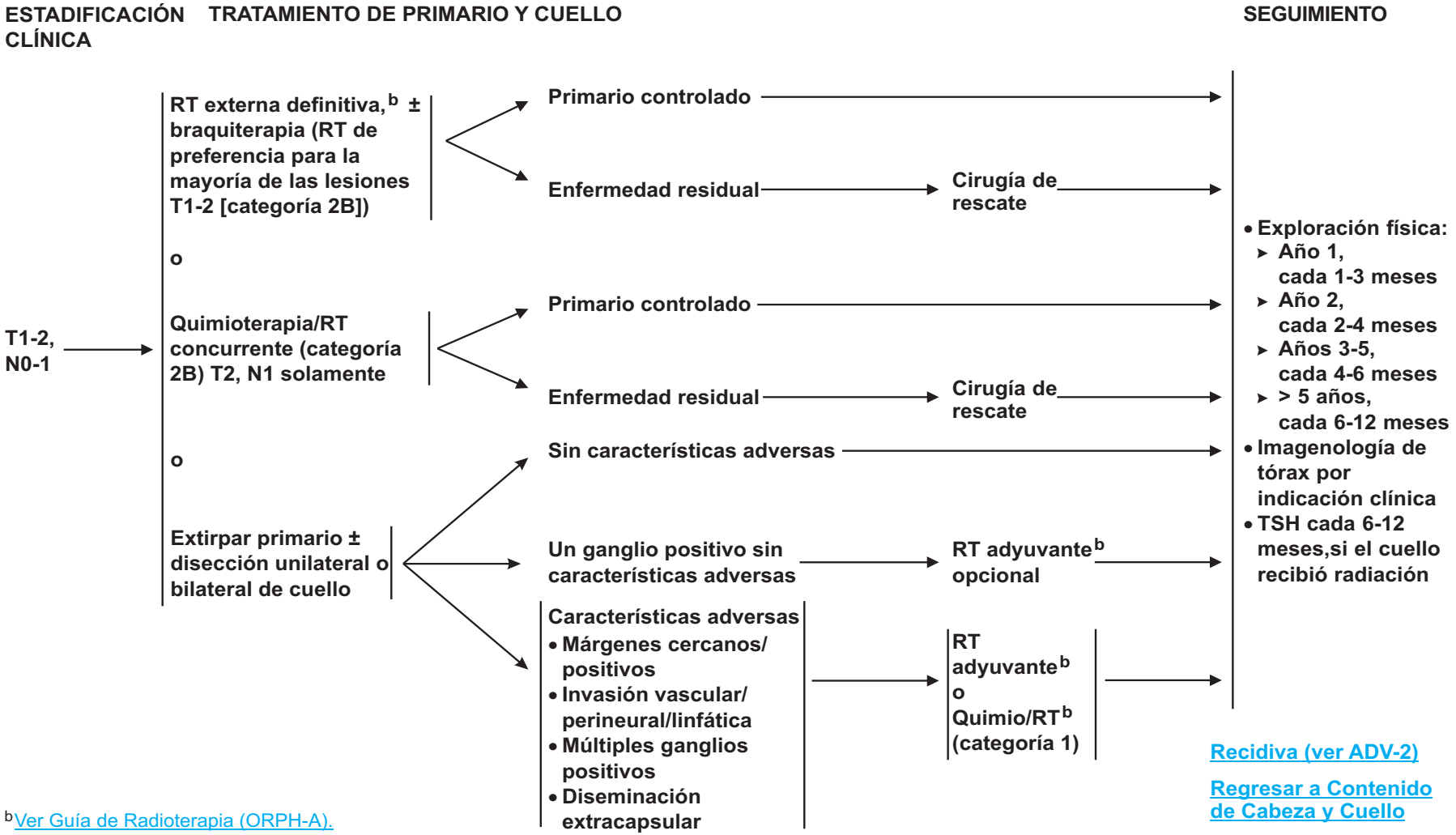
[a]Se debe considerar TAC de tórax en pacientes con alto riesgo de metástasis de tórax.

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, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Orofaringe

Base de la lengua/amígdala/pared posterior de la faringe/paladar



[b] Ver Guía de Radioterapia (ORPH-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

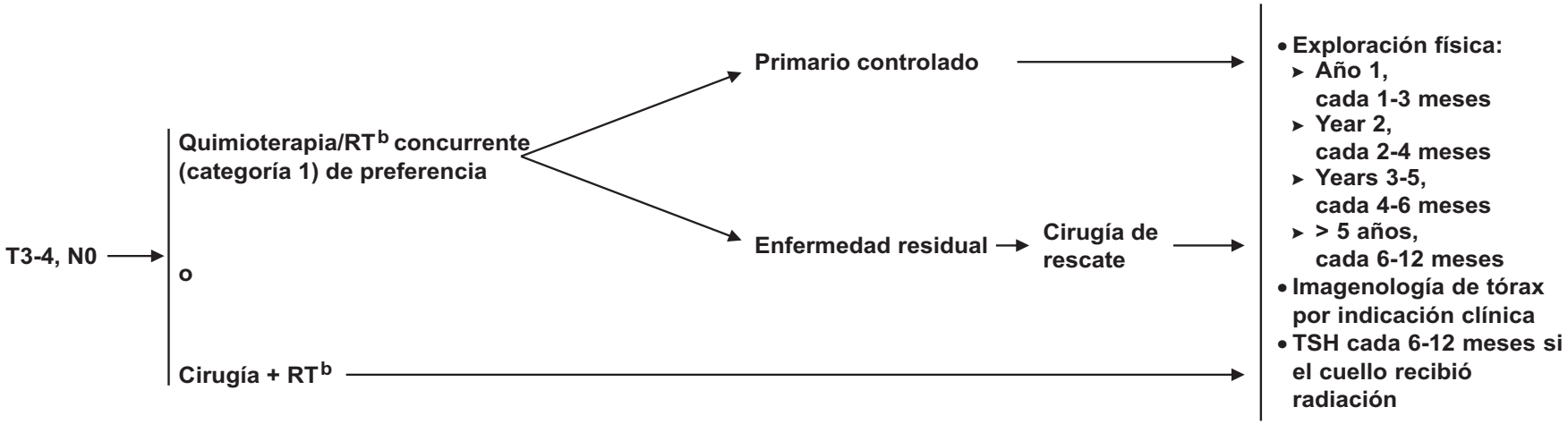
Recidiva (ver ADV-2)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Orofaringe

Base de la lengua/amígdala/pared posterior de la faringe/paladar



Recidiva (ver ADV-2)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

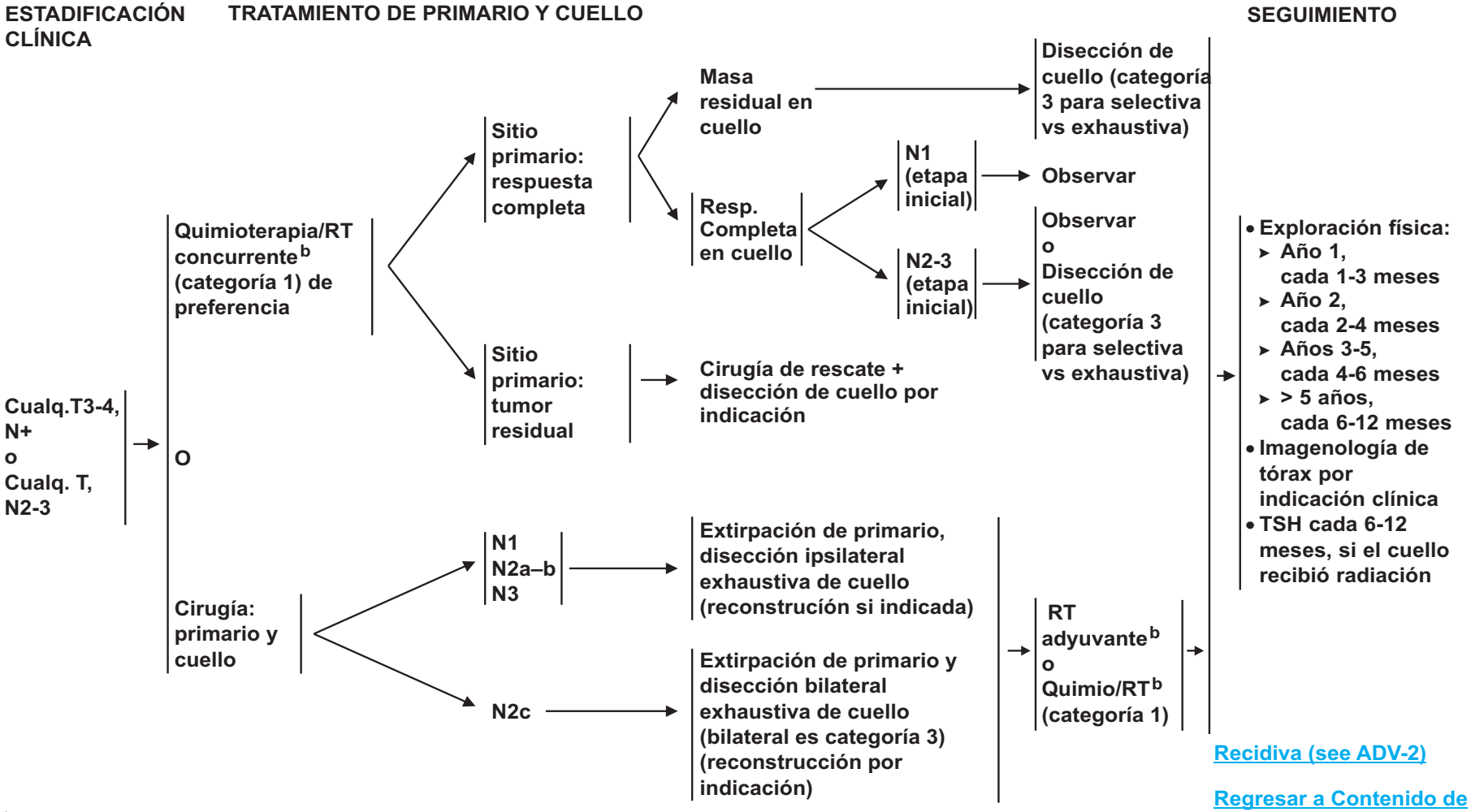
[b] Ver Guía de Radioterapia (ORPH-A).

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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Orofaringe

Base de la lengua/amígdala/pared posterior de la faringe/paladar blando



[b] Ver Guía de Radioterapia (ORPH-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

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Base de la lengua/amígdala/pared posterior de la faringe/paladar blando

GUÍAS DE RADIOTERAPIA

Quimiorradiación
- **Fraccionamiento convencional:**
  ≥ 70 Gy (2.0 Gy/día)

RT definitiva (Sola)
T1-2, N0
- **Fraccionamiento convencional:**
  ≥ 70 Gy (2.0 Gy/día) ± braquiterapia

T2, T3-4, N1-3 seleccionados
- **Fraccionamiento alterado (de preferencia):**
  - **RT acelerada con refuerzo concomitante: 72 Gy/6 semanas (1.8 Gy/fracción, campo grande;1.5 Gy de refuerzo como segunda fracción diaria durante los últimos 12 días de tratamiento)**
  - **Hyperfraccionamiento: 81.6 Gy/7 semanas (1.2 Gy/fracción 2 veces al día)**

RT adyuvante
- **Primario: ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)**
- **Cuello**
  - **Niveles ganglionares de alto riesgo: ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)**
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo: ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)**

Regresar a Estadificación Clínica (ORPH-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

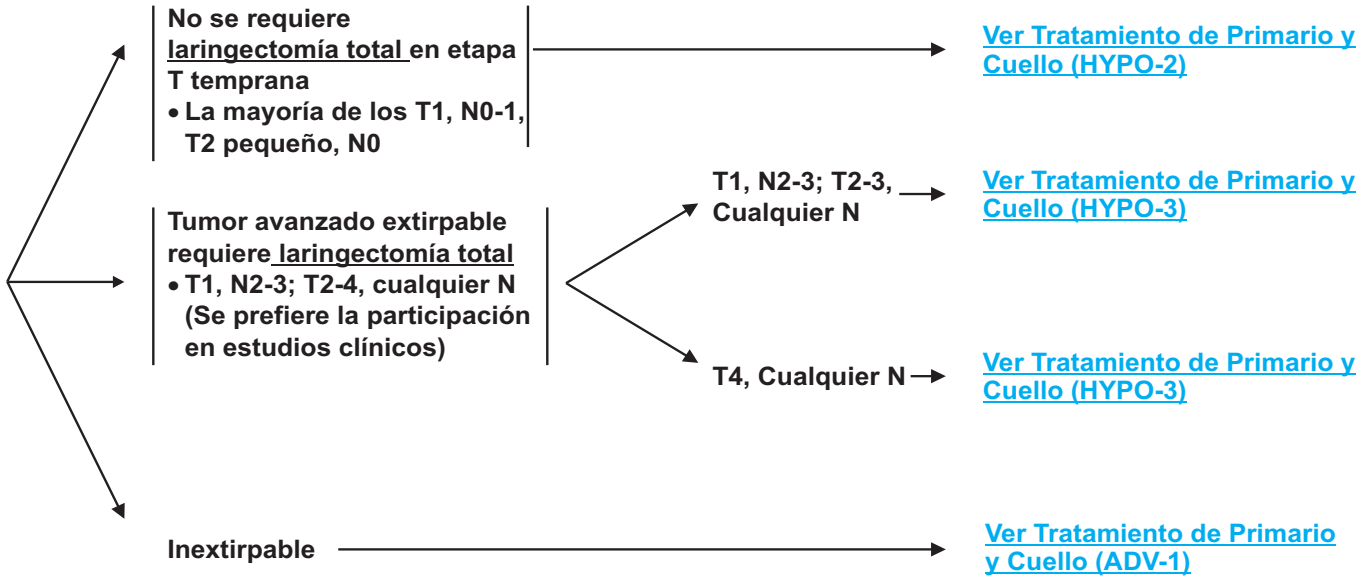
Versión 1.2005, 07/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESTUDIOS

- HC y EF
- Biopsia
- Radiografía o TAC de tórax[a]
- TAC contrastada o RMN de primario y cuello se recomienda
- Examen bajo anestesia con laringoscopía y esofagoscopía
- Estudios preanestésicos
- Evaluación odontológica

Consulta mutidisciplinaria por indicación

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

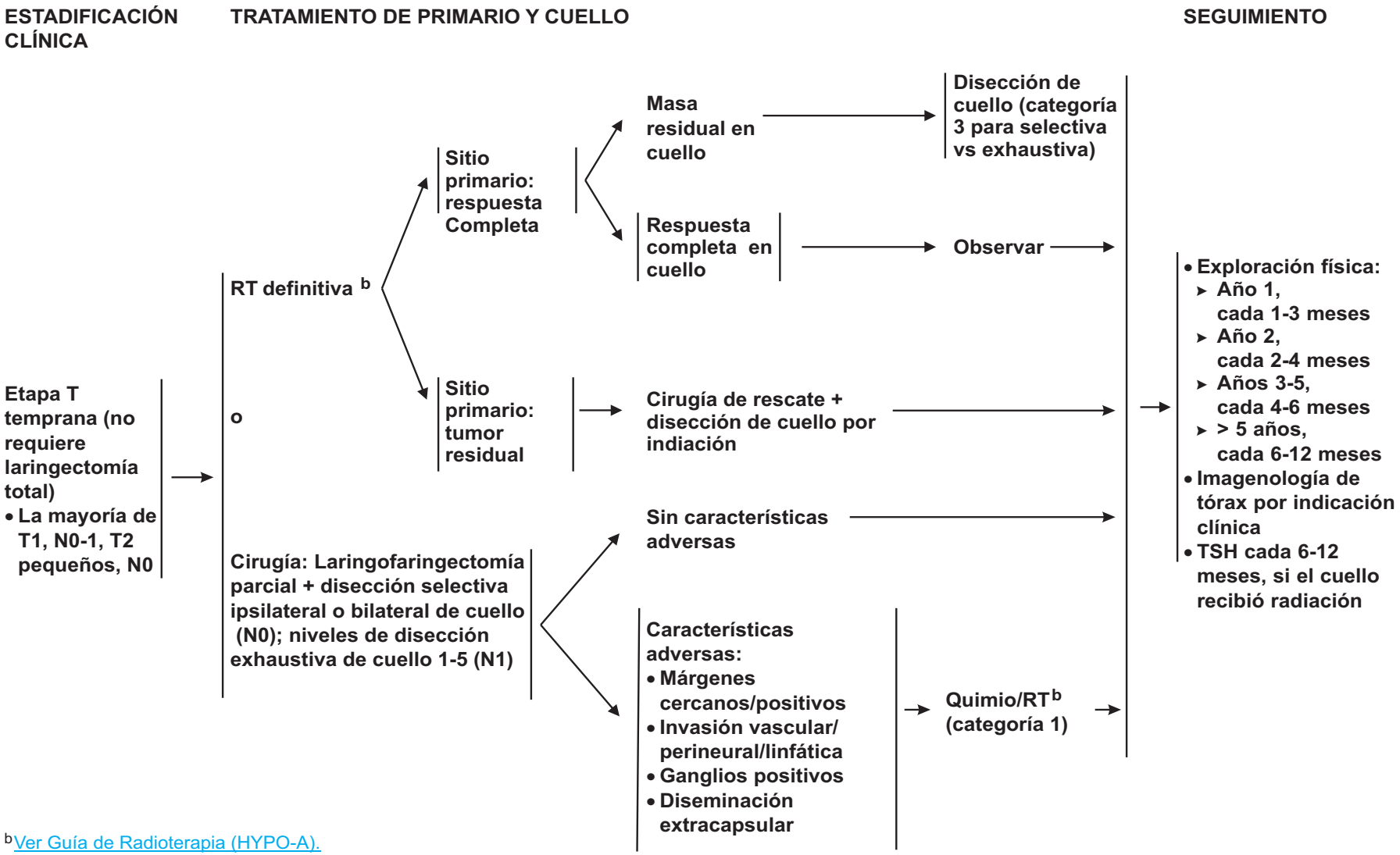


[a]Se debe considerar TAC de tórax en pacientes con alto riesgo de metástasis de tórax.

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, 07/12/05 © 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.**

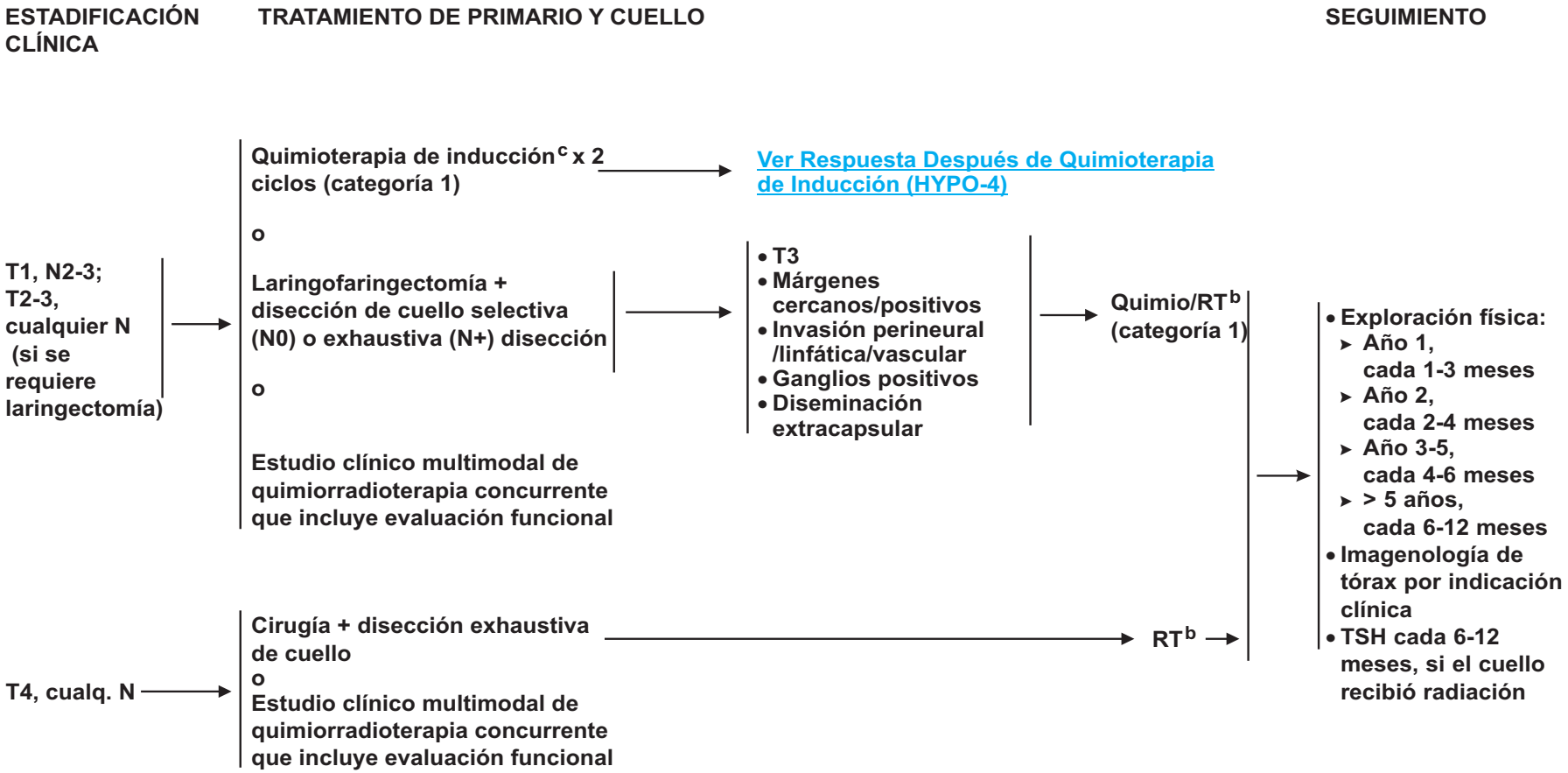
Cáncer de la Hipofaringe



[b] Ver Guía de Radioterapia (HYPO-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**



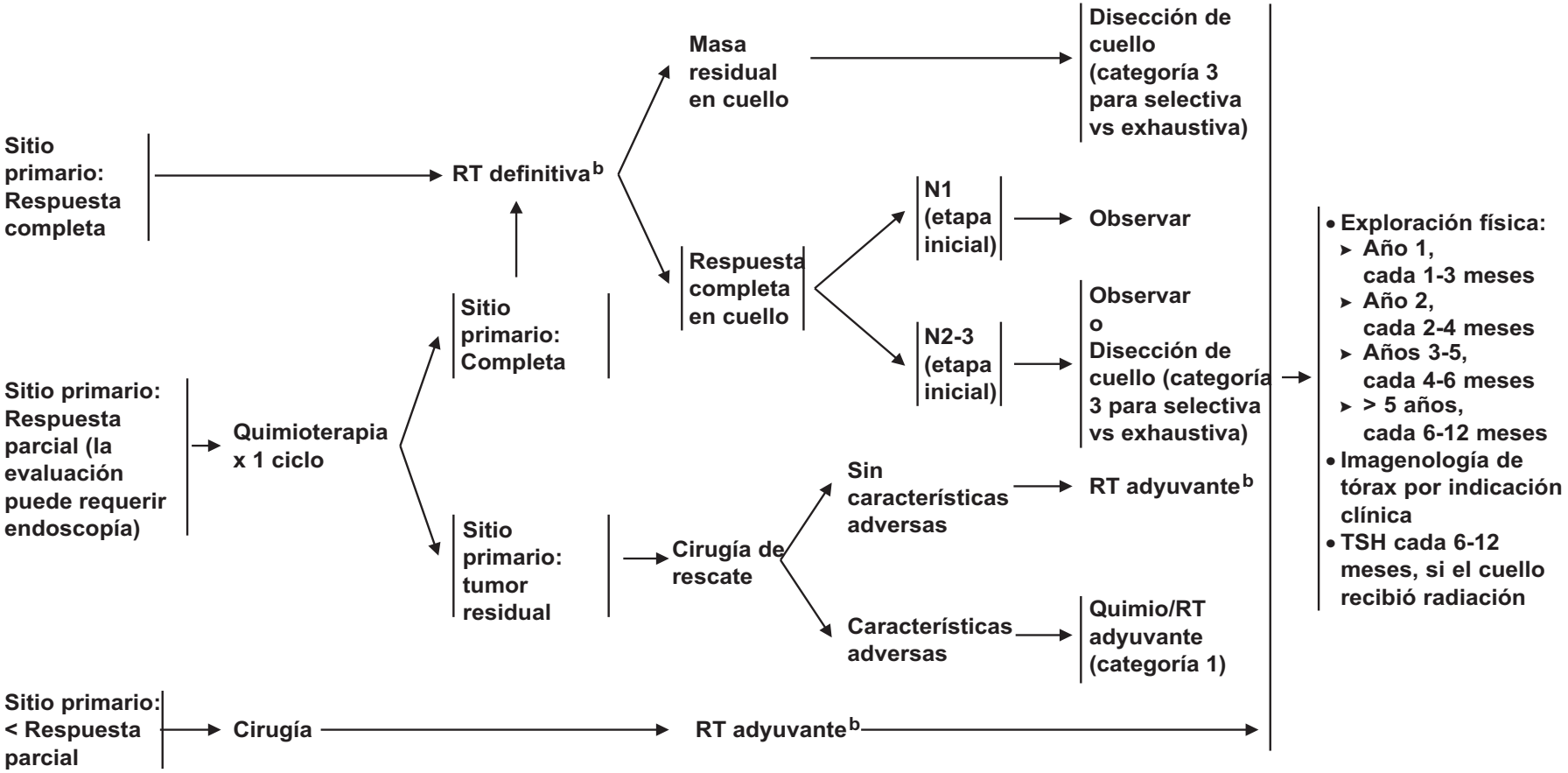
[b] Ver Guía de Radioterapia (HYPO-A).

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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

RESPUESTA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN PARA TUMORES T1, N2-3; T2-3, CUALQUIER N

SEGUIMIENTO



[b] Ver Guía de Radioterapia (HYPO-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

GUÍAS DE RADIOTERAPIA

RT definitiva
- **Primario y adenopatía macroscópica :**
  ≥ 70 Gy (2.0 Gy/día)
- **Cuello**
  Niveles ganglionares de bajo riesgo:
  ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

RT adyuvante
- **Primario: ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)**
- **Cuello**
  - **Niveles ganglionares de alto riesgo:**
    ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo:**
    ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

Regresar a Estadificación Clínica (HYPO-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

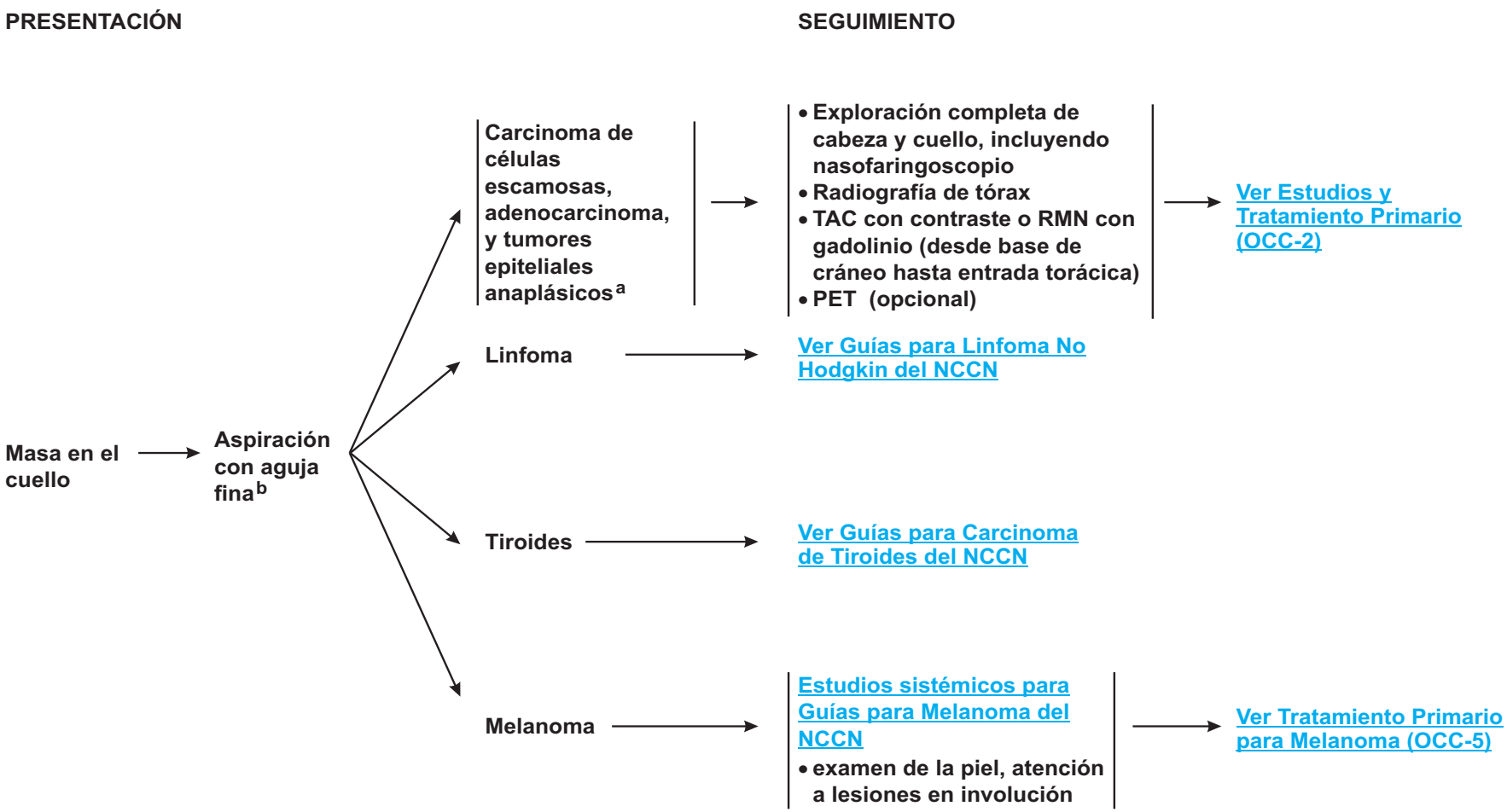
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Cisplatino, 100 mg/m^2 el día 1
+
5-FU, 1,000 mg/m^2/24 horas
Infusión continua durante 120 horas

Regresar a Estadificación Clínica (HYPO-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

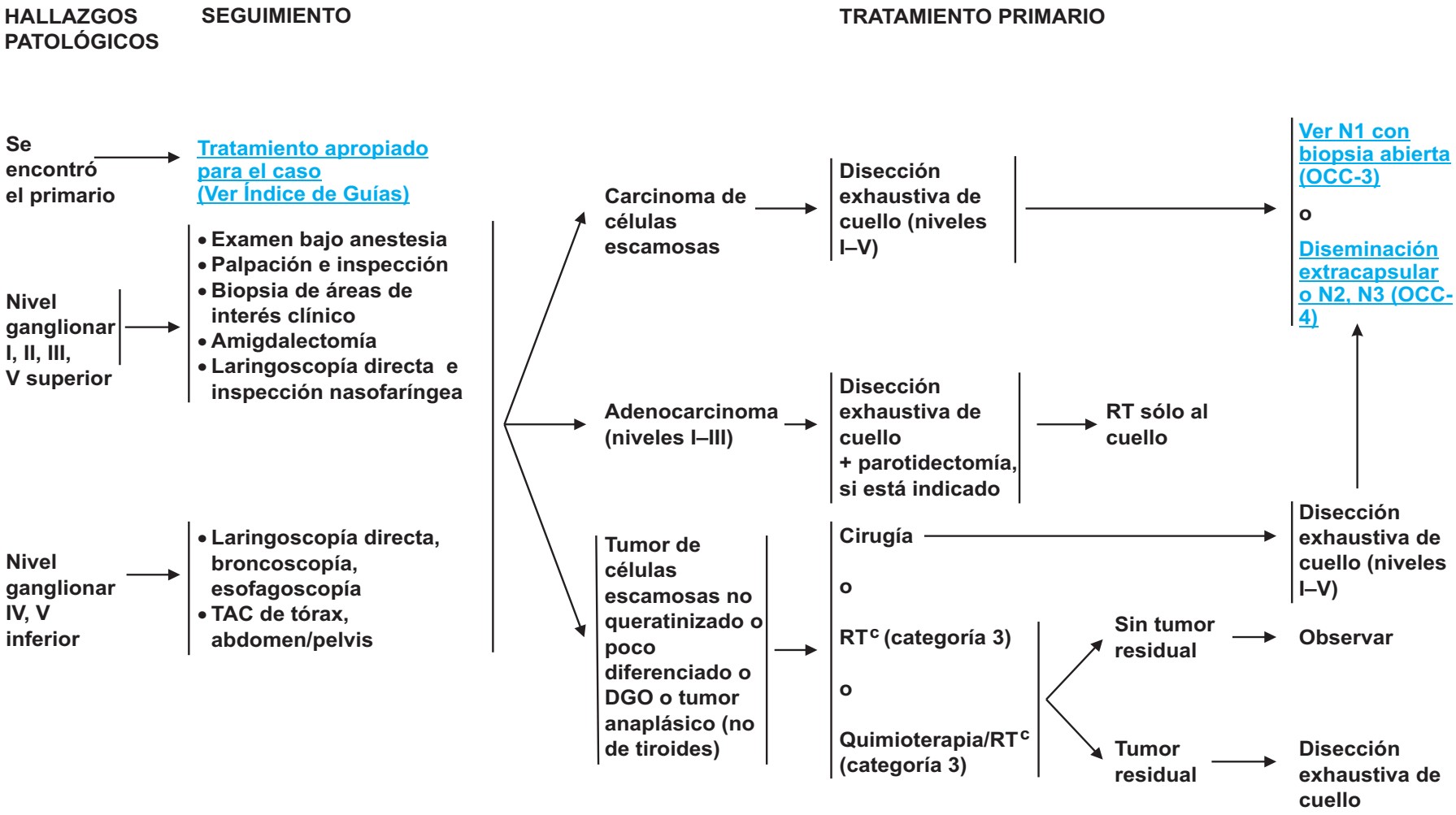
Versión 1.2005, 07/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**



[A]Determinado con tinciones de inmunohistoquímica apropiadas.
[B]Puede ser necesaria biopsia trucut o abierta para ciertas histologías.

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, 07/12/05 © 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.**



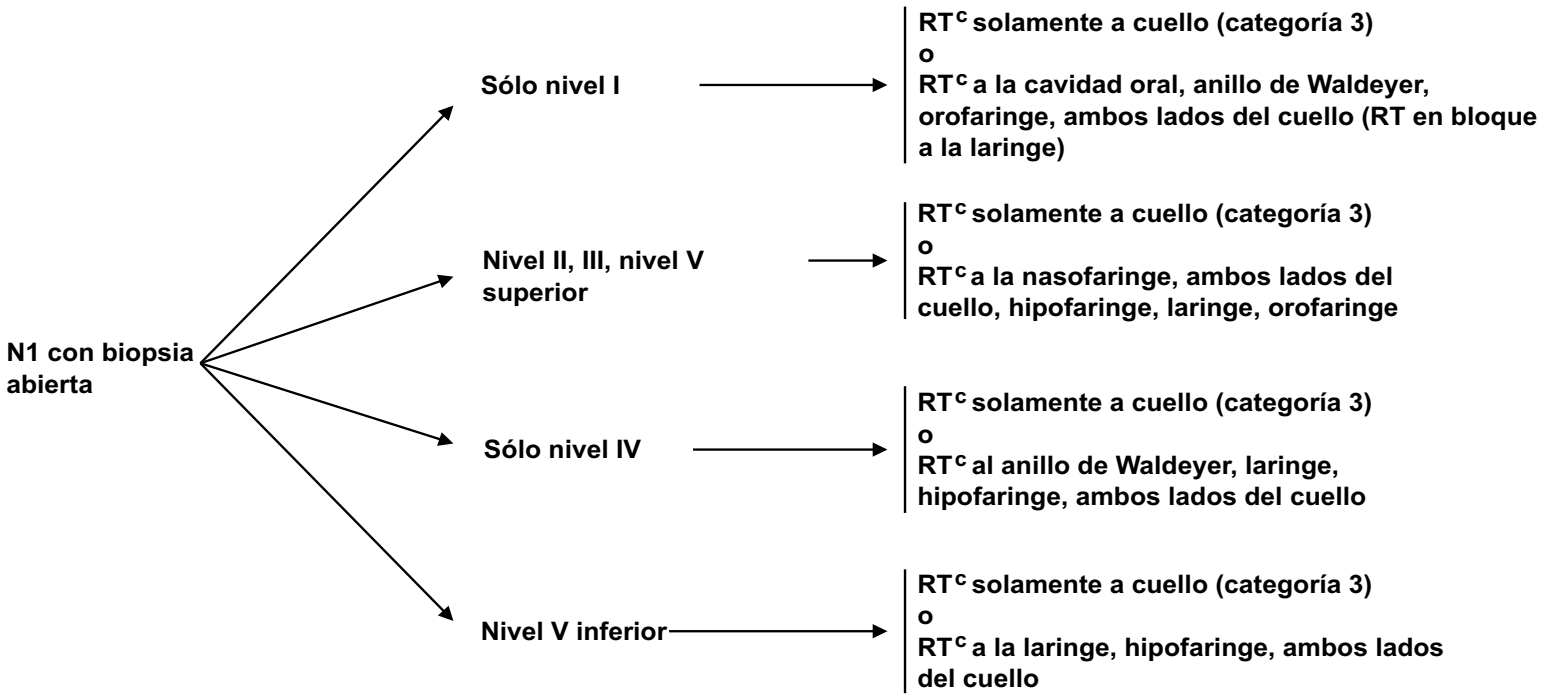
[c] Ver Guía de Radioterapia (OCC-A).

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

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, 07/12/05 © 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.**

TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO PARA CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS; DISEMINACIÓN GANGLIONAR OCULTA O ANAPLÁSICO



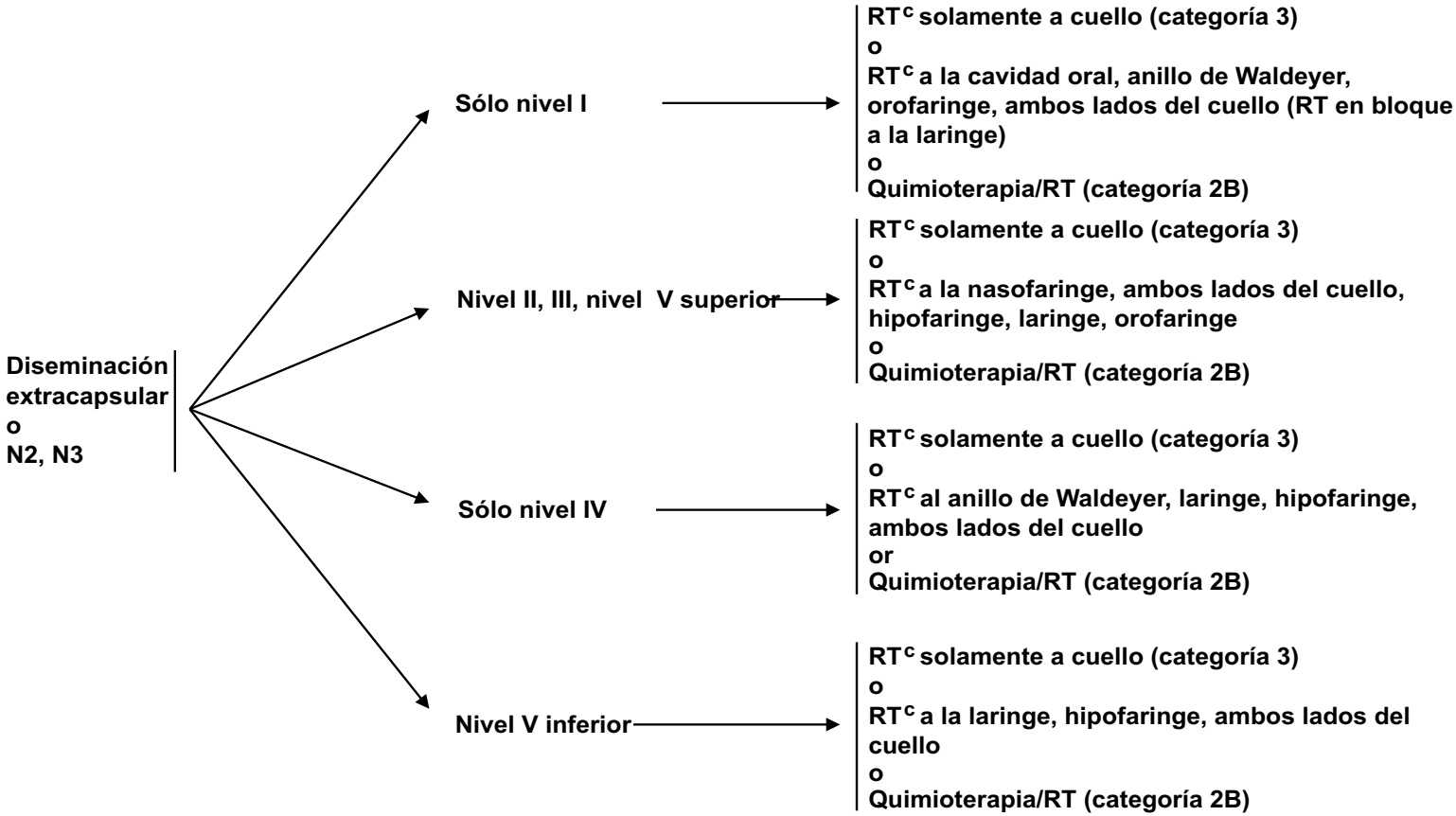
[c] Ver Guía de Radioterapia (OCC-A).

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

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, 07/12/05 © 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.**

TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO PARA CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS; DISEMINACIÓN GANGLIONAR OCULTA O ANAPLÁSICO



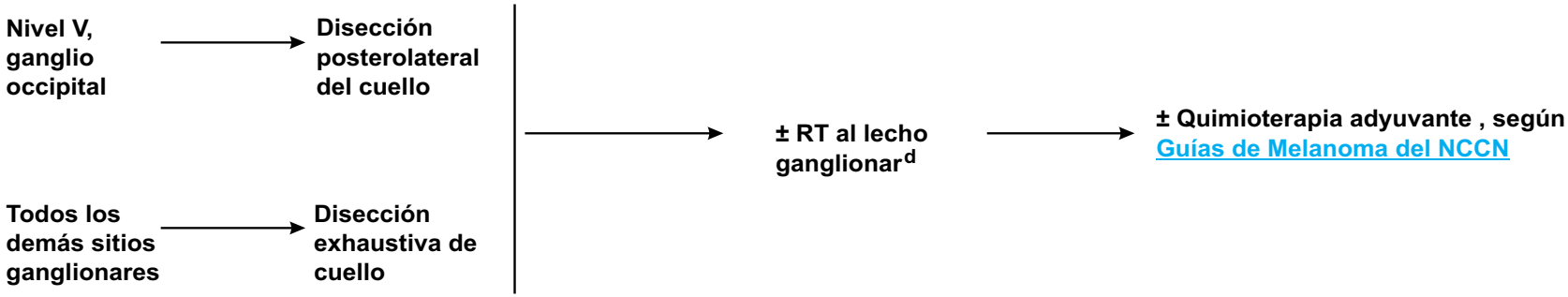
[c] Ver Guía de Radioterapia (OCC-A).

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

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, 07/12/05 © 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.**

TRATAMIENTO PRIMARIO PARA MELANOMA DE PRIMARIO OCULTO



[d]Radioterapia adyuvante: 30 Gy/5 fx en 2.5 semanas (6.0 Gy/fx). Es necesario prestar cuidadosa atención a la dosimetría.
(Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 30:795-798, 1994).

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 Cabeza y Cuello

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

GUIAS DE RADIOTERAPIA

- **Sitios en la mucosa:**
  50-54 Gy (2.0 Gy/día)
- **Cuello**
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo:**
    ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)
  - **Nivel(es) ganglionar(es) de alto riesgo:**
    60-66 Gy* (2.0 Gy/día)

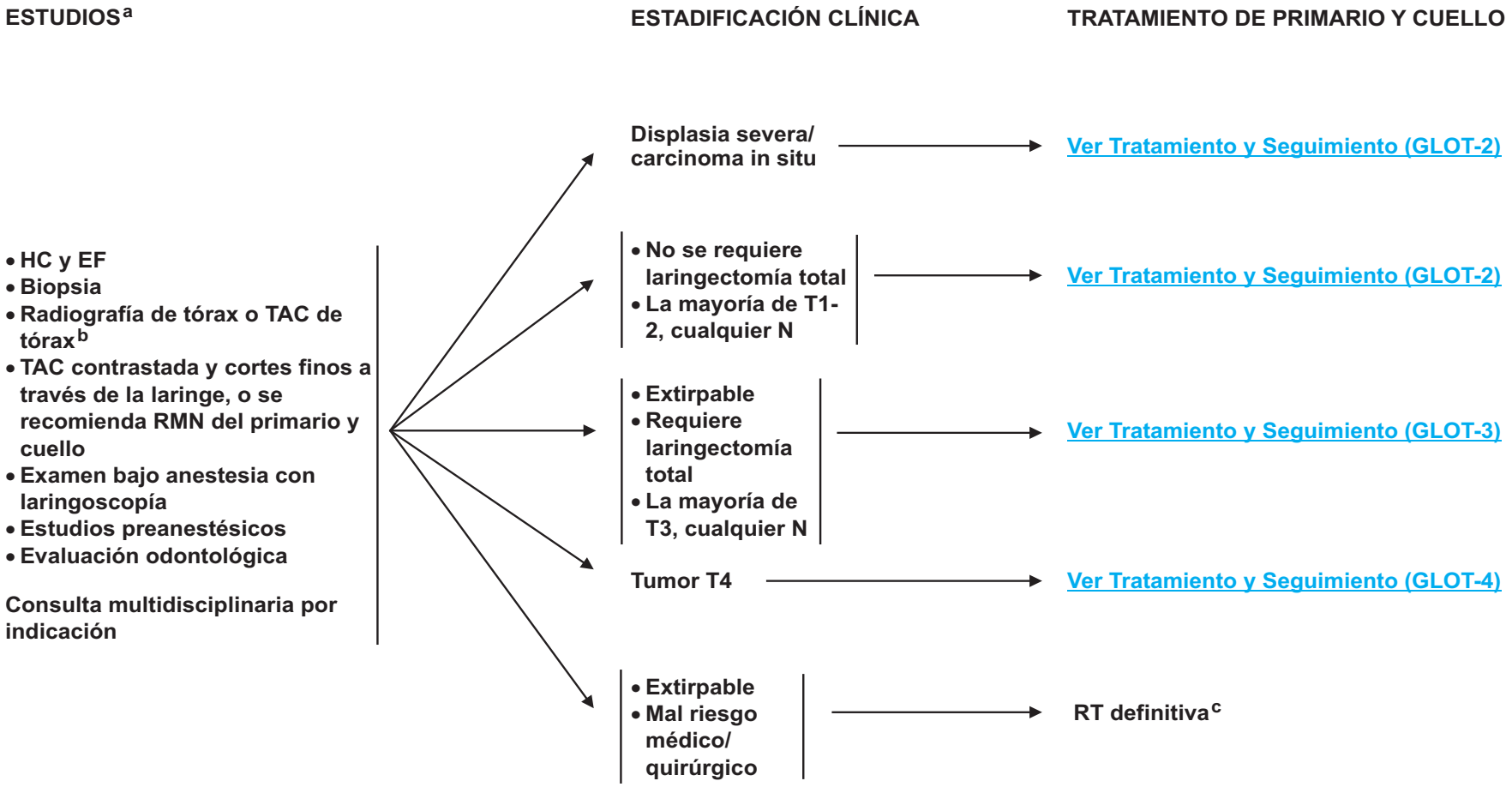
***Más de 70 Gy en caso de escisión sola para cuello N1.**

Regresar a Tratamiento Primario (OCC-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Laringe Glótica

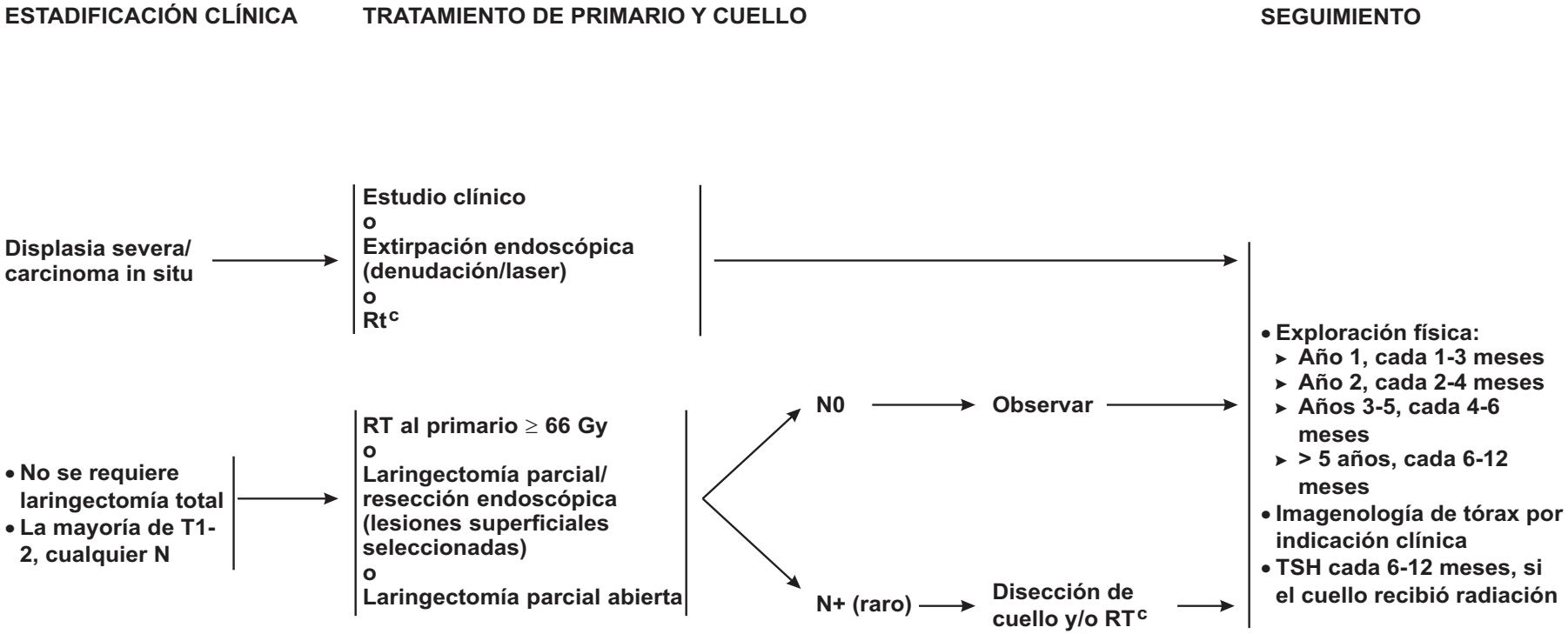


[a] Los estudios completos no están indicados para Tis, T1.
[b] Se debe considerar TAC de tórax en pacientes con alto riesgo de metástasis torácicas.
[c] Ver Guía de Radioterapia (GLOT-A).

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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Laringe Glótica



[c] Ver Guía de Radioterapia (GLOT-A).

Recidiva (ver ADV-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

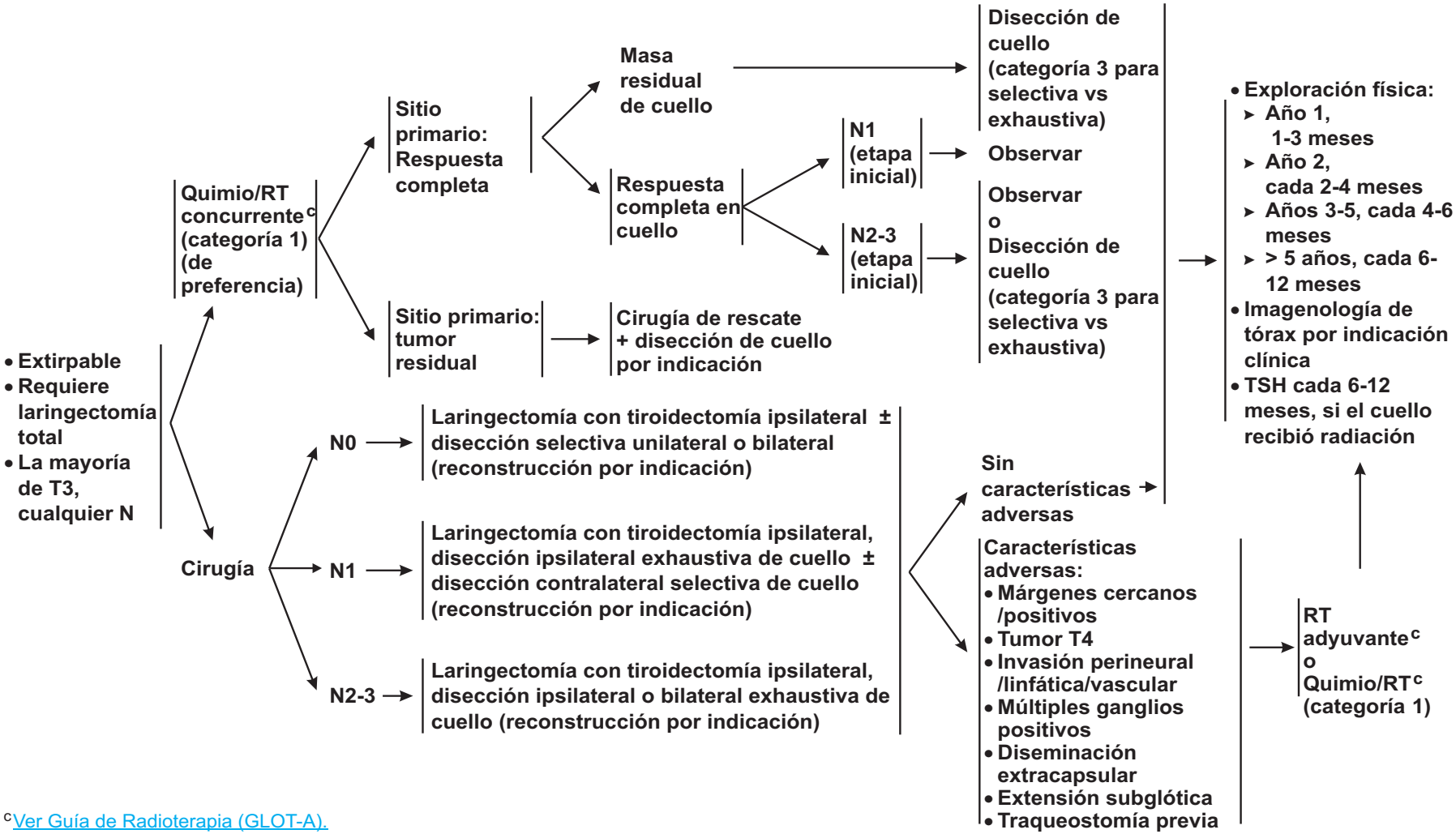
Versión 1.2005, 07/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de la Laringe Glótica

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO DE PRIMARIO Y CUELLO

TERAPIA DE SEGUIMIENTO



[c] Ver Guía de Radioterapia (GLOT-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

Recidiva (ver ADV-2)

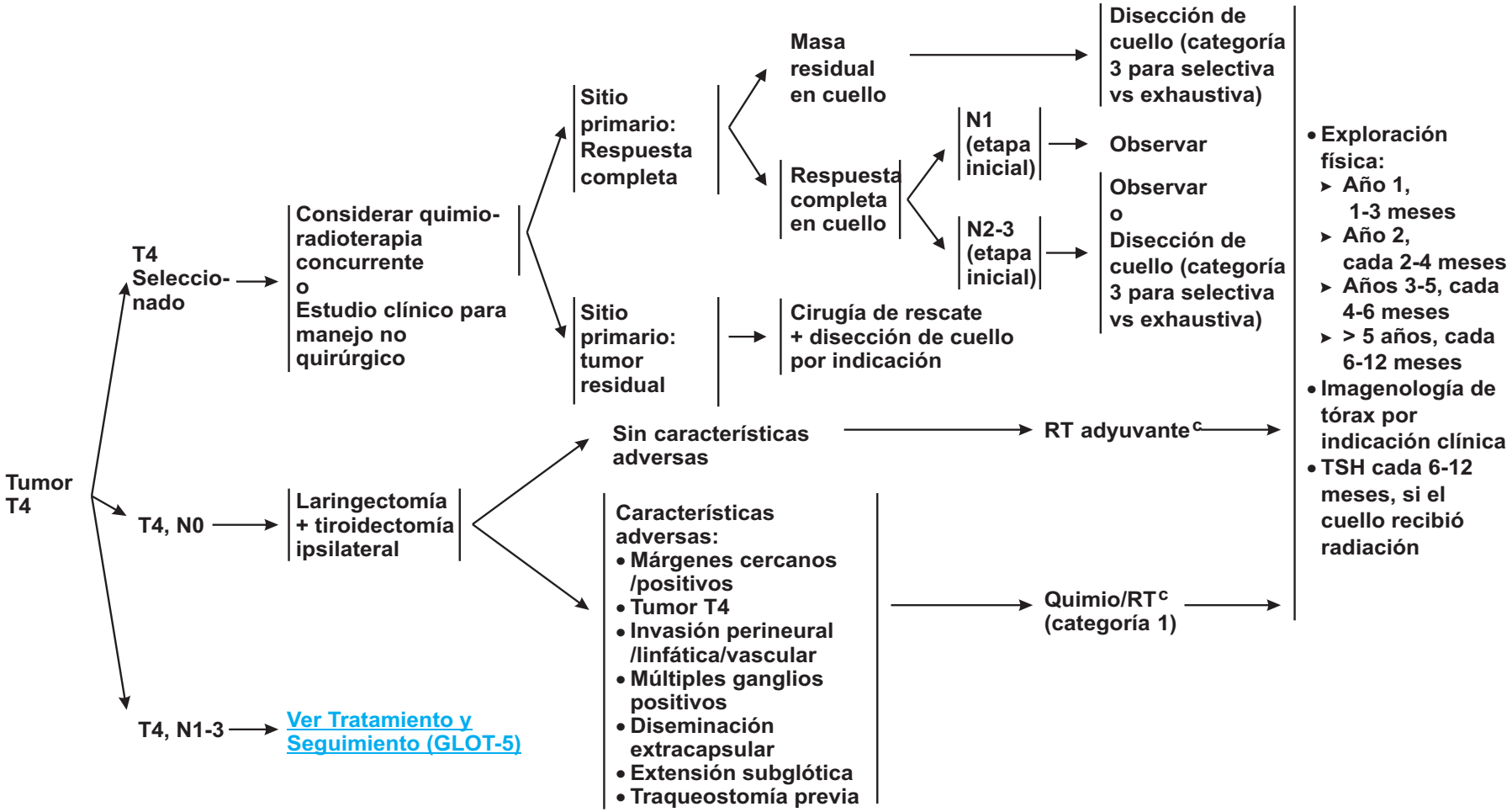
Versión 1.2005, 07/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

GLOT-3

Cáncer de la Laringe Glótica

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO DE PRIMARIO Y CUELLO



[c] Ver Guía de Radioterapias (GLOT-A).

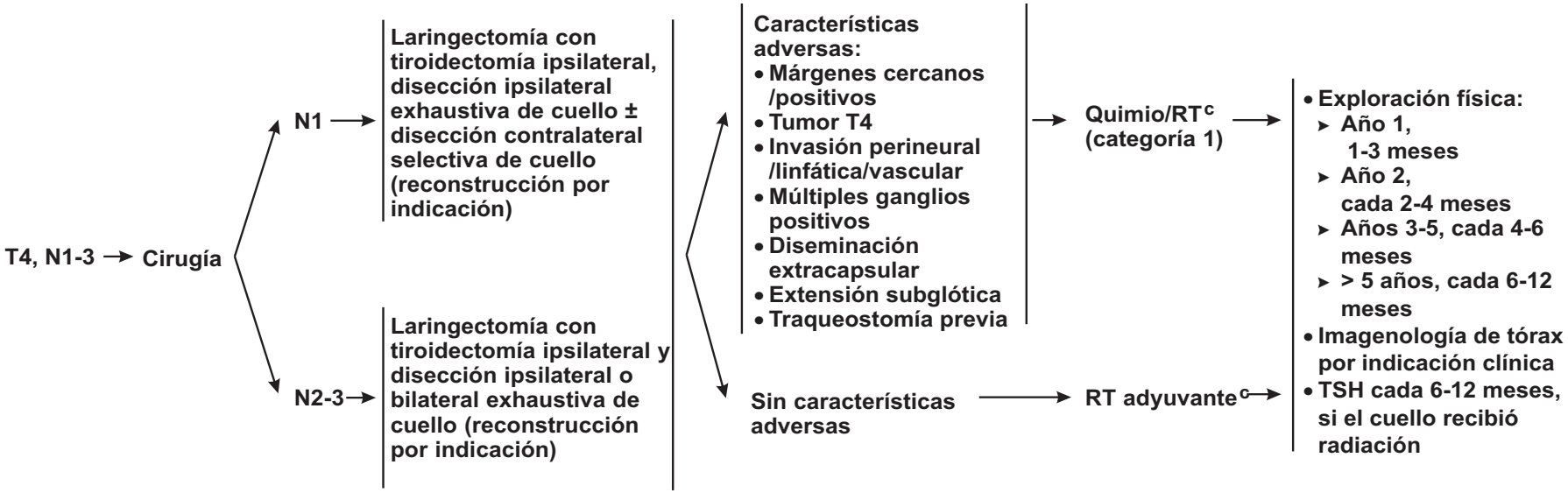
Recidiva (ver ADV-2)

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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO DE PRIMARIO Y CUELLO



[c] Ver Guía de Radioterapia (GLOT-A).

Recidiva (ver ADV-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

GUÍAS DE RADIOTERAPIA

RT definitiva
Primario y adenopatía macroscópica:
≥ 70 Gy (2.0 Gy/día)
En cáncer temprano de laringe glótica la dosis de preferencia es ≥ 2.0 Gy/día con modificación de dosis total correspondiente
- **Cuello**
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo: ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)**

RT adyuvante
- **Primario: ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)**
- **Cuello**
  - **Niveles ganglionares de alto riesgo: ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)**
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo: ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)**

Regresar a Estadificación Clínica (GLOT-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cancer de la Laringe Supraglótica

ESTUDIOS

- HC y EF
- Biopsia
- Radiografía o TAC de tórax[a]
- Se recomienda TAC contrastada y cortes finos a través de la laringe o RMN de primario y cuello
- Examen bajo anestesia con laringoscopio
- Estudios preanestésicos
- Evaluación odontológica

Consulta multidisciplinaria por indicación

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

- Extirpable
- No requiere laringectomía total
- La mayoría de T1–2, N0

→ Ver Tratamiento de Primario y Cuello (SUPRA-2)

- Extirpable
- Requiere laringectomía
- T3, N0
- T4, N0
- Sin destrucción de cartílago
- Compromiso de base de la lengua de bajo volumen

→ Ver Tratamiento de Primario y Cuello (SUPRA-3)

- Extirpable
- T4, N0
- Destrucción de cartílago
- Compromiso de piel
- Invasión masiva de base de la lengua

→ Ver Tratamiento de Primario y Cuello(SUPRA-4)

Ganglios positivos → Ver Estudios y Estadificación Clínica (SUPRA-5)

Inextirpable → Ver Tratamiento de Cáncer de Cabeza y Cuello (ADV-1)

- Extirpable
- Mal riesgo médico/ quirúrgico

→ RT definitiva[b]

[a] Se debe considerar TAC de tórax en pacientes con alto riesgo de metástasis torácicas.

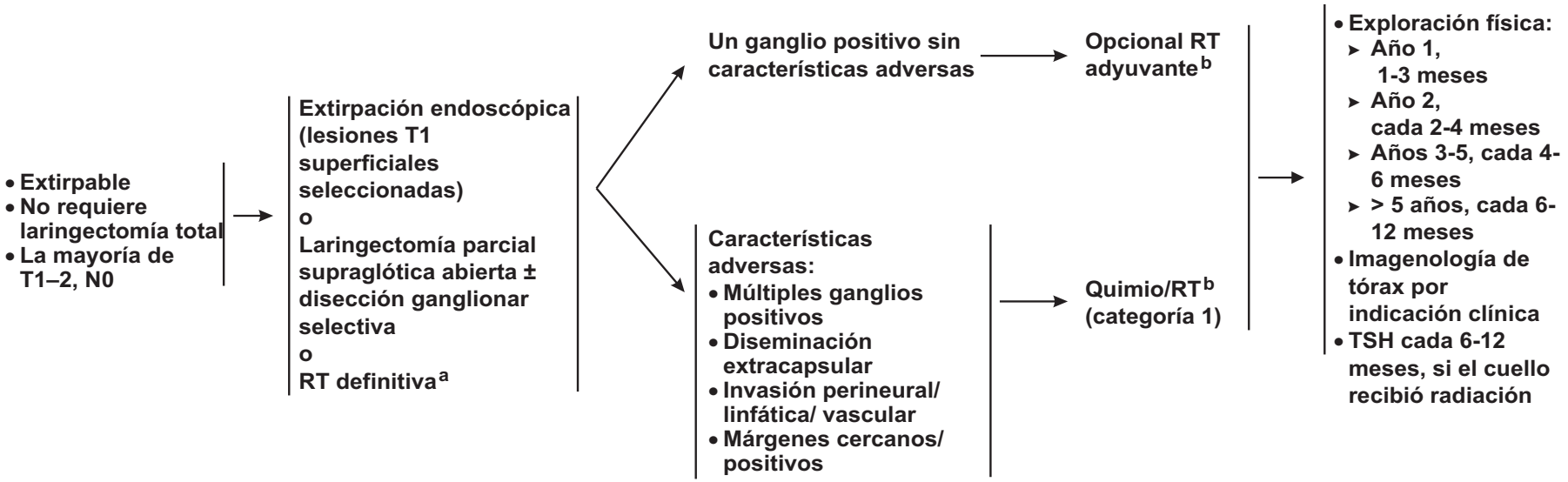
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO DE PRIMARIO Y CUELLO

SEGUIMIENTO



Recidiva (ver ADV-2)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

[b] Ver Guía de Radioterapia (SUPRA-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cancer de la Laringe Supraglótica

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

- Extirpable
- Requiere laringectomía
- T3, N0
- T4, N0
- Sin destrucción de cartílago
- Compromiso de base de la lengua de bajo volumen

TRATAMIENTO DE PRIMARIO Y CUELLO

Laringectomía, tiroidectomia ipsilateral con disección selectiva de cuello ipsilateral o bilateral

- N0 o un ganglio positivo sin características adversas → RT adyuvante[b] opcional
- Características adversas
  - Márgenes cercanos/ positivos
  - Invasión perineural/ linfática/vascular
  - Múltiples ganglios positivos
  - Invasión extracapsular
  → Quimio/RT[b] (categoría 1)

o

Quimio y radioterapia concurrente (categoría 1) (de preferencia)

- Sitio primario: Respuesta completa
  - Masa residual en cuello → Disección de cuello (categoría 3 para selectiva vs exhaustiva)
  - Respuesta completa en cuello
    - N1 → Observar
    - N2-3 → Observar o disección de cuello (categoría 3 para selectiva vs exhaustiva)
- Sitio primario: tumor residual → Cirugía de rescate + disección de cuello por indicación

SEGUIMIENTO

- Exploración física:
  - Año 1, 1-3 meses
  - Año 2, cada 2-4 meses
  - Años 3-5, cada 4-6 meses
  - > 5 años, cada 6-12 meses
- Imagenología de tórax por indicación clínica
- TSH cada 6-12 meses, si el cuello recibió radiación

Recidiva (ver ADV-2)

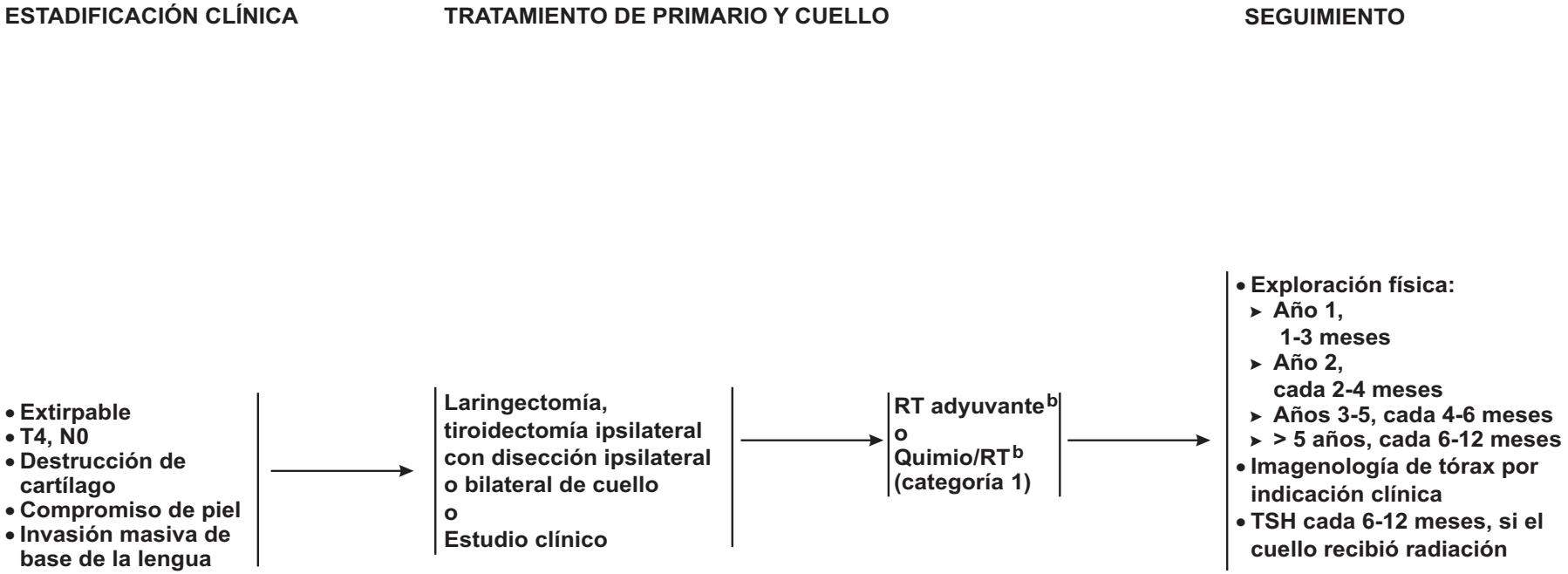
Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

[b] Ver Guía de Radioterapia (SUPRA-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cancer de la Laringe Supraglótica



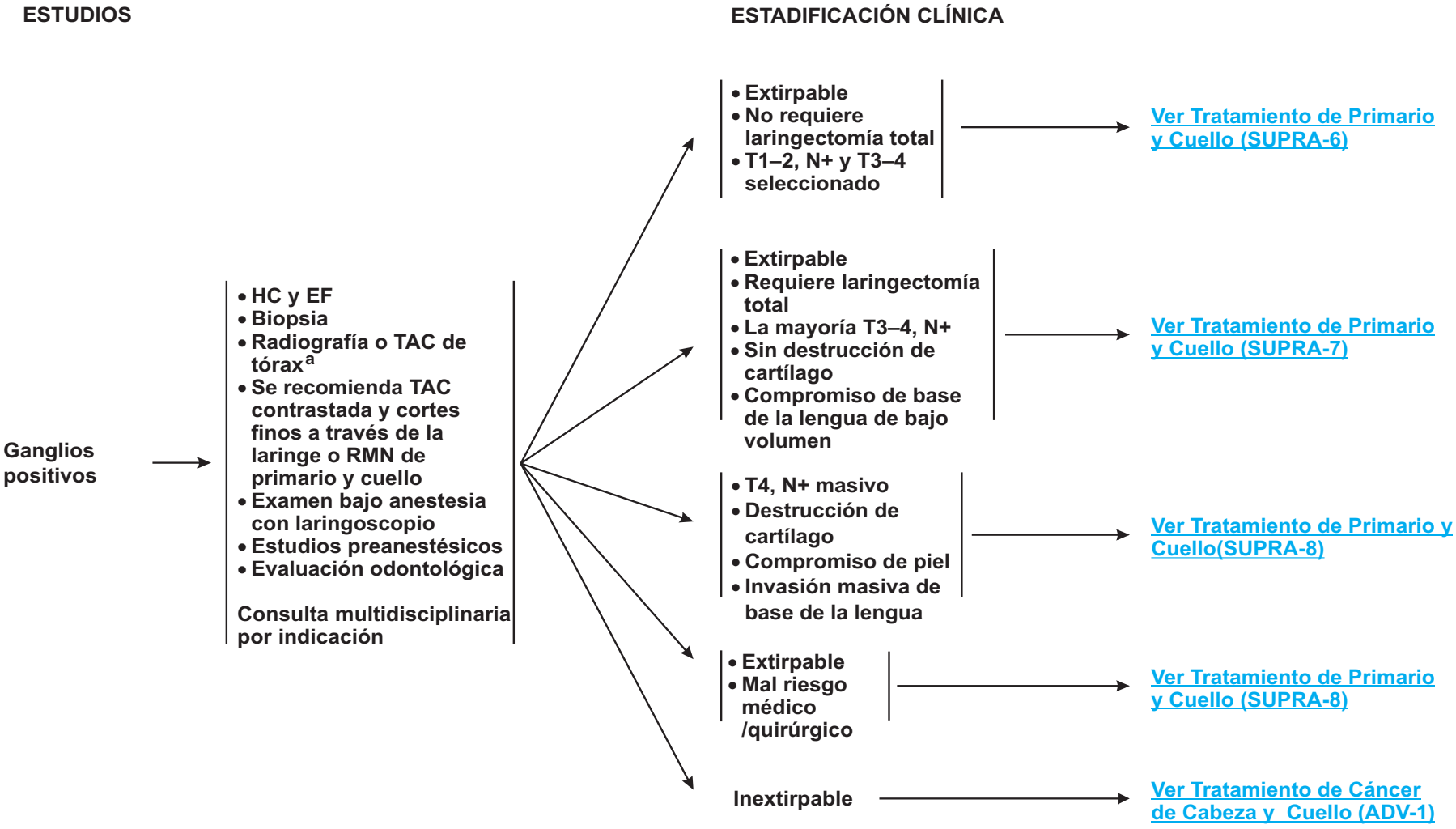
Recidiva (ver ADV-2)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

[b] Ver Guía de Radioterapia (SUPRA-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**



[a]Se debe considerar TAC de tórax en pacientes con alto riesgo de metástasis torácicas.

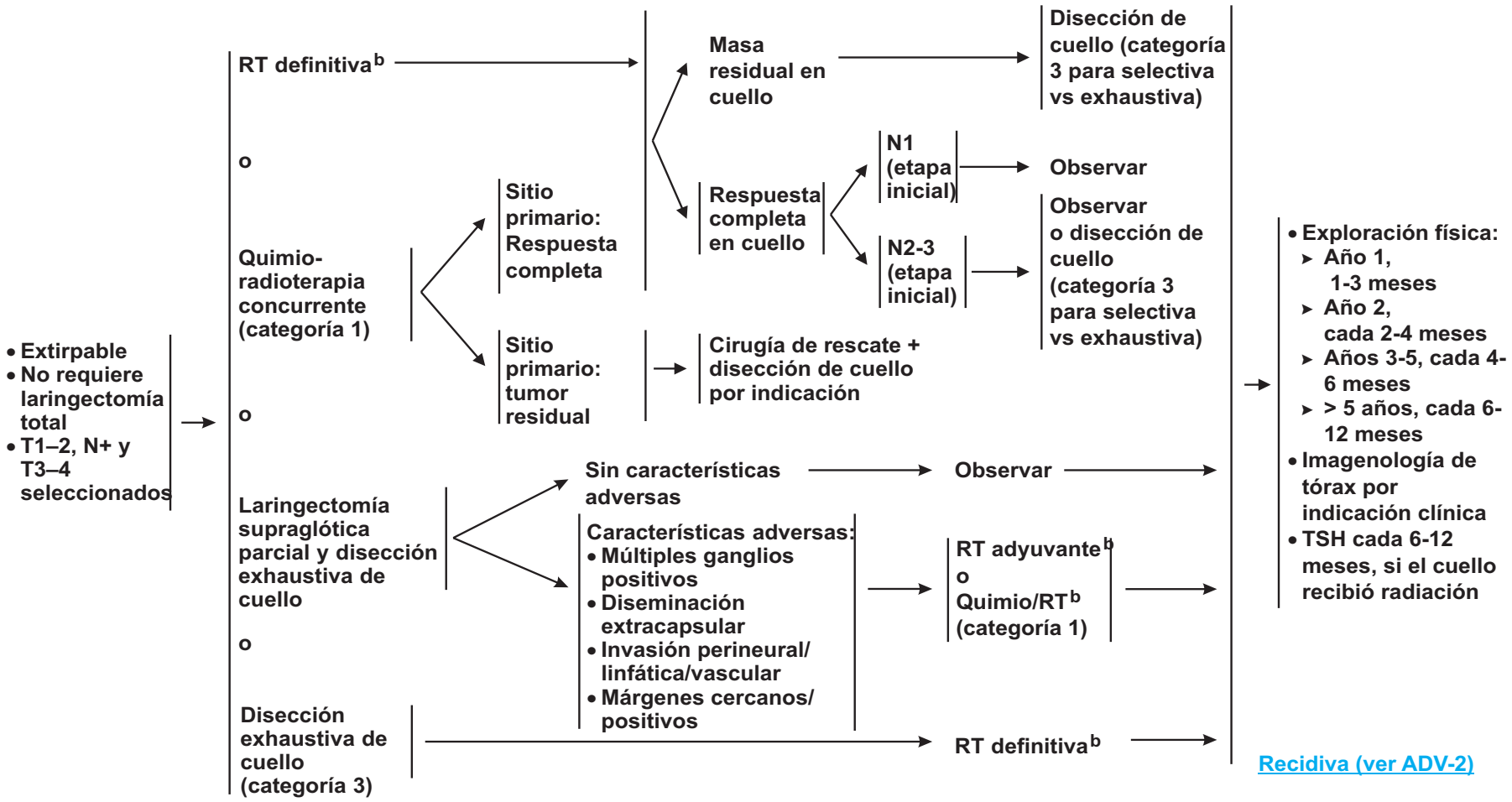
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO DE PRIMARIO Y CUELLO

SEGUIMIENTO



[b] Ver Guía de Radioterapia (SUPRA-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

Recidiva (ver ADV-2)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

- Extirpable
- Requiere laringectomía total
- La mayoría de T3–4, N+
- Sin destrucción de cartílago
- Compromiso de base de lengua de bajo volumen

TRATAMIENTO DE PRIMARIO Y CUELLO

Laringectomía, tiroidectomía ipsilateral con disección exhaustiva de cuello → RT adyuvante[b]

o

Quimio y radioterapia concurrente (categoría 1) (de referencia)

- Sitio primario: Respuesta completa
  - Masa residual en cuello → Disección de cuello (categoría 3 para selectiva vs exhaustiva)
  - Respuesta completa en cuello
    - N1 (etapa inicial) → Observar
    - N2-3 (etapa inicial) → Observar o Disección de cuello (categoría 3 para selectiva vs exhaustiva)
- Sitio primario: tumor residual → Cirugía de rescate + disección de cuello por indicación

SEGUIMIENTO

- Exploración física:
  - Año 1, 1-3 meses
  - Año 2, cada 2-4 meses
  - Años 3-5, cada 4-6 meses
  - > 5 años, cada 6-12 meses
- Imagenología de tórax por indicación clínica
- TSH cada 6-12 meses, si el cuello recibió radiación

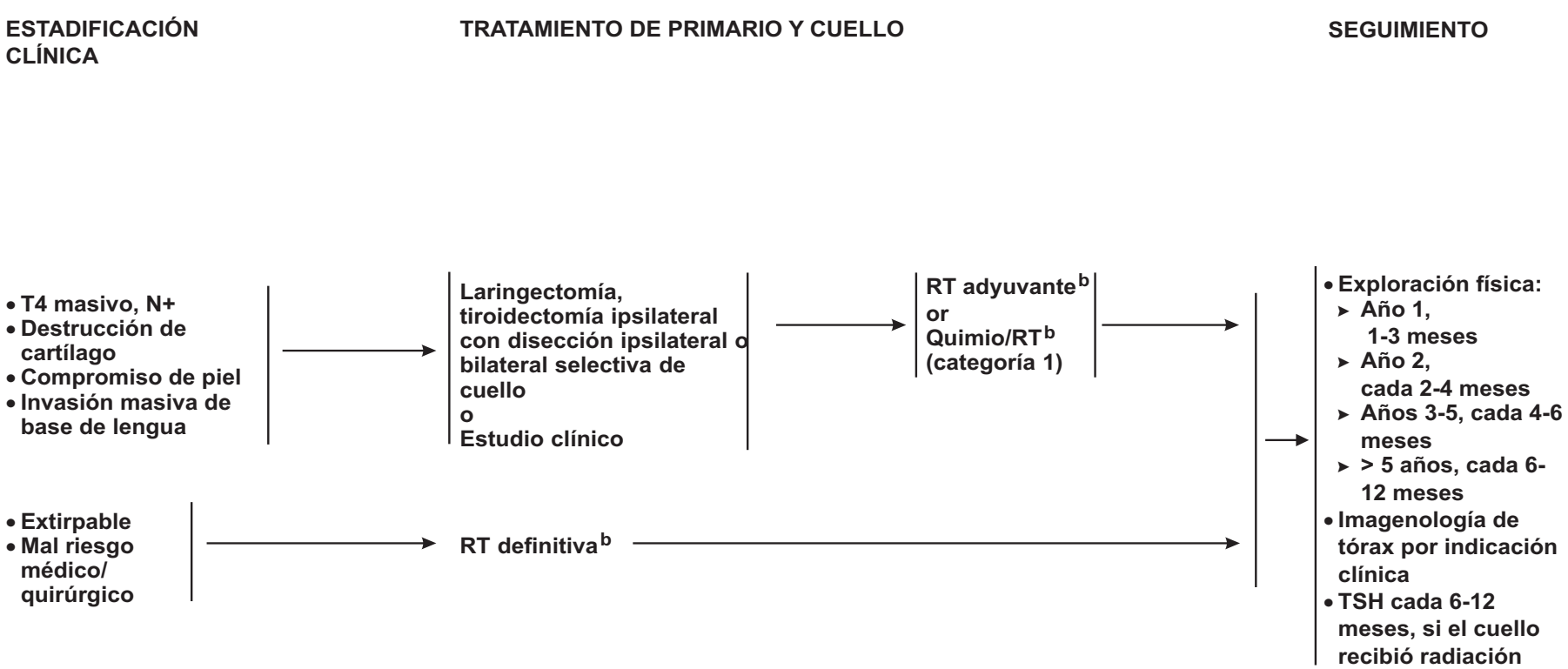
Recidiva (ver ADV-2)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

[b] Ver Guía de Radioterapia (SUPRA-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**



Recidiva (ver ADV-2)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

[b] Ver Guía de Radioterapia(SUPRA-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

GUÍAS DE RADIOTERAPIA

RT definitiva
- **Primario y adenopatía macroscópica:**
  ≥ 70 Gy (2.0 Gy/día)
- **Cuello**
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo:**
    ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

RT adyuvante
- **Primario: ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)**
- **Cuello**
  - **Niveles ganglionares de alto riesgo:**
    ≥ 60 Gy (2.0 Gy/día)
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo:**
    ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

Regresar a Estadificación Clínica
Ganglios negativos (SUPRA-1)
Ganglios positivos (SUPRA-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

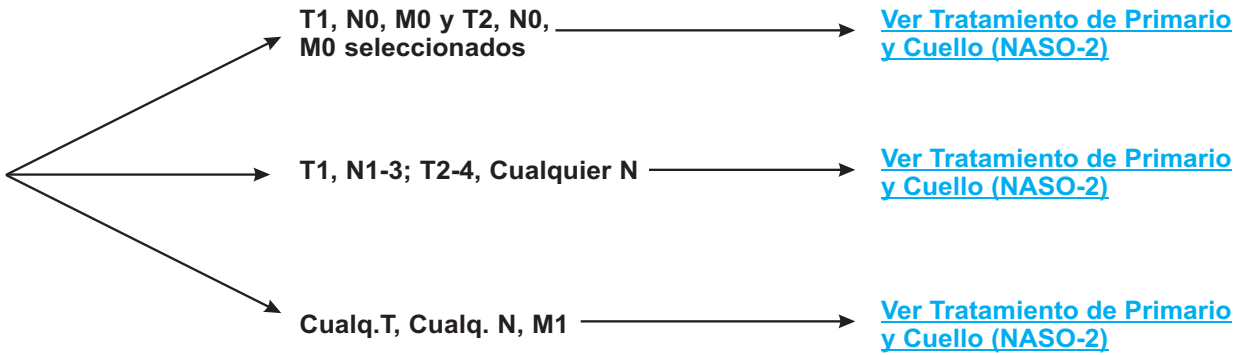
Cáncer de la Nasofaringe

ESTUDIOS

- HC y EF
- Examen nasofaríngeo y biopsia
- Radiografía o TAC de tórax[a]
- TAC contrastada o RMN con gadolinio de nasofaringe y base de cráneo hasta las clavículas
- Evaluación odontológica
- Imagenología para metástasis a distancia (tórax, hígado, hueso) para enfermedad clase 2-3/ N2-3 de la OMS

Consulta multidisciplinaria

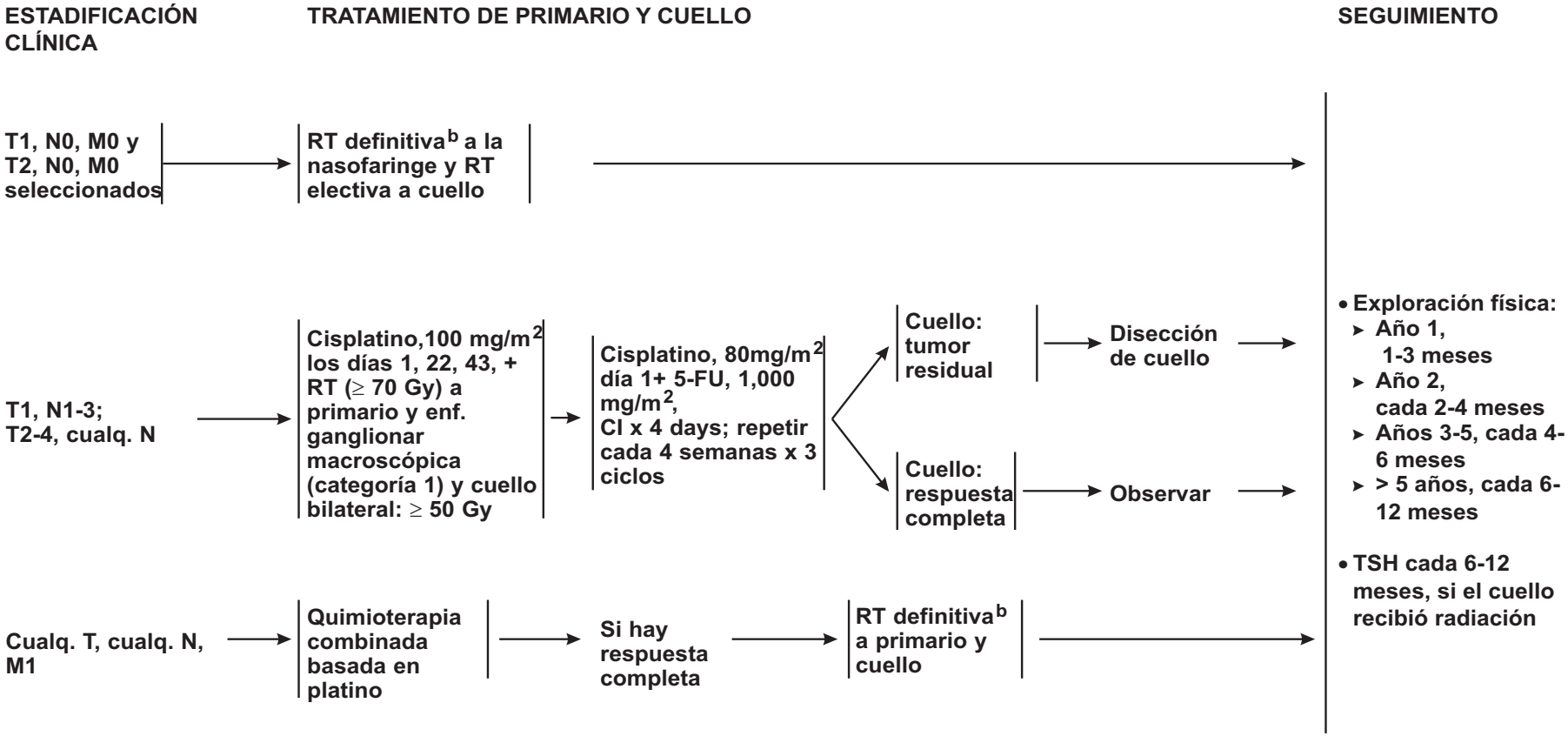
ESTADIFICACIÓN CLÍNICA



[a]Se debe considerar TAC de tórax en pacientes con alto riesgo de metástasis torácicas.

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, 07/12/05 © 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.**



Recidiva (ver ADV-2)

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

[b] Ver Guía de Radioterapia (NASO-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

GUÍAS DE RADIOTERAPIA

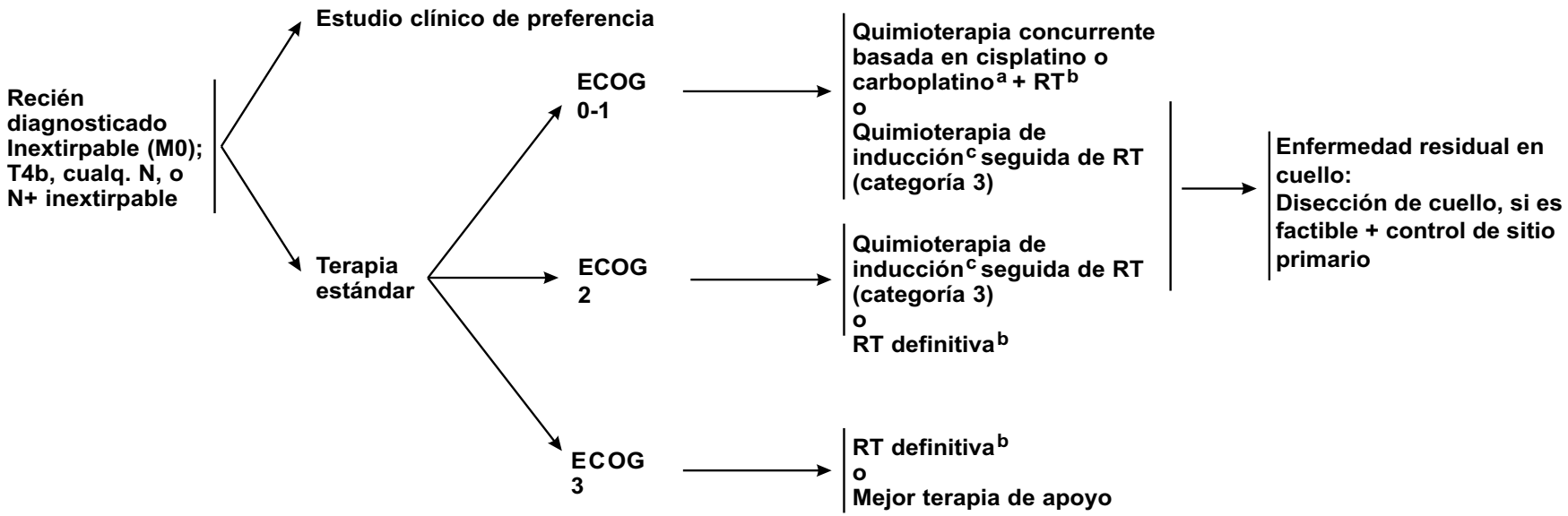
RT definitiva
*** Primario y adenopatía macroscópica:**
≥ 70 Gy (2.0 Gy/día)
± braquiterapia
*** Cuello**
- Niveles ganglionares de bajo riesgo:
≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

Regresar a Estadificación Clínica (NASO-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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 **TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO**



[a]Los esquemas de quimioterapia basados en cisplatino o carboplatino como monodroga no se han comparado en estudios aleatorios. Por lo tanto, no se define ningún esquema óptimo estándar. Los esquemas de quimioterapia combinada son más tóxicos y no se han comparado directamente con esquemas de monoterapia.

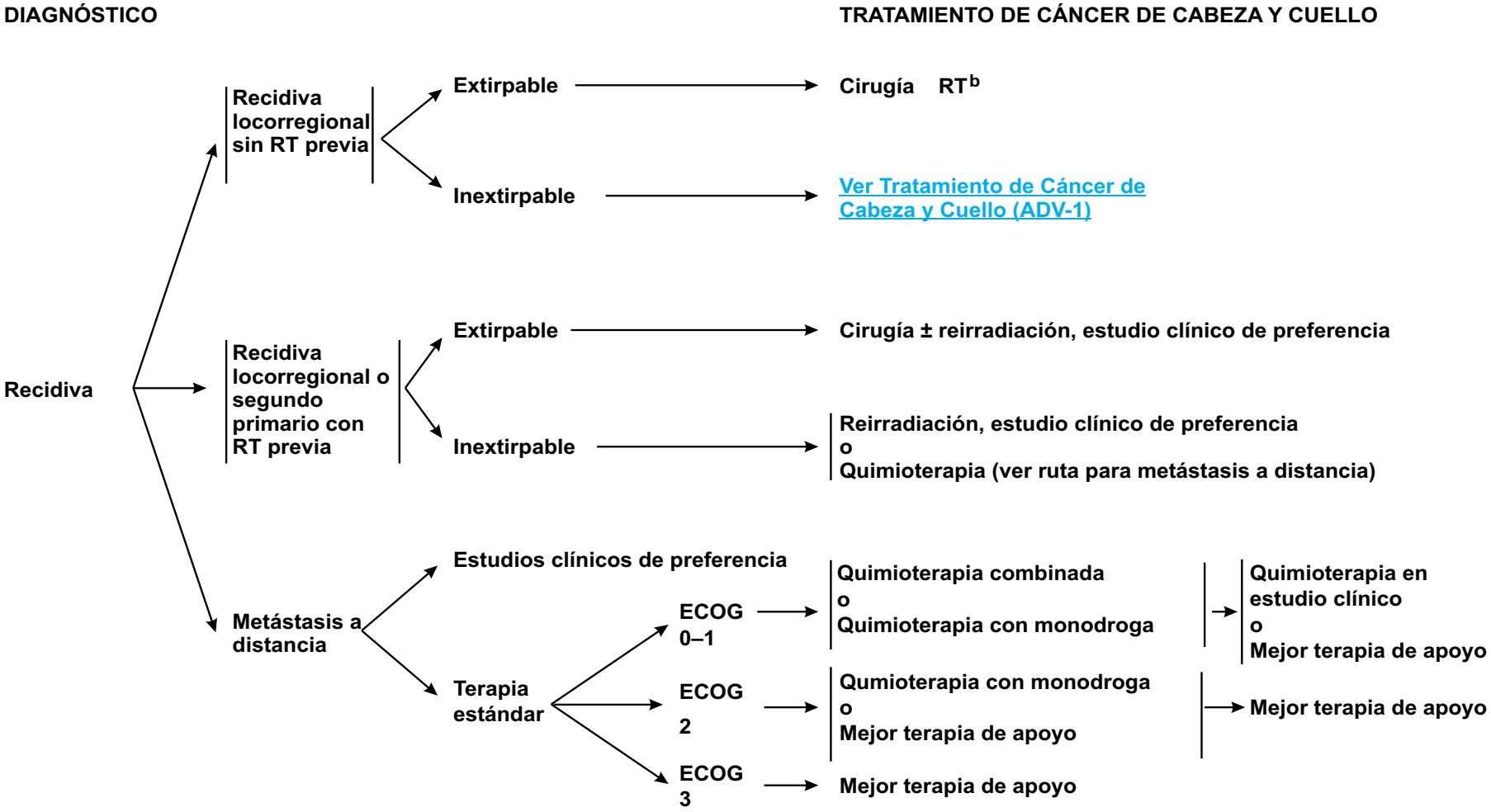
[b]Ver Guía de Radioterapia (ADV-A).

[C]Cisplatino 100 mg/m^2 día 1 + 5FU 1000 mg/m^2/24 hrs en infusión IV contínua para 120 horas por 3 ciclos.

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, 07/12/05 © 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.**

Cáncer Recidivante de Cabeza y Cuello



[b] Ver Guía de Radioterapia (ADV-A).
[d] Ver Quimioterapia para Enfermedad Metastásica (ADV-B).

Regresar a Contenido de Cabeza y Cuello

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, 07/12/05 © 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.**

GUÍAS DE RADIOTERAPIA

RT definitiva
- **Primario y adenopatía macroscópica:**
  ≥ 70 Gy (2.0 Gy/día)

Se pueden considerar esquemas con fraccionamiento alterado
- **Cuello**
  - **Niveles ganglionares de bajo riesgo:**
    ≥ 50 Gy (2.0 Gy/día)

Regresar a Tratamiento de Cáncer Inextirpable de Cabeza y Cuello (ADV-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.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

QUIMIOTERAPIA PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA

La elección de quimioterapia se debe individualizar basándose en las características del paciente (estado funcional, metas del tratamiento).

Ejemplos de fármacos útiles:

- **Terapia combinada**
  - **Cisplatino/carboplatino + 5-FU**
  - **Cisplatino/carboplatino + taxano**

- **Monoterapia**
  - **Cisplatino**
  - **Carboplatino**
  - **Paclitaxel**
  - **Docetaxel**
  - **5-FU**
  - **Metotrexate**
  - **Ifosfamida**
  - **Bleomicina**
  - **Gemcitabina (nasofaringe)**

Regresar a Tratamiento de Cáncer Inextirpable de Cabeza y Cuello (ADV-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

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Estadificación

Tabla 1

Comité Americano Conjunto Sobre el Cáncer 2002 (AJCC)
Sistema de Estadificación TNM para Labio y Cavidad Oral

Tumor Primario (T)

TX	No es posible evaluar el tumor primario
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor de más de 2 cm pero que no exceda de 4 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor más de 4 cm en su mayor dimensión
T4 (labio)	El tumor invade a través de hueso cortical, nervio alveolar inferior, piso de la boca o piel de la cara (es decir, mentón o nariz)
T4a	(cavidad oral) El tumor invade estructuras adyacentes (por ejemplo, a través de hueso cortical, hacia el músculo profundo [extrínseco] de la lengua [geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso], seno maxilar, piel de la cara)
T4b	El tumor invade espacio masticador, placas pterigoideas; o base de cráneo y/o encajona la arteria carótida interna

*Nota: La erosión superficial por sí sola de hueso o alvéolo de piezas dentales debido al tumor primario gingival no es suficiente para clasificar como T4.

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX	No es posible evaluar ganglios regionales
N0	No existen metástasis a ganglios regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su mayor dimensión
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de más de 3 cm pero que no exceda de 6 cm en su mayor dimensións; o en ganglios linfáticos contralaterales o bilaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral de más de 3 cm pero que no exceda de 6 cm en su mayor dimensión
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno que exceda 6 cm en su mayor dimensión
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno que exceda 6 cm en su mayor dimensión
N3	Metástasis en un ganglio linfático de más de 6 cm en su mayor dimensión

Metástasis a Distancia (M)

MX	No es posible evaluar metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de Etapas

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Etapa IVB	Cq. T	N3	M0
	T4b	Cq. N	M0
Etapa IVC	Cq. T	Cq.N	M1

Grado Histológico (G)

GX	No es posible evaluar el grado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Mal diferenciado

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.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Tabla 2

Comité Americano Conjunto Sobre el Cáncer 2002 (AJCC) Sistema de Estadificación TNM para Faringe (Incluyendo Base de la Lengua, Paladar Blando y Úvula)

Tumor Primario (T)

TX	No es posible evaluar el tumor primario
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma *in situ*

Nasofaringe

T1	Tumor limitado a la nasofaringe
T2	El tumor se disemina a tejidos blandos
T2a	El tumor se disemina a la orofaringe y/o a la cavidad nasal sin extensión parafaríngea*
T2b	Cualquier tumor con extensión parafaríngea*
T3	El tumor invade las estructuras óseas y/o senos paranasales
T4	El tumor con extensión intracraneal y/o compromiso de nervios craneanos, fosa infratemporal, hipofaringe, órbita o espacio masticatorio

*Nota: La extensión parafaríngea denota infiltración posterolateral del tumor pasando la aponeurosis faringobasilar.

Orofaringe

T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor de más de 2 cm pero que no exceda más de 4 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor de más de 4 cm en su mayor dimensión
T4a	El tumor invade la laringe, músculo profundo/extrínseco de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula
T4b	El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, placas pterigoideas, nasofaingе lateral o base de cráneo o que encajona la arteria carótida

Hipofaringe

T1	El tumor se limita a un subsitio de la hipofaringe y 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	El tumor invade más de un subsitio de la hipofaringe o algún sitio adyacente o mide más de 2 cm pero no excede 4 cm en su mayor diámetro sin fijación de hemilaringe
T3	Tumor de más de 4 cm en su mayor dimensión o con fijación de hemilaringe
T4a	El tumor invade el cartílago tiroides/cricoides, hueso hioides, glándula tiroides, esófago o compartimiento central de tejido blando*
T4b	El tumor invade aponeurosis prevertebral, encajona la arteria carótida o afecta estructuras mediastinales

*Nota: El tejido blando del compartimiento central incluye músculos infrahioideos prelaríngeos y grasa subcutánea.

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

Nasofaringe

La distribución y el impacto pronóstico de la diseminación a ganglios linfáticos regionales del cáncer nasofaríngeo, particularmente del tipo indiferenciado, son diferentes a los de los tumores de la mucosa del cuello y justifican el uso de un sistema de clasificación N diferente.

NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis unilaterales en ganglios linfáticos, 6 cm o menos en su mayor dimensión, por arriba de la fosa clavicular*
N2	Metástasis bilaterales en ganglios linfáticos, 6 cm o menos en su mayor dimensión, por arriba de la fosa supraclavicular*
N3	Metástasis en ganglio (s) linfáticos* de más de 6 cm y/o a la fosa supraclavicular
N3a	Más de 6 cm de dimensión
N3b	Extensión a la fosa supraclavicular**

*Nota: Los ganglios de la línea media se consideran ganglios ipsilaterales.
**La zona supraclavicular o la fosa es importante para la estadificación del carcinoma nasofaríngeo y es la región triangular originalmente descrita por Ho. Se define con tres puntos; (1) el margen superior del extremo esternal de la clavícula; (2) el margen superior del extremo lateral de la clavicula y (3) el punto en el que el cuello se une con el hombro. Se debe señalar que esto incluiría las porciones caudales de niveles IV y V. Todos los casos con ganglios linfáticos (todos o en parte) en la fosa se consideran N3b.

Continúa...

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Tabla 2 - Continuación

Orofaringe e Hipofaringe

NX	No es posible evaluar ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su mayor dimensión
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de más de 3 cm pero que no excede de 6 cm en su mayor dimension o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno que exceda 6 cm en su mayor dimensión.
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral de más de 3 cm pero que no exceda de 6 cm en su mayor dimensión
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ningun que exceda 6 cm en su mayor dimensión
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno de más de 6 cm en su mayor dimensión
N3	Metástasis en un ganglio linfático de más de 6 cm en su mayor dimensión

Metástasis a Distancia (M)

MX	No es posible evaluar metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de Etapas: Nasofaringe

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa IIA	T2a	N0	M0
Etapa IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
	T2b	N1	M0
Etapa III	T1	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Etapa IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Etapa IVB	Cq. T	N3	M0
Stage IVC	Cq. T	Cq.N	M1

Grupos de Etapas: Orofaringe, Hipofaringe

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Etapa IVB	T4b	Cq. N	M0
	Cq. T	N3	M0
Etapa IVC	Cq. T	Cq. N	M1

Grado Histológico (G)

- **Orofaringe**
- **Hipofaringe**

GX No es posible evaluar el grado
G1 Bien diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3 Mal diferenciado

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.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Tabla 3

2002 Comité Americano Conjunto Sobre el Cáncer (AJCC)
TNM Sistema de Estadificación para Laringe

Tumor Primario (T)

TX No es posible evaluar el tumor primario
T0 No hay evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma *in situ*

Supraglotis

T1 El tumor se limita a un subsitio de la supraglotis con movilidad normal de la cuerda vocal
T2 El tumor invade la mucosa demás de un subsitio adyacente a la supraglotis o glotis o región fuera de la supraglotis (por ejem. Mucosa de la base de la lengua, valécula, pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe
T3 El tumor se limita a la laringe con fijación a la cuerda vocal y/o invade cualquiera de lo siguiente: área postcricoidea, tejidos pre-epiglpoticos, espacio paraglótico y/o erosión menor de cartílago tiroideo (por ejem. corteza interna)
T4a El tumor invade a través del cartílago tiroideo y/o invade tejidos que pasan la laringe (por ejem. Tráquea, tejidos blandos de cuello incluyendo músculo profundo extrínseco de la lengua, músculos del tirante, tiroides o esófago)
T4b El tumor invade el espacio prevertebral, encajona la arteria carótida o invade estructuras mediastinalesT

Glotis Tumor limitado a la o las cuerdas vocales(puede afectar comisura anterior o posterior) con movilidad normal
T1a Tumor limitado a una cuerda vocal
T1b El tumor afecta ambas cuerdas vocales
T2 El tumor se extiende a la supraglotis y/o subglotis y/o con movilidad alterada de cuerdas vocales
T3 El tumor se limita a la laringe con fijación de cuerda vocal y/o invade espacio paraglótico y/o erosión menor de cartílago tiroides (por ejem.corteza interna)
T4a El tumor invade a través del cartílago tiroides y/o invade los tejidos pasando la laringe (por ejem. tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo músculo extrínseco profundo de la lengua, músculos tirantes, tiroides o esófago)
T4b El tumor invade el espacio prevertebral, encajona arteria carótida o invade estructuras mediastinales

Subglotis

T1 El tumor se limita a la subglotis
T2 El tumor se extiende a la o las cuerdas vocales con movilidad normal o alterada
T3 El tumor se limita a la laringe con fijación de cuerda vocal
T4a El tumor invade cartílago cricoides o tiroides y/o invade tejidos pasando la laringe (por ejemplo, tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo músculo extrínseco profundo de la lengua, músculos tirantes, tiroides o esófago)
T4b El tumor invade espacio prevertebral, encajona la arteria carótida o invade estructuras mediastinales

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX No es posible evaluar ganglios linfáticos regionales
N0 No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su mayor dimensión
N2 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral de más de 3 cm pero sin exceder de 6 cm en su mayor dimensión; o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión
N2a Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión
N2b Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno que exceda 6 cm en su mayor dimensión
N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno de más de 6 cm en su mayor dimensión
N3 Metástasis en un ganglio linfático, de más de 6 cm en su mayor dimensión

Continúa...

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Tabla 3 - Continuación

Metástasis a Distancia (M)

MX No es posible evaluar metástasis a distancia
M0 No hay metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia

Grado Histológico (G)

GX No es posible evaluar el grado
G1 Bien diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3 Mal diferenciado

Grupos de Etapas

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Etapa IVB	T4b	Cq. N	M0
	Cq. T	N3	M0
Etapa IVC	Cq. T	Cq. N	M1

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.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Tabla 4

Comité Americano Conjunto Sobre el Cáncer 2002 (AJCC)
Sistema de EstadificaciónTNM para las Glándulas Salivales Mayores (Parótidas, Submaxilares y Sublinguales)

Tumor Primario (T)

TX	No es posible evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión sin extensión extraparenquimatosa*
T2	Tumor de más de 2 cm pero que no exceda de 4 cm en su mayor dimensión sin extensión extraparenquimatosa*
T3	Tumor de más de 4cm y/o tumor que tenga extensión extraparenquimatosa*
T4a	El tumor invade la piel, mandíbula, conducto auditivo y/o nervio facial
T4b	El tumor invade base de cráneo y/o placa pterigoidea y/o encajona la arteria carótida

*Nota: La extensión extraparenquimatosa es clínica o con evidencia macroscópica de invadión de tejidos blandos. La evidencia macroscópica por sí sola no constituye externsión extraparenquimatosa para para propósitos de clasificación.

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX	No es posible evaluara ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su mayor dimensión
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de más de 3 cm pero que no exceda de 6 cm en su mayor dimensión o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno que exceda 6 cm en su mayor dimensión, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno de más de 6 cm en su mayor dimensión
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral de más de 3 cm pero que no exceda de 6 cm en su mayor dimensión
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno de más de 6 cm en su mayor dimensión
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno de más de 6 cm en su mayor dimensión
N3	Metástasis en un ganglio linfático, de más de 6 cm en su mayor dimensión

Metástasis a Distancia (M)

Mx	No es posible evaluar metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de Etapas

Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Etapa IVB	T4b	Cq. N	M0
	Cq. T	N3	M0
Etapa IVC	Cq. T	Cq. N	M1

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.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Tabla 5

Comité Americano Conjunto Sobre el Cáncer 2002 (AJCC)
Sistema de Estadifición TNM para la Cavidad Nasal y Senos Paranasales

Tumor Primario (T)

TX	No es posible evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ

Seno Maxilar

T1	El tumor se limita a la mucosa del seno maxilar sin erosiones o destrucción ósea
T2	El tumor causa erosión ósea o destrucción incluyendo extensión al paladar duro y/o meato medio nasal, excepto extensión a la pared posterior del seno maxilar y placas pterigoideas
T3	El tumor invade cualquiera de lo siguiente: hueso de la pared posterior del seno maxilar, tejidos subcutáneos, piso o pared medial de la órbita, fosa pterigoidea, senos etmoidales
T4a	El tumor invade el contenido de la órbita anterior, piel de la mejilla, placas pterigoideas, fosa infratemporal, placa cribiforme, seno esfenoidal o frontal
T4b	El tumor invade cualquiera de lo siguiente: ápice de la órbita, dura, cerebro, fosa media del cráneo, nervios craneanos que no correspondan a la división maxilar del nervio trigémino (V_2), nasofaringe o clivus

Cavidad Nasal y Seno del Etmoides

T1	El tumor se limita a cualquiera de los subsitios con o sin invasión ósea
T2	El tumor invade dos subsitios en una sola región o se extiende y afecta una región adyacente dentro del complejo nasoetmoidal, con o sin invasión ósea
T3	El tumor se extiende e invade la pared medial o piso de la órbita, seno maxilar, paladar o placa cribiforme
T4a	El tumor invade cualquiera de los siguiente: contenido orbitario anterior, piel de la nariz o mejilla, mínima extensión a la fosa anterior del cráneo, placas pterigoideas, esfenoides o seno frontal
T4b	El tumor invade cualquiera de los siguiente: ápice de la órbita, dura, cerebro, fosa media del cráneo, nervios craneanos que no correspondan a (V_2), nasofaringe o clivus

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX	No es posible evaluar ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis regionales a ganglios linfáticos
N1	Metástasis a un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su mayor dimensión
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral de más de 3 cm pero que no exceda 6 cm en su mayor dimensión o en múltiples ganlgios linfáticos ipsilaterales pero ninguno de más de 6 cm en su mayor dimensión o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno de más de 6 cm en su mayor dimensión.
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral de más de 3 cm pero que no excedan de 6 cm en su mayor dimensión
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno de más de 6 cm en su mayor dimensión
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno que exceda 6 cm en su mayor dimensión
N3	Metástasis en un ganglio linfático, de más de 6 cm en su mayor dimensión

Metástasis a Distancia (M)

MX	No es posible evaluar metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Continúa..

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Tabla 5 - Continuación

Grupos de Etapas

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Etapa IVB	T4b	Cq. N	M0
	Cq. T	N3	M0
Etapa IVC	Cq. T	Cq. N	M1

Grado Histológico (G)

GX No es posible evaluar el grado
G1 Bien diferenciado
G2 **Moderadamente diferenciado**
G3 Mal diferenciado

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.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

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

La guía del Cáncer de Cabeza y Cuello del NCCN se refiere a tumores que se originan en el labio, cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe glótica y supraglótica, senos paranasales (etmoidal y maxilar), nasofaringe y glándulas salivales, al igual que tumores primarios ocultos (ver Figura 1). Como antecedente de lo que se presenta en esta guía, se proporciona una breve revisión de la epidemiología y manejo del cáncer de cabeza y cuello (CyC).

Incidencia y Etiología

En 2005, habrán aproximadamente 39,250 casos nuevos de cáncer de cavidad oral, faringe y laringe. Esto abarca aproximadamente 3% de casos nuevos de cáncer en los Estados Unidos. En 2005, se calcula que la mortalidad será de 11,090 casos de cáncer de CyC.[1] El abuso de alcohol y tabaco son factores etiológicos comunes en cáncer de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. Además, debido a que todo el epitelio del tracto aerodigestivo puede estar expuesto a estos carcinógenos, los pacientes con cáncer de CyC están en riesgo de desarrollar segundas neoplasias de cabeza y cuello, pulmón y esófago.

El factor predictivo más importante para sobrevida en el momento de hacer el diagnóstico es la etapa del tumor. Los sistemas de etapificación del TNM desarrollados por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) para el labio y cavidad oral, faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), laringe, glándulas salivales más importantes y cavidad nasal y senos paranasales se muestran en las Tablas 1, 2, 3, 4, y 5, respectivamente.[2] La clasificación para etapificación de 2002 se utilizó como base para las recomendaciones de tratamiento del NCCN para la faringe (ver Tabla 2). Las definiciones para el compromiso de ganglios linfáticos regionales (N) y diseminación hacia sitios de metástasis a distancia (M) son uniformes, excepto para la etapificación N del carcinoma nasofaríngeo. Las definiciones para la etapificación del tumor primario (T), basadas en su tamaño, son uniformes para labio y cavidad oral, al igual que la orofaringe. En cambio, la etapa T se basa en compromiso de un subsitio y es específico para cada subsitio de la laringe glótica, laringe supraglótica, hipofaringe y nasofaringe.

En general, la enfermedad etapa I o etapa II define un tumor primario relativamente pequeño sin compromiso ganglionar. Los tumores etapa III y etapa IV incluyen tumores primarios grandes,

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

que pueden invadir estructuras subyacentes y/o diseminarse a ganglios regionales. Las metástasis a distancia son raras al presentarse el paciente. En general, la tasa de sobrevida de pacientes con enfermedad localmente avanzada (etapa III o IV) es menos del 50% de la tasa de sobrevida de pacientes con enfermedad en etapa temprana.

Manejo

Tratar a un paciente con cáncer de CyC es algo complejo. Cada sitio específico de tumor, la extensión del mismo y los hallazgos patológicos dictan el procedimiento quirúrgico apropiado, los campos a radiar, dosis y fraccionamiento e indicaciones de quimioterapia. El tratamiento con una sola modalidad ya sea cirugía o radioterapia generalmente se recomienda para aproximadamente 40% de pacientes que se presentan con enfermedad de etapa temprana (etapa I o etapa II). Las dos modalidades resultan en una sobrevida similar en estos pacientes. En cambio, para el 60% de pacientes con enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico, la terapia de modalidad combinada es lo que generalmente se recomienda.

Al igual que en otras guías de NCCN, se subraya la participación en estudios clínicos como la opción de tratamiento de preferencia, particularmente para la población con enfermedad localmente avanzada. Al formular esta guía para cáncer de CyC, el panel se ha dado a la tarea de hacerlas basadas en evidencia mientras se proporciona una declaración de consenso respecto al rango aceptable de opciones de tratamiento.

Participación del Equipo Multidisciplinario

La evaluación inicial y desarrollo de un plan de tratamiento de un paciente con cáncer de CyC requiere un equipo multidisciplinario de individuos con experiencia en todos los aspectos de las necesidades de atención especial de estos pacientes (ver TEAM-1). De manera similar, el manejo y prevención de secuelas de cirugía radical, radioterapia y quimioterapia requieren la participación de varios profesionales de la salud que estén familiarizados con la enfermedad. El seguimiento para estas secuelas deberá incluir un examen exhaustivo de cabeza y cuello. El algoritmo incluye una lista de componentes específicos de apoyo y seguimiento de los pacientes. La lista incluye control del dolor y síntomas y apoyo de trabajo social y manejo del caso debido a su importancia al referirse a las complicaciones tardías de la enfermedad y su tratamiento. El panel también recomienda referirse a las Guías de Terapia de Apoyo del NCCN.

Comorbilidad y Calidad de Vida

Comorbidilidad. La comorbilidad se refiere a la presencia de enfermedad concomitante (además del cáncer de cabeza y cuello) que pueda afectar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico para el paciente.[3-5] La documentación de comorbilidad es particularmente importante en oncología debido a que si no se identifican condiciones comórbidas (tales como insuficiencia renal, cardíaca o hepática) el resultado puede ser una atribución equivocada de los malos resultados clínicos al cáncer. Se sabe que la comorbilidad es un fuerte predictor independiente de mortalidad en pacientes con cáncer de CyC. [5-12] También se ha visto que la comorbilidad puede influir en los costos de atención, utilización y calidad de vida.[13-15] Se han desarrollado numerosos índices de comorbilidad. Los índices tradicionales incluyen el índice Charlson[4] al igual que el Kaplan-Feinstein y sus modificaciones.[5,16] Más recientemente, Piccirillo introdujo la Evaluación de Comorbilidad del Adulto-27 (ACE-27) específico para cáncer de CyC, que rápidamente se ha ido adoptando debido a su excelente confiabilidad y validez.[17,18]

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Calidad de Vida. Las consideraciones de salud sobre calidad de vida son de suma importancia en cáncer de cabeza y cuello. Estos tumores tienen un tremendo efecto sobre funciones fisiológicas básicas (tal como la capacidad de masticar, deglutir y respirar), los sentidos (sabor, olor y audición) y características que son únicas para el ser humano (como la apariencia física y la voz). En un uso informal, los términos estado de salud, función y calidad de vida se utilizan de manera intercambiable, sin embargo estos términos tienen distinciones importantes. *Estado de Salud* describe las capacidades y limitaciones físicas, emocionales y sociales de un individuo. *Función* y *desempeño* se refiere a qué tan bien puede desempeñar un individuo distintas funciones, tareas o actividades. Por el otro lado, *calidad de vida* difiere porque se refiere fundamentalmente al *valor* (determinado únicamente por el paciente) que los individuos le dan a su estado de salud y función.[19] En un reciente congreso patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH)[20] se recomendó el uso de escalas que complete el paciente para medir la calidad de vida. En relación a aspectos específicos de cáncer de cabeza y cuello, las tres medidas validadas que tuvieron la mayor aceptación fueron: (1) La Escala de Calidad de Vida de la Universidad de Washington(UW-QOL);[21] (2) el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC-HN35);[22] y (3) el módulo de Evaluación Funcional del Tratamiento de Cáncer de Cabeza y Cuello (FACT-HN).[23] Una escala de funcionamiento que se cataloga por los médicos clínicos que también ha logrado un uso muy amplio es la Escala de Estado Funcional.[24] Existen otros numerosos instrumentos para medir aspectos genéricos de cáncer al igual que otros problemas en cáncer de CyC pero que están fuera del ámbito de esta discusión.

Cirugía de Cabeza y Cuello

Enfermedad Extirpable Comparada con No Extirpable

Las diversas secciones específicas de esta guía de CyC corresponden a pacientes con enfermedad extirpable. El tratamiento de pacientes con enfermedad localmente avanzada inextirpable, enfermedad metastásica o enfermedad recidivante se tratan en la sección de “Cáncer Avanzado de Cabeza y Cuello” (ver ADV-1 y ADV-2).

El término “inextirpable” no ha alcanzado una definición formal de parte de los especialistas de cáncer de CyC durante décadas. Ninguna definición de irresecabilidad quirúrgica logra una aprobación universal. La experiencia del cirujano y el apoyo disponible de los cirujanos plásticos reconstructivos, fisiatras y prostodoncistas con frecuencia tienen una gran influencia en las recomendaciones. Esto es particularmente común en las instituciones en que se tratan pocos pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello. Las instituciones miembros del NCCN tienen equipos con experiencia en el tratamiento del cáncer de CyC y mantienen la infraestructura multidisciplinaria necesaria para reconstrucción y rehabilitación. Los cirujanos de CyC de las instituciones miembros del NCCN consideran inextirpable el cáncer de un paciente si dudan de su capacidad para resecar todo el tumor macroscópico en terreno anatómico o si están seguros que no se va a lograr el control local después de una operación (aún cuando se agregue radioterapia al abordaje de tratamiento). Lo clásico es que dichos tumores afecten las vértebras cervicales, plexo braquial, músculos profundos del cuello o arteria carótida. Los tumores inextirpables (es decir, aquellos tumores que no se pueden eliminar sin causar morbilidad inaceptable) se deben distinguir de aquéllos que presentan pacientes cuyo estado constitucional impide una

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

operación (aún cuando el tumor sea susceptible de resecarse con pocas secuelas). Además, un subgrupo de pacientes rechazará el manejo quirúrgico, pero estos tumores no se deben considerar inextirpables. Aunque la enfermedad local y regional puede ser quirúrgicamente tratable, los pacientes con metástasis a distancia generalmente se tratan como si el tumor primario fuera inextirpable. De esta forma, la elección del paciente o la expectativa del paciente respecto a su curación y morbilidad pueden afectar o determinar el tratamiento.

Los pacientes con tumores resecables que también pueden ser adecuadamente tratados sin una operación representan un grupo muy importante. El tratamiento definitivo con radioterapia (RT) sola o en combinación con quimioterapia puede representar un abordaje equivalente o preferible a la resección. Aunque dichos pacientes pueden no someterse a cirugía, sus tumores no se deben considerar inextirpables. Su patología generalmente es mucho menos extensa como para que verdaderamente se considere inextirpable.

Linfadenectomía cervical

Históricamente, las linfadenectomías cervicales se han clasificado como procedimientos “radicales” o “radicales modificados”. Los procedimientos menos radicales conservan el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular y el nervio accesorio espinal. El panel prefiere considerar la linfadenectomía cervical de manera diferente, clasificando las linfadenectomías cervicales como “exhaustivas” o “selectivas”.

Una disección cervical *exhaustiva* es aquélla en que se extirpan todos los grupos linfáticos que estarían incluidos en una disección radical de cuello. Si se respeta el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular o el nervio accesorio espinal no afecta que la disección sea exhaustiva.

Las disecciones *selectivas* de cuello se han desarrollado sobre la base del entendimiento de las vías comunes de diseminación de tumores de cabeza y cuello a ganglios regionales (ver Figura 2).[25,26] Una disección supraomohioidea está diseñada para extirpar los ganglios más comúnmente afectados con metástasis de la cavidad oral. Una disección supraomohioidea incluye ganglios que se encontraron por arriba del músculo omohioideo (nivel I, nivel II, nivel III y las partes superiores del nivel V). De manera similar, una disección lateral de cuello elimina los ganglios más comúnmente afectados con metástasis de la faringe y la laringe. Una disección lateral de cuello incluye ganglios en el nivel II, nivel III y nivel IV. El cáncer de células escamosas de CyC sin afectar clínicamente a los ganglios, rara vez se presenta con metástasis ganglionar que pasen los límites de una disección selectiva de cuello apropiada,(< 10% de las veces).[27-29] El objetivo principal de las disecciones de cuello en esta guía de CyC del NCCN es seleccionar pacientes para una posible radioterapia adyuvante, aunque ha habido algo de entusiasmo para el uso de disecciones selectivas de cuello cuando la carga tumoral del cuello es baja. En general, los pacientes que se someten a disección selectiva de cuello no deben tener enfermedad ganglionar clínica. En la guía, los pacientes con metástasis a ganglios cervicales que se someten a cirugía generalmente se tratan con disecciones exhaustivas de cuello debido a que con frecuencia tienen tumor fuera de los límites de las disecciones selectivas de cuello.

Los panelistas no están totalmente de acuerdo en la amplitud de la disección necesaria después de aplicar radioterapia definitiva en el período preoperatorio de un paciente con enfermedad N2 o N3 en cuello. Si se ha logrado una respuesta completa después de

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

radioterapia para enfermedad N1, a todos los miembros del panel les parece satisfactoria la estrategia de observar al paciente. Muchos panelistas consideran que cualquier paciente con una masa residual después de radioterapia debe someterse a una disección exhaustiva de cuello, mientras que unos cuantos creen que solamente es necesario extirpar la masa residual (categoría 3). De manera similar, en algunas instituciones, los pacientes con una respuesta completa a radioterapia para enfermedad N2 y N3 solamente se observan, mientras que en otras instituciones los pacientes en condiciones similares se someten a una disección exhaustiva de cuello (categoría 3). Las opiniones que apoyan los dos tipos de abordajes fueron firmes.

Existen muchos factores que influyen en la sobrevida y control locorregional del tumor en pacientes con cáncer de CyC. En la mayoría de las instituciones del NCCN, los pacientes con márgenes quirúrgicos inadecuados, diseminación extracapsular del tumor en metástasis ganglionares y con diseminación del tumor a más de un ganglio en el cuello reciben radioterapia adyuvante después de la resección.[30-35] Muchos clínicos también consideran que la invasión vascular, linfática y perineural son características dignas de preocupación. Los pacientes con tumores masivos (aún cuando se hayan extirpado con aparente margen satisfactorio) o con tumores de laringe que requieren traqueostomía preoperatoria generalmente se tratan con radioterapia postoperatoria.

Radioterapia para Cabeza y Cuello

La radioterapia para cáncer de C y C es sumamente compleja. Sólo se pueden lograr óptimos resultados con un equipo capacitado que consista en un radioterapeuta, físico, dosimetrista y tecnólogo en radiación. Además, se debe usar equipo y técnicas modernas para radioterapia. Las características anatómicas, tumorales y clínicas dictan el uso de radioterapia como tratamiento primario o adyuvante para la cirugía en combinación con quimioterapia para cáncer de CyC. Las guías de radioterapia del NCCN no incluyen todo. Existe considerable variación en la práctica entre países e incluso dentro de diferentes instituciones en el mismo país.

Dosis de Radiación

La selección de las dosis de radiación depende del tamaño del tumor y ganglios cervicales, localización del tumor y circunstancias clínicas. En general, el primario y la adenopatía macroscópica requieren un total de 70 Gy o más a una dosis de 2.0 Gy/día. En cambio, la radiación a niveles ganglionares de bajo riesgo en el cuello requieren un total of 50 Gy o más, también a una dosis de 2.0 Gy/día. Se recomienda radioterapia postoperatoria basándose en la etapa del tumor, histología del tumor, y hallazgos quirúrgicos después de la extirpación tumoral. En general, los factores de riesgo adversos que hacen necesaria la RT adyuvante incluyen tumores T4, márgenes cercanos o positivos, mútliples ganglios positivos, invasión perineural, linfática o vascular o diseminación ganglionar extracapsular. Dosis más altas de radiación (60-65 Gy) se requieren para enfermedad microscópica para disminuir la posibilidad de falla locorregional debido a interrupción de la vasculatura normal, cicatrices e hipoxia relativa en el lecho tumoral.

Fraccionamiento

Ningún régimen de fraccionamiento ha demostrado ser el mejor para todos los tumores. Históricamente, la mayoría de los departamentos de Oncología en los Estados Unidos aplican tratamiento una vez al día, 5 días a la semana a una fracción de 1.8 to 2.0 Gy/fracción. En años recientes, los datos indican firmemente que algunos tumores de células escamosas pueden crecer rápidamente, especialmente frente

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

a depleción celular. La dosis superior de 2.0 Gy/fracción, aplicando 1000 cGy o más por semana, es actualmente la dosis que más comúnmente se utiliza entre las instituciones de NCCN. De esta manera, la guía se ha corregido para indicar que la dosis de 2.0 Gy/fracción es la de preferencia, con excepción de tumores de glándulas salivales, que pueden tener una cinética celular más lenta.[36-40] Las dosis de radiación externa que excedan 75 Gy con fraccionamiento convencional de 1.8 a 2.0 Gy/día pueden llevar a una lesión de tejido normal inaceptable.

El fraccionamiento alterado incluye tratamiento acelerado que aplica más de 1000 cGy a la semana e hiperfraccionamiento. El fundamento biológico para el uso de hiperfraccionamiento se basa en el descubrimiento de Withers y cols. acerca de una diferencia grande y consistente en la capacidad de reparación de tejidos que responden temprano y tardíamente.[41,42] Los esquemas acelerados tratan de compensar la proliferación rápida del tumor comprimiendo el programa de tiempo-dosis. Durante la última década, una serie de estudios fase II han sugerido una ventaja en el uso de esquemas de fraccionamiento alterado en varios tipos de cáncer de cabeza y cuello.[43]

Dos grandes estudios aleatorios han reportado mejor control locorregional utilizando fraccionamiento alterado. El protocolo 22791 de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC) comparó el hiperfraccionamiento (1.15 Gy dos veces al día, o 80.5 Gy a lo largo de 7 semanas) con fraccionamiento convencional (2 Gy una vez al día, o 70 Gy a lo largo de 7 semanas) en el tratamiento de carcinoma de orofaringe T2,T3,N0-1. A los 5 años, hubo un aumento estadísticamente significativo en control local en el brazo de hiperfraccionamiento (38% comparado con 56%; *P* = .01) y sin aumento en complicaciones.[44] Un análisis reciente de seguimiento a largo plazo también ha demostrado una pequeña ventaja en sobrevida para el hiperfraccionamiento (*P* = .05).[45] Otro protocolo del EORTC (22851) comparó el fraccionamiento acelerado (1.6 Gy tres veces al día o 72 Gy a lo largo de 5 semanas) con fraccionamiento convencional (1.8-2.0 Gy una vez al día o 70 Gy a lo largo de 7-8 semanas) en varios tipos de cáncer intermedios o avanzados (excluyendo tumores de la hipofaringe). Los pacientes en el brazo de fraccionamiento acelerado tuvieron significativamente mejor control locorregional (*P* = .02) a 5 años. La sobrevida específica de la enfermedad mostró una tendencia (*P* = .06) a favor del brazo de fraccionamiento acelerado. Sin embargo, la toxicidad aguda y tardía aumentaron en este brazo de fraccionamiento haciendo dudar de las ventajas netas del fraccionamiento acelerado.[46]

En los Estados Unidos, el Grupo Oncológico de Radioterapia (RTOG) ha reportado resultados preliminares de un estudio grande fase III (protocolo 90-03) comparando hiperfraccionamiento con dos variantes de fraccionamiento acelerado.[47] Después de 2 años de seguimiento, ambos esquemas acelerados con un refuerzo concomitante e hiperfraccionamiento se asociaron con mejor control locorregional y sobrevida sin actividad tumoral, comparados con fraccionamiento estándar. Sin embargo, aumentó la toxicidad aguda. No se demostró diferencia significativa entre varios grupos de tratamiento respecto a la frecuencia de efectos tardíos grado 3 o mayor reportados 6 a 24 meses después del inicio del tratamiento. No se ha llegado a un acuerdo respecto a los esquemas de fraccionamiento con refuerzo concomitante o hiperfraccionamiento para tumores de células escamosas etapa III o IV de la cavidad oral, orofaringe, laringe supraglótica e hipofaringe entre las instituciones de NCCN. Se planea la revisión de evidencia que apoye este tratamiento para la siguiente reunión de los miembros del panel.

Braquiterapia

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Con el desarrollo de técnicas de postcarga y la disponibilidad de radioisótopos producidos artificialmente, los implantes radiactivos se han vuelto una parte integral de la radioterapia de CyC. La braquiterapia se puede usar como un tratamiento definitivo en lesiones superficiales tempranas, con la expectativa de buen control local y función cosmética. Cuando se combina un implante radiactivo con radioterapia externa, se han logrado excelentes resultados en tumores seleccionados de CyC en estudios no controlados. Varios centros médicos de Europa y Norteamérica han tenido extensa experiencia con braquiterapia.[48-57] El éxito de las técnicas de braquiterapia en parte depende de la capacitación, experiencia y habilidad del equipo de implantes. Varias de las instituciones de NCCN tienen programas activos de braquiterapia usando la técnica como una alternativa a la resección o hiperfracionamiento alterado.

Radioterapia de Intensidad Modulada

La intensidad del rayo de radiación puede modularse para disminuir la dosis en estructuras normales sin comprometer la dosis en el blanco. La terapia de intensidad modulada (RTIM) es una forma avanzada de RT conformacional 3-D con enorme potencial de dirigirse con precisión al blanco y hacer escalamiento de dosis al tumor con una disminución de exposición a la radiación en las estructuras normales, lo cual aumenta el índice terapéutico. Durante los últimos años, ha habido un crecimiento exponencial en el uso de RTIM para varios tumores malignos, en particular próstata y también para cáncer de CyC.

Varias instituciones han llevado a cabo estudios fase II para explorar el uso de la radiación modulada en cáncer de CyC. Los datos objetivos de estas instituciones muestran una disminución en toxicidad aguda y tardía sin comprometer el control tumoral.[58-65] Sin embargo, no se han hecho estudios fase III para documentar los resultados de los estudios fase II. Los estudios RTOG H-0022 y RTOG H-0225 son estudios de un solo brazo que exploran la factibilidad de RTIM en el tratamiento de cáncer de orofaringe y nasofaringe. Estos estudios se están llevando a cabo en la actualidad. Por el momento, es prematuro sugerir que la RTIM debe ser el estándar de atención para el tratamiento de cáncer de CyC; sin embargo, pacientes bien seleccionados se pueden beneficiar de esta nueva tecnología si se tratan en centros que han desarrollado experiencia en RTIM.

Tumores Paranasales (Tumores Maxilares y de Senos Etmoidales)

Los tumores de los senos paranasales son raros y con frecuencia asintomáticos hasta una fase avanzada. Aunque la histología más común en estos tumores es carcinoma de células escamosas, se han reportado múltiples patologías incluyendo sarcomas, linfomas, adenocarcinomas, tumores menores de glándula salival y estesioneuroblastomas. El control locorregional y la incidencia de metástasis a distancia dependen tanto de la etapa T como de la histología del tumor. Sin embargo, la etapa T sigue siendo el predictor más confiable de sobrevida y control regional local (ver Tabla 5).

Manejo de Tumor de Etmoides con Extirpación Incompleta

Los pacientes con cáncer de etmoides de etapa temprana son asintomáticos. Estas neoplasias se encuentran con frecuencia después de una polipectomía nasal de rutina o durante un procedimiento nasal endoscópico. En un paciente con enfermedad residual macroscópica en quien se hizo un procedimiento nasal endoscópico, el tratamiento de preferencia es la extirpación

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

quirúrgica completa del tumor residual. Este procedimiento con frecuencia implica una resección craneofacial anterior para quitar la placa cribiforme y asegurar márgenes quirúrgicos limpios. La mayoría de los pacientes afectados por cáncer del seno etmoideo se presentan después de extirpación incompleta. El paciente que se diagnostica después de extirpación incompleta (por ejemplo de polipectomía o procedimientos quirúrgicos endoscópicos) y no tiene documentada enfermedad residual en la exploración física, imagenología y endoscopía, se debe tratar de manera semejante, si es factible. Si no se encuentran factores patológicos adversos, este tratamiento asegura márgenes limpios y obvia la necesidad de radioterapia postoperatoria. Sin embargo, la RT se puede utilizar si los estudios de imagen antes de la biopsia y endoscopía nasal comprueban que la extensión superior del tumor no afecta la base de cráneo.

Tratamiento

La extirpación quirúrgica completa de todas las etapas T seguidas de RT adyuvante para lesiones T3 o T4 sigue siendo la piedra angular del tratamiento (ver ETHM-2). Además, la RT postoperatoria se debe considerar para márgenes quirúrgicos cercanos o positivos, enfermedad N+, tumores de alto grado o tumores malignos en donde se encuentra patología adversa (es decir, diseminación perineural del tumor, invasión linfática, y/o vascular). La disección de cuello está indicada en el tratamiento del cuello clínicamente positivo. Finalmente, se puede usar una combinación de quimioterapia y RT o RT definitiva sola para tratar enfermedad quirúrgicamente irresecable. Los pacientes con tumores del seno maxilar que tienen características adversas (por ejemplo, márgenes positivos, invasión perineural) deben recibir quimioterapia/RT (categoría 2B) (ver MAXI-A). Se favorece la participación en estudios clínicos en pacientes con tumores malignos de senos paranasales.

Tumores de Glándulas Salivales

Los tumores de glándulas salivales se pueden originar en las glándulas salivales mayores (glándulas salivales parótidas, submaxilares o sublinguales) o en una de las glándulas salivales menores, que se diseminan ampliamente a lo largo del tracto aerodigestivo. Muchos tumores de glándulas salivales menores se localizan en el paladar duro. Aún cuando muchos tumores de glándulas salivales son generalmente benignos, aproximadamente 20% de los tumores de glándulas parótidas son malignos; la incidencia de malignidad en tumores de glándulas submandibulares o salivales menores es aproximadamente de 50% y 80%, respectivamente. Estos tumores malignos constituyen un amplio espectro de tipos histológicos, incluyendo mucoepidermoide, acinar, adenocarcinoma, carcinoma adenoideoquístico, tumores mioepiteliales malignos y carcinoma escamoso. El diagnóstico primario del carcinoma escamoso de la glándula parótida es raro porque la mayoría son generalmente tumores metastásicos de cáncer de piel del área de la sien. El pronóstico y la tendencia de metastatizar varía entre estos tipos histológicos. Los factores pronósticos mayores son grado histológico, tamaño del tumor e invasión local (ver Tabla 4).

Tratamiento

El abordaje terapéutico mayor para tumores de glándulas salivales es una extirpación quirúrgica adecuada y apropiada. La intervención quirúrgica requiere cuidadosa planeación y ejecución, particularmente en cirugía de tumores de parótida debido a la presencia del nervio facial dentro de la glándula, que se debe preservar si no está directamente afectado con el tumor. La mayor

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

parte de los tumores de glándulas parótidas se localizan en el lóbulo superficial y si el nervio facial es funcional preoperatoriamente, se puede preservar el nervio en la mayoría de los pacientes. El nervio facial se debe sacrificar si hay compromiso del mismo con parálisis facial preoperatoriamente o si hay invasión directa del tumor hacia el nervio en donde el tumor no se puede separar del nervio. Los tumores malignos del lóbulo profundo de la parótida son bastante raros; sin embargo, generalmente constituyen un reto para el cirujano cuando el paciente puede requerir parotidectomía superficial con identificación y separación del nervio facial para extirpar el tumor del lóbulo profundo de parótida.

La mayoría de los tumores malignos del lóbulo profundo de la parótida requerirán RT postoperatoria debido a las limitaciones de márgenes quirúrgicos en la resección de estos tumores; la RT se usa como adyuvante en tumores con características de alto riesgo (ver SALI-3). La radioterapia adyuvante está indicada después de extirpación si existen características adversas, tales como tamaño mayor de 2 cm, márgenes cercanos o positivos, infiltración neural o perineural (frecuente en carcinomas adenoideoquísticos) o metástasis a ganglios linfáticos. También se puede considerar terapia adyuvante si el tumor es de alto grado o si hay invasión linfovascular o diseminación extracapsular.

En tumores inextirpables, se usa RT (ver SALI-A) como tratamiento definitivo; sin embargo, la quimio y radioterapia también es una opción (categoría 2B). El panel no se ha puesto de acuerdo respecto a la quimio y radioterapia debido a que no hay estudios publicados de este abordaje para tumores inextirpables de glándulas salivales. Sin embargo, la mayoría de los panelistas consideran que para tumores inoperables de glándulas salivales, especialmente carcinoma adenoideoquístico, se debe considerar el tratamiento con neutrones. La mayoría de los panelistas también consideran que el tratamiento se asocia con alta toxicidad. Se puede usar quimioterapia para paliación en enfermedad avanzada. Varios quimiofármacos y combinaciones han demostrado ser activos en series pequeñas.

Carcinoma de Labio

La guía para carcinoma de células escamosas de labio generalmente sigue patrones de práctica clínica aceptados que se establecieron a lo largo de varias décadas. No se han hecho estudios clínicos aleatorios que se puedan usar para dirigir el tratamiento. En general, las estrategias de tratamiento se determinan según la anticipación del resultado funcional y cosmético. La incidencia de metástasis a ganglios linfáticos, especialmente en cáncer de labio inferior de etapa temprana es baja, con un promedio de 10%. El riesgo de metástasis a ganglios linfáticos se relaciona con la localización, tamaño y grado del tumor primario. Se puede evitar disección electiva de cuello o radiación a cuello en pacientes con enfermedad en etapa temprana y un cuello clínicamente negativo. Las recomendaciones de tratamiento se basan en etapa clínica, condición médica del paciente y preferencia del paciente.

Estudios y Estadificación

Los estudios de pacientes con carcinoma de células escamosas de labio consisten en una exploración física, biopsia y radiografía de tórax. Se hace un Panorex odontológico y tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética si se sospecha invasión a hueso. El sistema TNM del AJCC refleja el tamaño del tumor, extensión y enfermedad ganglionar (ver Tabla 1). Este sistema sí pronostica el riesgo de recidiva local. La localización del

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

tumor primario también es predictivo. Los tumores en el labio superior y áreas de la comisura tienen una mayor incidencia de metástasis a ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico. La diseminación sistémica es rara, presentándose en aproximadamente 10% a 15% de pacientes, con mayor frecuencia en los que tienen enfermedad locorregional fuera de control.

Tratamiento del Primario

El tratamiento del cáncer de labio lo determina la etapa de la enfermedad. La opción de una modalidad de tratamiento local se basa en el resultado clínico funcional y cosmético experado. En tumores de etapa temprana, la cirugía y radioterapia son opciones equivalentes en términos de control local. Algunos tumores muy pequeños o superficiales se manejan de manera más expedita con una extirpación quirúrgica sin deformidad funcional o resultado cosmético indeseado. Por otra parte, un cáncer superficial que ocupa la mayor parte del labio inferior, por ejemplo, se manejaría mejor con RT. Algunos tumores avanzados de labio pueden causar una gran destrucción tisular y deformidad secundaria. La cirugía es una opción viable más en estas circunstancias clínicas (ver LIP-3). La cirugía también es la modalidad local de elección para tumores avanzados con extensión a hueso.

Manejo del Cuello

El manejo del cuello también lo determina la etapa, pero la localización del tumor también se debe considerar. Por ejemplo, los linfáticos del labio superior son muy extensos. De esta manera, los tumores en esta localización tienen más tendencia a diseminarse a los ganglios yugulares superiores profundos. La posición del tumor a lo largo del labio también puede resultar útil para pronosticar el patrón de diseminación a ganglios linfáticos. Una ubicación en línea media puede colocar al paciente en un mayor riesgo para enfermedad contralateral. En pacientes con enfermedad avanzada y un cuello N0, la guía recomienda una disección selectiva de cuello unilateral o bilateral. Cuando un paciente se presenta con enfermedad palpable, se tiene el cuidado de asegurar que todos los niveles ganglionares apropiados se hayan extirpado.

Radiación

Cuando se usa la radioterapia como tratamiento definitivo, puede consistir en RT externa o braquiterapia solas o combinadas, dependiendo del tamaño del tumor (ver LIP-A). La dosis requerida también depende del tamaño del tumor, pero las dosis de 66 Gy o más generalmente son adecuadas para controlar la enfermedad. En lesiones T1 o T2, se puede disminuir la dosis total de la RT externa cuando se administra junto con braquiterapia. Cuando se aplica radioterapia en circunstancias de adyuvancia, se requieren dosis de 60 Gy, dependiendo de las características patológicas. Tanto en terapia definitiva como adyuvante, el cuello se trata con dosis para características de bajo y alto riesgo. Los pacientes con márgenes positivos o invasión (perineural, vascular y/o linfática) también se pueden tratar con quimioterapia/RT, aunque el panel no estuvo de acuerdo acerca de esta recomendación (categoría 3) (ver LIP-2).

Seguimiento/Vigilancia

El seguimiento para pacientes con tumores de labio tratados se basa únicamente en exploración quirúrgica periódica cada 1 a 4 meses durante el primer año, cada 2 a 4 meses durante el año 2, cada 4 a 6 meses durante el año 3 a 5 y cada 6 a 12 meses de ahí en adelante.

Cáncer de la Cavidad Oral

La cavidad oral incluye los siguientes subsitios: mucosa oral, reborde alveolar superior e inferior, trígono retromolar, piso de la

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

boca, paladar duro y los dos tercios anteriores de la lengua. Existe un rico aporte sanguíneo en esta área y la diseminación ganglionar regional inicial es a los grupos de ganglios del nivel I, nivel II y nivel III.

El compromiso ganglionar regional en la presentación es evidente en aproximadamente 30% de pacientes, pero el riesgo varía de acuerdo al subsitio. Por ejemplo, los primarios del reborde alveolar y el paladar duro afectan el cuello con poca frecuencia, mientras que las metástasis ocultas a cuello son comunes (50% a 60%) en pacientes con cáncer de lengua anterior. Con excepción de pacientes con enfermedad T1-2, N0 que se tratan con radioterapia definitiva, todos los pacientes se someten a algún tipo de disección de cuello. La necesidad de una disección bilateral, en lugar de disección unilateral, depende de la evaluación de riesgo de compromiso ganglionar contralateral.

Estudios y Etapificación

Además de la exploración física, biopsia y radiografía de tórax o TAC de tórax, son particularmente importantes los estudios de imagen para evaluar el compromiso mandibular y una evaluación odontológica para la etapificación (ver Tabla 1) y planeación del tratamiento de los tumores de la cavidad oral. La TAC de tórax se debe considerar para pacientes con alto riesgo de metástasis torácicas.

Tratamiento

La cirugía y RT (ver OR-A) representan el estándar de atención en lesiones de etapa temprana y lesiones extirpables localmente avanzadas en la cavidad oral. El tratamiento específico lo dicta la etapa TNM y, si en el momento del diagnóstico es N0, dependerá del riesgo de compromiso ganglionar. En este sitio es particularmente importante la participación del equipo multidisciplinario debido a las críticas funciones fisiológicas de la masticación, deglución y articulación del lenguaje, que pueden resultar afectadas. La mayoría de los panelistas prefieren el tratamiento quirúrgico para tumores extirpables de la cavidad oral. Avances recientes en reconstrucción utilizando técnicas microvasculares han llevado a mejores resultados clínicos funcionales en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Los pacientes con tumores de la cavidad oral que tienen características adversas (por ejemplo, márgenes positivos, invasión perineural) pueden recibir quimioterapia/RT (categoría 1).

La quimioterapia está reservada para el tratamiento de pacientes con enfermedad localmente avanzada, metastásica o recidivante (ver “Cáncer Avanzado de Cabeza y Cuello”). El concepto de conservación de órgano utilizando quimioterapia en el manejo inicial de enfermedad localmente avanzada extirpable no se ha estudiado en estudios específicamente diseñados para este sitio. La quimioterapia/RT se incluye en esta guía como una opción de tratamiento para pacientes con lesiones extirpables T1-3, N1-3 o T4; sin embargo, esta recomendación es categoría 3 debido a un desacuerdo importante entre los miembros del panel.

Seguimiento/Vigilancia

El seguimiento de pacientes con tumores de la cavidad oral ya tratados consiste en exploraciones físicas periódicas (ver OR-4), imagenología de tórax por indicación clínica y, si la tiroides recibió radiación, determinación del nivel de tirotropina (TSH) cada 6 a 12 meses.

Cáncer de la Orofaringe

La orofaringe incluye la base de la lengua, amígdalas, paladar blando y pared posterior de la faringe. La orofaringe es sumamente

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

rica en linfáticos. Dependiendo del subsitio afectado, 15% a 75% de pacientes se presentan con compromiso de ganglios linfáticos. Se están haciendo esfuerzos para mejorar el resultado de pacientes con cáncer localmente avanzado. Se recomienda mucho la participación en estudios clínicos.

Estudios y Etapificación

Se recomienda valoración multidisciplinaria. La etapificación precisa depende de una exploración física detallada con estudios de imagenología apropiados (ver ORPH-1). Se debe considerar TAC de tórax en pacientes con alto riesgo de metástasis a tórax. El examen de la región en CyC deberá incluir una exploración del paciente anestesiado con laringoscopio y faringoscopio. La relativa frecuencia de segundos primarios simultáneos constituye la base de la consideración de broncocoscopía y esofagoscopía. Se recomienda una evaluación odontológica, con estudios Panorex según esté indicado.

Tratamiento

El algoritmo de tratamiento se ha dividido en tres categorías de estadificación: (1) T1-2, N0-1; (2) T3-4, N0; y (3) T3-4, N+ o cualquier T, N2-3. Los tumores de etapa temprana (T1-2, N0-1) de la amígdala y base de la lengua se tratan con radioterapia definitiva (la RT se prefiere para la mayoría de las lesiones T1-2 [categoría 2B]), quimioterapia/RT concurrente para T2, N1 solamente (categoría 2B), o extirpación de primario (± disección unilateral o bilateral de cuello) (ver ORPH-2); la elección del tratamiento depende de consideraciones funcionales. La cirugía también se reserva para rescate en casos de enfermedad residual o recidivante. Existe una controversia menor entre los panelistas y por lo tanto reconocemos la opción de cirugía en este grupo de etapa temprana, reservando la radioterapia como adyuvante para pacientes con un ganglio positivo (sin características adversas) o cuyos tumores tienen características patológicas adversas (aunque la quimioterapia/RT es categoría 1 en este grupo (ver ORPH-2). Las características adversas incluyen márgenes cercanos o positivos, invasión perineural y/o linfática y/o vascular, múltiples ganglios linfáticos positivos o diseminación extracapsular; quimioterapia/RT es una recomendación categoría 1 para características adversas.

Se puede abordar enfermedad más avanzada en ausencia de adenopatía cervical usando dos rutas (ver ORPH-3): (1) quimioterapia y radioterapia concurrente de preferencia (categoría 1): o (2) cirugía y radioterapia adyuvante.[66] Esta es una área de controversia para el panel. Con el abordaje no quirúrgico, la cirugía de rescate se usa para manejar enfermedad residual o recidivante.

En pacientes con cualquier etapa T y con ganglios positivos, se muestran dos rutas (ver ORPH-4). En el abordaje no quirúrgico, todos los pacientes se evalúan para respuesta en el sitio primario y en el cuello. En pacientes que se logra una respuesta completa en el primario y el cuello, el algoritmo se divide en enfermedad N1 inicial y N2-3 inicial en cuello. Los pacientes con enfermedad N1 quedan en observación. A los pacientes con tumores más grandes se les da la opción de observación o disección de cuello (categoría 3). Existe un desacuerdo importante entre los panelistas respecto al tipo de disección de cuello requerida (selectiva comparada con exhaustiva). Los pacientes que logran tener una respuesta completa en el primario pero tienen enfermedad residual en cuello se procede a disección de cuello. Nuevamente, existe importante desacuerdo entre los panelistas respecto al tipo de disección de cuello que se debe hacer (categoría 3). A los pacientes con tumor residual en el primario se les debe ofrecer cirugía de rescate con disección de cuello según esté indicado.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Se prefiere fraccionamiento alterado cuando la radioterapia se usa como manejo único para algunos tumores grandes T2 o T3-4, N1-3 (ver ORPH-A). En pacientes que no reciben quimio y radioterapia concurrente, se prefiere fraccionamiento alterado. Los esquemas recomendados son: (1) radioterapia acelerada con refuerzo concomitante que consiste en 72 Gy aplicados a lo largo de 6 semanas usando fracciones de 1.8 Gy al volumen grande y refuerzo de 1.5 Gy como la segunda fracción diaria 6 horas después durante los últimos 12 tratamientos a un volumen más pequeño; o (2) hiperfraccionamiento que consiste en 81.6 Gy aplicados en 7 semanas con fracciones de 1.2 Gy dos veces al día con 6 horas de intervalo. Este cambio de la radioterapia estándar para lesiones grandes se hizo basándose en los resultados del protocolo RTOG 9003, que detectó una ventaja en control local en pacientes que se trataron con hiperfraccionamiento y refuerzo concomitante a comparación de aquéllos tratados con fraccionamiento estándar o fraccionamiento acelerado con una interrupción en el esquema de tratamiento.[47] Se demostró aumento en toxicidad aguda en los dos esquemas de fraccionamiento al comparar con radioterapia estándar. El esquema de refuerzo concomitante resultó en la prolongación de síntomas agudos 6 a 24 meses después de la iniciación del tratamiento, pero no se demostró diferencia significativa en la frecuencia de efectos tardíos entre los esquemas. Además del estudio RTOG, otros cuatro estudios aleatorios han demostrado mejores resultados clínicos con hiperfraccionamiento.[44,67]

Cirugía de Rescate

Los pacientes con carcimona avanzado de orofaringe que se someten a tratamiento no quirúrgico, tal como una combinación de quimioterapia y radioterapia concurrente necesitan un seguimiento muy estrecho tanto para evaluar el primario para recidiva local como para evaluar para recidiva ipsilateral o contralateral en cuello. Los pacientes que no responden completamente a quimio y radioterapia pueden requerir cirugía de rescate para el primario y el cuello. Sin embargo, todos los panelistas subrayaron las dificultades para dar seguimiento a estos pacientes para descartar recidiva local o regional. Los cambios relacionados con la radiación pueden enmascarar la recidiva local y el retraso en diagnosticar una recidiva local o regional puede ser considerable. Todos los panelistas también subrayaron la alta incidencia de complicaciones relacionadas a cirugía de rescate y que la laringectomía ocasionalmente se requiere para obtener márgenes quirúrgicos limpios o para prevenir aspiración en pacientes con cáncer avanzado de la orofaringe. Algunos de estos pacientes pueden requerir reconstrucción con colgajo libre microvascular para cubrir los defectos en el sitio primario. Los pacientes que se someten a disección de cuello pueden desarrollar complicaciones relacionadas con cicatrización retrasada de herida, necrosis de piel o exposición carotídea. Los pacientes que requieren laringectomía de rescate pueden tener alta incidencia de fístula faringocutánea y pueden requerir reconstrucción con colgajo libre del defecto laringofaríngeo o si se puede cerrar la laringe de primera intención, reforzar la línea de sutura con colgajo miocutáneo.

Seguimiento/Vigilancia

El seguimiento de pacientes tratados por cáncer de orofaringe continúa basándose en exploración física (ver ORPH-4). Se recomienda imagenología de tórax como clínicamente indicada para vigilar el surgimiento de un segundo tumor primario. En los pacientes cuya glándula tiroides ha recibido radiación se deben determinar los niveles de TSH cada 6 a 12 meses.

Cáncer de la Hipofaringe

La hipofaringe se extiende desde el borde superior del hueso

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

hioides al borde inferior del cartílago cricoides y esencialmente consiste de un tubo muscular con revestimiento que se extiende de la orofaringe al esófago cervical. Para propósitos de etapificación, la hipofaringe se divide en tres áreas: (1) el seno piriforme (el sitio más común de cáncer en la hipofaringe); (2) las paredes laterales y posteriores y (3) el área postcricoidea.

Estudios y Etapificación

Se recomienda un abordaje multidisciplinario. Una etapificación precisa depende de una exploración física detallada junto con estudios de imagen apropiados (ver HYPO-1). Se debe considerar TAC de tórax en pacientes con alto riesgo de metástasis torácicas. El examen de la región de CyC deben incluir una exploración con el paciente anestesiado usando laringoscopio y faringoscopio. La frecuencia relativa de segundos primarios es la base para considerar broncoscopía y esofagoscopía. Se recomienda una evaluación odontológica con estudios Panorex según esté indicado. En el momento del diagnóstico, aproximadamente 60% de pacientes con cáncer de hipofaringe tienen enfermedad avanzada con diseminación a ganglios regionales. Además, series de autopsia han demostrado una alta tasa de metástasis a distancia (60%) afectando prácticamente todos los órganos.[68] De esta manera, el pronóstico de pacientes con cáncer de hipofaringe es bastante malo. A pesar de cirugía radical y radioterapia, la persistencia de enfermedad locorregional, al igual que diseminación a distancia, contribuyen al mal resultado clínico de estos pacientes.

Tratamiento

Los pacientes con enfermedad extirpable se dividen en dos grupos: aquéllos pacientes con cáncer en etapa temprana (la mayoría de los T1, N0-1; T2 pequeños, N0) que no requieren una laringectomía total y aquéllos pacientes con tumor avanzado extirpable (T2-4, cualquier N) que no requieren laringectomía (ver HYPO-1). Las opciones de cirugía y radioterapia para el primer grupo (ver HYPO-2) representan un acuerdo general entre los miembros del panel. En pacientes tratados inicialmente con RT definitiva (ver HYPO-A), está indicada cirugía para enfermedad residual en cuello (recomendación categoría 3 para una disección selectiva contra exhaustiva de cuello). En pacientes con una respuesta completa en cuello se recomienda observación.

Los pacientes con enfermedad más avanzada (definida como T1, N2-3; T2-3,cualquier N) (ver Tabla 2) que requieran laringectomía total y faringectomía parcial o total se pueden manejar con cirugía o quimioterapia de inducción seguida por radioterapia. El panel otorga apoyo unánime a la recomendación de quimioterapia de inducción (categoría 1) (ver HYPO-B) como una alternativa para la cirugía de pacientes con T1, N2-3; T2-3, cualquier N, independientemente del estado de los ganglios linfáticos.[69] Considerando la pérdida funcional derivada de esta cirugía y el mal pronóstico, se insiste en la participación de estos pacientes en estudios clínicos de quimio y radioterapia concurrente.

La recomendación de la opción de quimioterapia (cisplatino y 5-fluorouracilol [FU])/radioterapia definitiva se basa en los resultados de un estudio aleatorio del EORTC.[69] Este estudio incluyó 194 pacientes elegibles con carcinoma de células escamosas extirpable del seno piriforme etapa II, etapa III o etapa IV (152 pacientes) y el pliegue ariepiglótico (42 pacientes), excluyendo pacientes con tumores T1 o N2c. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a laringofaringectomía y radioterapia postoperatoria o a quimioterapia con cisplatino y 5-FU en un máximo de tres ciclos, seguida de radioterapia definitiva. Al contrario de un esquema similar utilizado para cáncer de laringe, se requirió una respuesta completa a la

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

quimioterapia de inducción para poder proceder con la radioterapia. Los resultados publicados demostraron una sobrevida equivalente, con duración de sobrevida media y sobrevida a 3 años de 25 meses y 43%, respectivamente para el grupo quirúrgico, contra 44 meses y 57%, respectivamente, para el grupo de quimioterapia de inducción. Se logró conservar una laringe funcional en 42% de pacientes que no se sometieron a cirugía. Las tasas de falla local o regional no difirieron entre los pacientes tratados con cirugía y los tratados con quimioterapia, aunque los que recibieron quimioterapia sí demostraron una reducción significativa en metástasis a distancia como sitio de primera falla (P = .041).

Fuera de un estudio clínico, este es el único esquema de conservación de órgano recomendado por el panel porque se basa en un estudio aleatorio grande. Esto puede cambiar basándose en los datos de otros estudios aleatorios que se están actualizando actualmente. Se subraya el apego a los requerimiento de una respuesta completa a la quimioterapia y para la inclusión solamente de pacientes con la etapa TNM especificada. Como se observa en el algoritmo, se recomienda la cirugía si se presenta una respuesta menor que una respuesta parcial después de dos ciclos de quimioterapia. Si se presenta una respuesta parcial a dos ciclos de quimioterapia, los pacientes pueden recibir un ciclo adicional. Los pacientes proceden a cirugía de rescate y RT adyuvante si tienen menos que una respuesta completa después de quimioterapia adicional. Si se logra una respuesta completa, se recomienda RT definitiva. Si existe tumor residual después de RT definitiva, se recomienda disección de cuello (categoría 3 para selectiva contra exhaustiva). Si se logra una respuesta completa después de RT definitiva, se recomienda observación. La tercera opción de tratamiento es un estudio clínico multimodal de quimio y radioterapia que incluye evaluación funcional.

Se recomienda cirugía o la participación en un estudio clínico de quimioradiación para pacientes con enfermedad T4, cualquier N.

Seguimiento/Vigilancia

El esquema recomendado para evaluaciones de seguimiento de pacientes con cáncer de hipofaringe (ver HYPO-3) es el mismo que para pacientes con cáncer de la orofaringe.

Tumor Primario Oculto

Cuando los pacientes se presentan con tumor metastásico en un ganglio cervical y sin identificación de un sitio primario después de una investigación apropiada, se consideran tener un tumor “oculto” o primario desconocido. Esta es una enfermedad rara, que abarca alrededor de un 5% de pacientes que se presentan a centros de referencia. El cáncer de CyC de primario desconocido es una enfermedad muy curable. Después de una evaluación y tratamiento apropiado, la mayoría de los pacientes tienen baja morbilidad y muchos quedarán curados. El tumor primario se vuelve aparente en el seguimiento solamente en unos cuantos casos. Frecuentemente los pacientes y los oncólogos se preocupan cuando no se puede encontrar el tumor primario. Esta preocupación puede llevar a maniobras diagnósticas intensas, costosas e infructuosas.

La mayoría de los pacientes de más de 40 años que se presentan con una masa de cuello comprueban tener cáncer metastásico. El origen de la linfadenopatía casi siempre se descubre durante una exploración completa de CyC, que debe hacerse en todos los pacientes con masas cervicales antes de iniciar otros estudios. Durante la evaluación en el consultorio se debe considerar una historia previa de tumor maligno, al igual que la extirpación, destrucción o regresión de lesiones cutáneas.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Estudios

Cuando los pacientes se presentan con una masa cervical, el primer estudio debe ser aspiración con aguja fina (AAF) (ver OCC-1). La aspiración con aguja fina generalmente guía el manejo y la planeación del tratamiento. Se debe evitar la biopsia trucut o abierta porque puede alterar o interferir con el tratamiento posterior.

Cuando una biopsia con aguja demuestra carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o cáncer epitelial anaplásico y no se ha encontrado el sitio del primario, se necesitan estudios adicionales. Debe hacerse nasofaringolaringoscopía, radiografía de tórax y TAC contrastada o RMN con gadolinio. El estudio PET es opcional. Otros estudios de imagen tienen muy poco rendimiento y no se deben hacer. Si la AAF no es diagnóstica, entonces puede ser necesaria la biopsia trucut o abierta. La biopsia abierta no se debe hacer a menos que el paciente esté preparado para manejo quirúrgico definitivo del tumor maligno documentado en el quirófano. Este manejo puede implicar una disección cervical formal. Por lo tanto, no se debe hacer a la ligera una biopsia abierta de una masa cervical no diagnosticada y los pacientes deben estar bien informados de las posibles secuelas.

Cuando los estudios de imagen y el examen detallado en el consultorio (incluyendo examen de la nasofaringe, orofaringe, laringe e hipofaringe) no descubren un tumor primario, entonces se debe hacer una exploración del paciente con anestesia. Los sitios en la mucosa se deben inspeccionar y examinar. Se recomiendan endoscopías apropiadas con biopsias dirigidas de posibles sitios de tumor primario, aunque rara vez lo descubren. Muchos tumores primarios se identifican después de amigdalectomía. Sin embargo, la importancia clínica de dichos tumores es incierta. Cuando los pacientes se han tratado con amigdalectomía, sólo unos cuantos desarrollan un tumor primario clínicamente significativo.

Tratamiento

Se recomienda disección exhaustiva de cuello (niveles I a V) en todos los pacientes con carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. Si el adenocarcinoma metastásico se presenta en un nivel alto del cuello, se puede incluir una parotidectomía en la disección de cuello. Los miembros de las instituciones del NCCN tienen diferencias irreductibles de opinión respecto al manejo del paciente con tumor de células escamosas, mal diferenciado o no queratinizante, anaplásico de sitio primario desconocido o de otras histologías poco comunes (ver OCC-2). Algunos miembros consideran que dichos pacientes se deben manejar con disección cervical, mientras que otros creen que se debe usar RT primaria (categoría 3) o incluso quimio y radioterapia (categoría 3) (ver OCC-2). Si se extirpó un ganglio N1 en una biopsia abierta, entonces todas las instituciones usan radiación electiva al cuello aunque algunos solamente aplicarían radioterapia al cuello (categoría 3), mientras que la mayoría de las instituciones también aplicarían radiación a los probables sitios del primario oculto basándose en el nivel de ganglios afectados (ver OCC-3 and OCC-A). Si hubo diseminación extracapsular del tumor o si el paciente se presentó con enfermedad N2 o N3, entonces todas las instituciones usan radiación electiva a cuello aunque algunos aplicarían radioterapia solamente en cuello (categoría 3), mientras la mayoría de las instituciones también radiarían los sitios probables del primario oculto basándose en el nivel de ganglios afectados (ver OCC-4); también es una opción la quimioterapia/RT (categoría 2B). El tratamiento adicional de posibles sitios primarios en la mucosa es controvertido y ha dado lugar a considerables desacuerdos. Existe poca evidencia para apoyar una ventaja en sobrevida con radiación a posibles sitios primarios y la morbilidad de una radiación extensa de la mucosa es considerable.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Cáncer de la Laringe

La laringe se divide en tres regiones: supraglotis, glotis, y subglotis. La distribución de tumores es la siguiente: 30% a 35% en la región supraglótica, 60% a 65% en la región glótica y 5% en la región subglótica. La clasificación de etapificación de la AJCC para tumores primarios de laringe se determina con el número de subsitios afectados, movilidad de las cuerdas vocales y la presencia de metástasis (ver Tabla 3).

La incidencia y el patrón de diseminación a ganglios regionales varía con la región primaria. Más del 50% de pacientes con primarios supraglóticos se presentan con diseminación a ganglios regionales debido a una abundante red de linfáticos que cruza la línea media. No es rara la adenopatía bilateral con primarios en etapa temprana. Por consiguiente, el cáncer supraglótico con frecuencia es avanzado al momento del diagnóstico. En cambio, el drenaje linfático de la glotis es escaso y los primarios en etapa temprana rara vez se diseminan a ganglios regionales. Debido a que la disfonia es un síntoma temprano, la mayoría de los tumores de glotis están en etapa temprana al momento del diagnóstico. De modo que los tumores de glotis tienen una tasa de curación excelente, en el rango de 80% a 90%. Al igual que otros tumores de CyC, el compromiso ganglionar disminuye las tasas de sobrevida en aproximadamente 50%.

Estudios y Estadificación

La evaluación del paciente para determinar la etapa tumoral es similar para primarios de glotis y supraglotis (ver GLOT-1 y SUPRA-1). En ambos sitios, actualmente los algoritmos recomiendan explícitamente TAC contrastada y cortes delgados de la laringe, o RMN. Estos exámenes de imagenología se consideran particularmente importantes para estadificar con precisión el tumor del paciente. La TAC de tórax se debe considerar para pacientes en alto riesgo de metástasis de tórax. Se recomienda esofagograma de bario en pacientes con tumores subglóticos. Los pacientes también necesitan evaluación odontológica. Es particularmente importante el abordaje multidisciplinario para ambos sitios debido a la posible pérdida de la voz y en algunos casos, la disfunción para deglutir.

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con cáncer de laringe se divide en tres categorías: (1) tumores de la laringe glótica, (2) tumores de la laringe supraglótica sin ganglios positivos (N0) y (3) tumores de la laringe supraglótica con ganglios positivos (N+).

En pacientes con displasia severa o carcinoma in situ de la laringe, las opciones de tratamiento recomendadas incluyen extirpación endoscópica (excisión, laser o terapia fotodinámica) o RT. El NCCN también recomienda la participación en estudios clínicos. En casos de cáncer invasivo, la cirugía (laringectomía parcial con abordaje endoscópico o abierto) y la radioterapia son igualmente efectivos para tumores glóticos o supraglóticos en etapa temprana. Generalmente se prefiere la opción de radioterapia. La opción de la modalidad de tratamiento depende en el resultado funcional, el deseo del paciente, la confiabilidad del seguimiento y la condición médica en general.

El manejo del cuello lo dicta el riesgo de diseminación ganglionar oculta (DGO). La participación en estudios clínicos se prefiere en pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado que requieren laringectomía. Los tumores primarios supraglóticos y glóticos avanzados se pueden manejar quirúrgicamente con un abordaje multimodal que consiste en laringectomía total o quimio y radioterapia concurrente (de preferencia, categoría 1) y radioterapia

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

adyuvante.[70] En pacientes con cáncer de laringe, la radioterapia con administración concurrente de cisplatino es superior a quimioterapia de inducción seguida de radioterapia o radioterapia sola para conservación de laringe y control locorregional.[70] Casos seleccionados se pueden manejar con técnicas quirúrgicas que conservan la función vocal.

El panel recomienda dos abordajes no quirúrgicos para pacientes con enfermedad localmente avanzada que desean conservar la laringe. La primera recomendación es tratamiento con quimioterapia concurrente que consiste en cisplatino 100 mg/m^2 los días 1, 22 y 43 (categoría 1) y radioterapia.[70] La cirugía se reserva para el manejo del cuello según esté indicado, en aquéllos pacientes cuya enfermedad persiste después de radioterapia o aquéllos pacientes que desarrollan una recidiva locorregional posterior.

El panel ha actualizado sus recomendaciones para el manejo de tumores glóticos y supraglóticos extirpables localmente avanzados que requieren laringectomía para reflejar los resultados del estudio Intergrupo R91-11.[70] Antes de 2002, las opciones del estándar de atención recomendadas por la guía de CyC del NCCN era quimioterapia con cisplatino/5-FU seguida por radioterapia o solamente radioterapia definitiva basados en el resultado del estudio del Grupo de Estudios de Cáncer de Laringe del Administración de Veteranos (VA) publicados en 1991.[71] En las versiones de 2002-2005 de la guía, la opción recomendada es radioterapia y cisplatino 100 mg/m^2 para lograr la conservación de la laringe. El estudio R91-11 fue sucesor del estudio del Administración de Veteranos y comparó tres esquemas no quirúrgicos: (1) induction con cisplatino/5-FU seguidos por RT (brazo control e indéntico al del estudio VA); (2) RT concurrente y cisplatino 100 mg/m^2 los días 1, 22 y 43; y (3) RT sola. La radioterapia fue uniforme en los tres brazos, 70 Gy/7 semanas, 2 Gy/fx. Se usó laringectomía de rescate en caso de falla de tratamiento en todos los brazos. Los pacientes etapa III y IV (M0) fueron elegibles, excluyendo primarios T1 y primarios T4 de alto volumen (tumor que se extienda más de 1 cm hacia la base de la lengua o tumor que penetre al cartílago). Los hallazgos clave en el estudio fueron una tasa significativamente más alta de conservación de laringe a 2 años (control local) para RT y cisplatino concurrente, 88%, comparado con 74% con quimioterapia de inducción y con 69% con RT sola; no hubo diferencia significativa en conservación de laringe entre los tratamientos de RT de inducción y RT sola; y la sobrevida fue similar en todos los grupos de tratamiento. Estos resultados del R91-11 ahora cambian el estándar de atención a RT y cisplatino concurrentes para lograr conservación de laringe para tumores T2N+,T3 y T4 de bajo volumen, con cualquier N. La radioterapia sola se reserva para pacientes en la categoría de tumor extirpable con mal riesgo médico.

En pacientes con tumores glóticos T4, el abordaje estándar es una laringectomía con tiroidectomía ipsilateral y disección de cuello según sea la indicación. En pacientes con tumores glóticos T4, el panel recomienda estudios clínicos que prueban abordajes no quirúrgicos.

Para el manejo de primarios supraglóticos T4, el panel hizo una distinción entre (1) compromiso de base de la lengua de alto volumen (> 1 cm) o penetración tumoral al cartílago y (2) tumor de bajo volumen con penetración a cartílago por imagen o extensión de 1 cm o menos hacia la base de la lengua. Esta última categoría de pacientes con T4 supraglótico fue elegible para el estudio Intergrupo R91-11. El comité prefiere tratamiento no quirúrgico conservando la laringe con RT y quimioterapia concurrente

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

(categoría 1) para pacientes con enfermedad de bajo volumen cuyo tumor no penetra a través del cartílago (ver SUPRA-3 y SUPRA-7).[70] En cambio, las alternativas recomendadas para aquellos pacientes con enfermedad masiva y/o destrucción de cartílago son (1) laringectomía, tiroidectomía ipsilateral y disección selectiva ipsilateral o bilateral de cuello más quimio y radioterapia (categoría 1) o radioterapia adyuvante; o (2) un estudio clínico (ver SUPRA-4 y SUPRA-8).

Seguimiento/Vigilancia

Es particularmente importante para pacientes no tratados quirúrgicamente que se les hagan exámenes de seguimiento cuidadosos e intervalos regulares de parte de un cirujano oncólogo entrenado en CyC de modo que se detecte tempranamente cualquier recidiva local o regional y que se haga cirugía de rescate (y disección de cuello según esté indicado) (ver GLOT-3 y SUPRA-3). Los exámenes de seguimiento en muchos de estos pacientes necesitan suplementarse con endoscopía seriada o avanzadas técnicas de imagen radiológica de alta resolución debido a las cicatrices, edema y fibrosis que se presentan en tejidos laríngeos y el cuello después de radiación de altas dosis.

Carcinoma de la Nasofaringe

El carcinoma de la nasofaringe es raro en los Estados Unidos. Entre los tumores de CyC, tiene la propensión más alta para enviar metástasis a sitios a distancia. El cáncer de nasofaringe también tiene un riesgo significativo de recidivas locales aisladas después de radiación definitiva para tumores localmente avanzados.[72-75] Es curioso que las recidivas regionales sean poco comunes en esta enfermedad, presentándose solamente en 10% a 19% de pacientes.[75,76]

La guía de CyC del NCCN para la evaluación y manejo del carcinoma de nasofaringe intenta evaluar el riesgo tanto para enfermedad local como a distancia. La RT fue el tratamiento estándar para todas las etapas de esta enfermedad hasta mediados de la década de 1990 cuando los datos de tratamiento demostraron mejor sobrevida para tumores localmente avanzados tratados con RT y cisplatino concurrente.[76]

La etapa tumoral se acepta como importante para el pronóstico. La importancia pronóstica de la histología todavía es controvertida. Varias revisiones retrospectivas que indicaron control local y sobrevida parecen depender de subtipos histológicos,[75-79] mientras que un estudio no encontró ninguna asociación entre histología y estos resultados clínicos.[80] La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el cáncer de nasofaringe es la que se utiliza con mayor frecuencia. El Tipo 1 representa tumor de células escamosas bien a moderadamente diferenciados. El Tipo 2 denota tumores no queratinizantes, incluyendo carcinoma transicional y linfoepitelioma. El Tipo 3 representa carcinomas indiferenciados, incluyendo las variantes de linfoepitelioma, anaplásico, de células claras y de células fusiformes.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Estudios y Etapificación

Los estudios del cáncer nasofaríngeo incluyen historia clínica, exploración física, de la nasofaringe y biopsia, evaluación odontológica y estudios de imagen (TAC o RMN). Estos estudios son importantes para determinar la extensión completa del tumor para poder asignar apropiadamente la etapa y diseñar puertos de radiación que abarquen toda la enfermedad con dosis apropiadas. Se debe obtener una radiografía de tórax. La TAC de tórax se debe considerar en pacientes con alto riesgo de metástasis torácicas. Se recomienda abordaje mutidisciplinario. La clasificación para estadificacion de 2002 del AJCC se usa como base para las recomendaciones de tratamiento (ver Tabla 2). Se deben hacer estudios de imagen para metástasis a distancia (es decir, tórax, hígado, hueso) en pacientes con enfermedad clase 2-3/N2-3 de la OMS.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento se subdividen de acuerdo al estado de T, N y M, en lugar de alguna etapa sola. Los pacientes con tumores de nasofaringe en etapa temprana (T1, N0, M0 y tumores seleccionados T2, N0, M0) se pueden tratar con RT definitiva a la nasofaringe, con radiación electiva a cuello (ver NASO-A). La tasa del control local para estos tumores varía de 80% a 90%, mientras que los tumores T3-4 tienen una tasa de control de 30% a 65%.[77,81]

La combinación de RT y quimioterapia basada en platino ha demostrado aumentar la tasa de control local de 54% a 78%. El estudio Intergrupo 0099, que asignó aleatoriamente a pacientes a quimioterapia más RT externa comparada con radioterapia externa sola, cerró prematuramente cuando un análisis ínterim reveló una ventaja en sobrevida y sobrevida libre de enfermedad significativa a favor del grupo de quimioterapia combinada y radiación.[82] La adición de quimioterapia también disminuyó las tasas de recidiva local, regional y a distancia.

La guía recomienda quimioterapia combinada más radioterapia para lesiones T1, N1-3; y para T2-4, cualquier N (etapas IIB, III, IVA, IVB). El esquema y dosis de quimioterapia son los usados en el estudio Intergrupo 0099. Aunque es algo que se presenta rara vez, un paciente con enfermedad residual en el cuello y una respuesta completa en el primario se debe considerar para disección cervical. La terapia inicial para pacientes que se presentan con enfermedad metastásica (etapa IV) debe consistir en un esquema de quimioterapia basado en platino. Si se logra una respuesta completa, se debe administrar RT definitiva al tumor primario y cuello (ver NASO-A). Para tumor de etapa temprana, dosis de radioterapia por lo menos de 70 Gy administradas con fracciones estándar son necesarias para el control del tumor macroscópico (ver NASO-A). La braquiterapia intracavitaria ha comprobado ser eficaz como un refuerzo para enfermedad macroscópica en tumores grandes T1-2.[76]

Seguimiento/Vigilancia

El seguimiento recomendado incluye exploración física periódica y una evaluación de función tiroidea (es decir, el nivel de TSH se debe determinar cada 6 a 12 meses) (ver NASO-2). Se han detectado niveles elevados de TSH en 20% a 25% de pacientes que recibieron radiación a cuello.[83]

Cáncer Avanzado de Cabeza y Cuello

El cáncer avanzado de CyC incluye enfermedad recién diagnosticada pero irresecable (ver “Cirugía de Cabeza y Cuello”),

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

enfermedad recidivante y enfermedad metastásica. El objetivo de tratamiento para pacientes con tumor recién diagnosticado aunque inextirpable es la curación. Para el grupo de pacientes con enfermedad recidivante es curación (si la cirugía o la radiación siguen siendo factibles) o paliación (si el paciente ha recibido radioterapia previamente y el tumor es inextirpable). El objetivo para pacientes con enfermedad metastásica es paliación o prolongar la vida.

Tratamiento

Se prefiere la participación en estudios clínicos en todos los pacientes con cáncer avanzado de CyC. En pacientes con tumor inextirpable dichos estudios incluyen ensayos de esquemas de radioterapia con fracción alterada, quimio y radioterapia concurrente y sensibilizadores novedosos. En pacientes con enfermedad recidivante en quienes no es posible la terapia curativa y pacientes con metástasis, los estudios incluyen nuevos quimiofármacos y segundo tratamiento de radioterapia.

Enfermedad Inextirpable. En pacientes con un estado funcional (ECOG) de 0 o 1, el tratamiento estándar de un tumor inextirpable recién diagnosticado es quimioterapia basada en cisplatino (en monoterapia) o carboplatino y radioterapia (ver ADV-1). El panel no estuvo de acuerdo respecto a si la terapia de inducción (con cisplatino) seguida de RT debiera usarse en pacientes con ECOG de 0 a 1 (categoría 3). En aquellos pacientes con un ECOG de 2, el tratamiento recomendado es generalmente radioterapia solamente; nuevamente, el panel no se puso de acuerdo acerca del uso de quimioterapia de inducción seguida de RT (categoría 3). En los pacientes con ECOG de 3, el tratamiento recomendado es generalmente radioterapia sola o, en algunos casos, mejor terapia de apoyo.

Muchos estudios aleatorios 84-93 y meta análisis de estudios clínicos 94-96 demuestran una mejor sobrevida global, sobrevida sin actividad tumoral y control local con quimioterapia concomitante o alterna y radiación si se comparan con radioterapia sola. Todos los esquemas de quimioterapia combinada se asocian con varios grados de toxicidad aumentada en las mucosas, lo cual requiere una vigilancia estrecha del paciente, idealmente proporcionada por un equipo experimentado en el tratamiento de pacientes con cáncer de CyC. Los diversos esquemas de quimioterapia con un solo fármaco no se han comparado directamente en estudios aleatorios, por lo tanto, no está definido ningún estándar óptimo. El cisplatino en monoterapia es efectivo y relativamente fácil de administrar.

Enfermedad Recidivante. Se recomienda cirugía del tumor recidivante extirpable, generalmente seguida de radiación si aún no se ha aplicado. Si la recidiva es inextirpable y el paciente no recibió radiación previa, entonces se recomienda RT con quimioterapia concomitante en pacientes con ECOG de 0 o 1. En pacientes con enfermedad recidivante en que no es posible intentar curación con radioterapia o cirugía, el tratamiento es similar al de pacientes con metástasis. En pacientes seleccionados, se consideraría volver a aplicar radioterapia dentro de un estudio clínico.

Enfermedad Metastásica.

Las medidas paliativas adyuvantes incluyen radioterapia a áreas de enfermedad sintomática, analgésicos y fármacos en investigación con la intención de controlar tumores localmente avanzados. Se usan esquemas con quimiofármacos sistémicos en monoterapia o combinados (ver ADV-B). Las tasas de respuesta a los quimiofármacos en monoterapia varían de 15% a 35%. Los fármacos más activos incluyen cisplatino, carboplatino, paclitaxel,

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

docetaxel, 5-FU, metotrexato, ifosfamida, bleomicina y gemcitabina (para cáncer nasofaríngeo). La quimioterapia combinada resulta en tasas de respuesta mayores de 30% a 40%. Los esquemas más activos incluyen cisplatino o carboplatino, más 5-FU o un taxano.

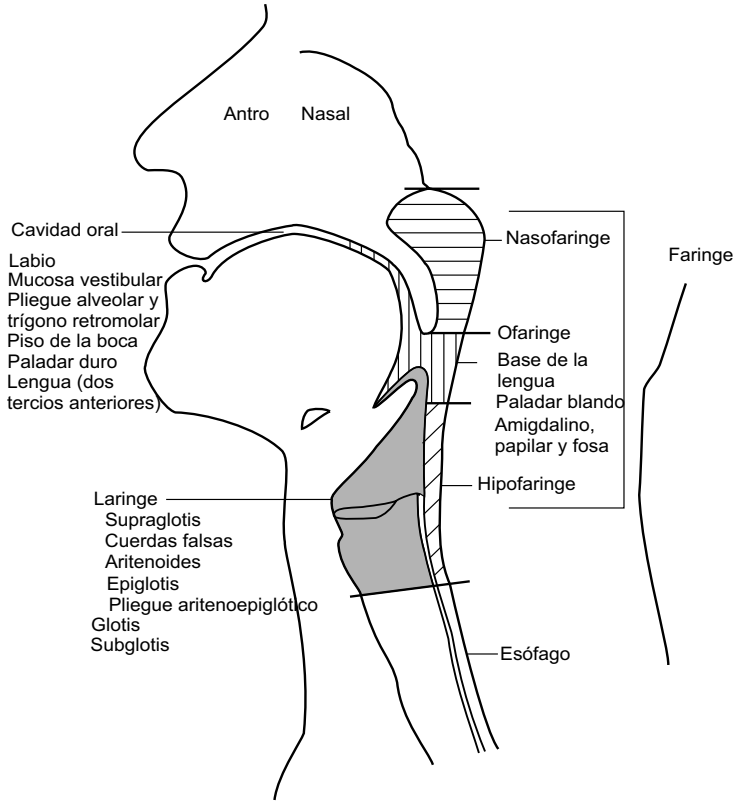
Los estudios aleatorios que evalúan una combinación de cisplatino más 5-FU en comparación con monoterapia con cisplatino, 5-FU o metotrexato, han demostrado tasas de respuesta significativamente más altas para el esquema combinado. Sin embargo, no se ha podido demostrar una ventaja en sobrevida.[97-100] La sobrevida media con quimioterapia es aproximadamente 6 mesees y la tasa de sobrevida a 1 año es aproximadamente 20%. Lograr una respuesta completa se asocia con una sobrevida más larga y, aunque pocas veces, esto se ha reportado con mayor frecuencia con esquemas combinados.

El tratamiento estándar de pacientes con cáncer de CyC incurable, recidivante o metastásico se debe dictar, en gran parte, por el ECOG del paciente en particular. A los pacientes que tienen buen ECOG (0-1) se les puede ofrecer quimioterapia combinada o en monoterapia. A los pacientes se les debe informar completamente acerca de los objetivos del tratamiento y el costo de la quimioterapia combinada, al igual que la posibilidad de mayor toxicidad. En los pacientes con un ECOG de 2, la quimioterapia con un solo fármaco o la mejor terapia de apoyo es lo más apropiado. En pacientes con un buen ECOG que tienen recidiva después de quimioterapia de primera línea, es apropiado un tratamiento de segunda línea en estudio clínico o mejor terapia de apoyo. En pacientes con ECOG de 3, es adecuado proporcionar la mejor terapia de apoyo.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

Figura 1

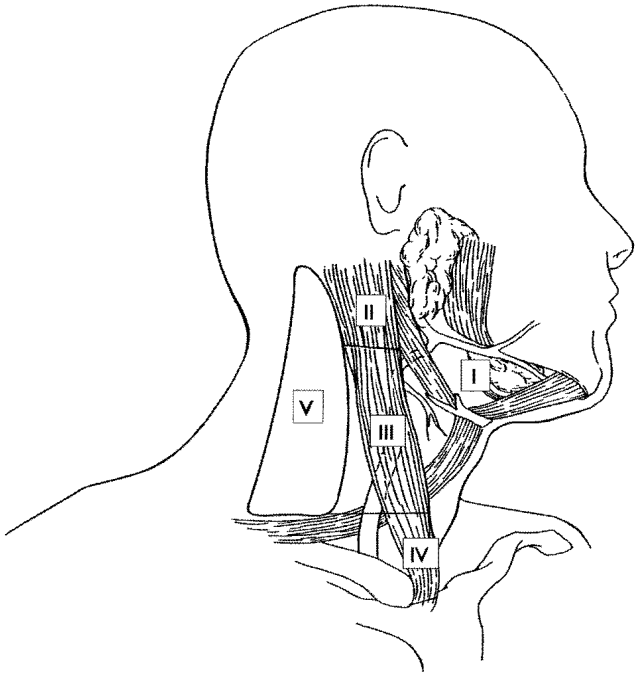
Sitios anatómicos y subsitios de la cabeza



Reprinted with permission, from CMP Healthcare Media. Source: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 9th ed. Pazdur R, Coia L, Hoskins W, et al (eds), Chapter 4. Copyright 2005, All rights reserved.

Figura 2

Nivel de designación para linfáticos cervicales en cuello derecho



Reprinted with permission, from CMP Healthcare Media. Source: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 9th ed. Pazdur R, Coia L, Hoskins W, et al (eds), Chapter 4. Copyright 2005, All rights reserved.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

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 ID, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition Springer-Verlag: New York 2002.

3. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. J Chron Dis 1970;23:455-469.

4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-383.

5. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. Laryngoscope 2000;110:593-602.

6. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, et al. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1172-1179.

7. Piccirillo JF. Impact of comorbidity and symptoms on the prognosis of patients with oral carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1086-1088.

8. Chen AY, Matson LK, Roberts D, et al. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. Head Neck 2001;23:566-572.

9. Singh B, Bhaya M, Stern J, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. Laryngoscope 1997;107:1469-1475.

10. Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, et al. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 2002;112:1988-1996.

11. Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2000;22:317-322.

12. Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1079-1085.

13. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, et al. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. Head Neck 2000;22:398-407.

14. Funk GF, Karnell LH, Whitehead S, et al. Free tissue transfer versus pedicled flap cost in head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;127:205-212.

15. Farwell DG, Reilly DF, Weymuller EA Jr., et al. Predictors of perioperative complications in head and neck patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:505-511.

16. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis 1974;27:387-404.

17. Bang D, Piccirillo JF, Littenberg B, et al. The Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) test: a new comorbidity index for patients with cancer. Paper presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 20, 2000, 2000; New Orleans, La.

18. Piccirillo JF, Costas I, Claybour P, et al. The measurement of comorbidity by cancer registries. J Reg Management 2003;30:8-14.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

19. Patrick DL, Erickson P. Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press; 1993.

20. Yueh B. Measuring and Reporting Quality of Life in Head and Neck Cancer, 2002; McLean, Virginia.

21. Rogers SN, Gwanne S, Lowe D, et al. The addition of mood and anxiety domains to the University of Washington quality of life scale. Head Neck 2002;24:521-529.

22. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. J Clin Oncol 1999;17:1008-1019.

23. Cella DF. Manual for the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Measurement System (version 3). Chicago: Rush Medical Center; 1994.

24. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, et al. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. Cancer 1996;77:2294-2301.

25. Byers RM. Neck dissection: Concepts, controversies, and technique. Semin Surg Oncol 1991;7:9-13.

26. Stringer SP. Current concepts in surgical management of neck metastases for head and neck cancer. Oncology 1995;9:547-554.

27. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous cell carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. Head Neck 1990;12:197-203.

28. Candela FC, Shah L, Jaques DP, et al. Patterns of cervical node metastases from squamous cell carcinoma of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;16:432-435.

29. Shah JP, Candela EC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinomas of the oral cavity. Cancer 1990;66:109-113.

30. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, et al. Carcinoma of the oral cavity: Factors affecting treatment failure at the primary site and neck. Am J Surg 1976;132:504-507.

31. Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of "positive margins" in surgically resected epidermoid carcinomas. Head Neck Surg 1978;1:107-111.

32. Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, et al. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1981;107:725-729.

33. Feldman M, Fletcher FH. Analysis of the parameters relating to failures above the clavicle in patients treated by postoperative irradiation for squamous-cell carcinomas of the oral cavity or oropharynx. J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:27-30.

34. Mirimanoff RO, Wang CC, Doppke KP. Combined surgery and postoperative radiation therapy for advanced laryngeal and hyopharyngeal carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:499-504.

35. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: First report of a prospective randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:3-9.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

36. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, et al. T2 Glottic cancer: An analysis of dose-time volume factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:1501-1505.

37. Amornmarn R, Prempreet T, Viravathana T, et al. A therapeutic approach to early vocal-cord carcinoma. Acta Radiol Oncol 1985;24:321-325.

38. Schwaibold F, Scariato A, Nunno M, et al. The effect of fraction size on control of early glottic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:451-454.

39. Kim RY, Marks ME, Salter MM. Early-stage glottic cancer: Importance of dose fractionation in radiation therapy. Radiology 1992;182:273-275.

40. Parson JT. Time-dose-volume relationships in radiation therapy. In: Million RR, Cassisi NJ, eds. Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott 1994;203-243.

41. Thames HD, Withers HR, Peters LJ, et al. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:219-226.

42. Withers HR, Thames HD, Peters LJ. Differences in the fractionation response of acutely and late-responding tissues. In: Kaercher KH, Kogelnik HD, Reinartz G, eds. Progress in Radio-Oncology, vol 11. New York: Raven Press 1982;287-296.

43. Bourhis J, Wibault P, Lusinchi A, et al. Status of accelerated fractionation radiotherapy in head and neck squamous cell carcinomas. Curr Opin Oncol 1997;9:262-266.

44. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 1992;25:231-241.

45. Horiot JC. [Controlled clinical trials of hyperfractionated and accelerated radiotherapy in otorhinolaryngologic cancers] [Article in French]. Bull Acad Natl Med 1998;182:1247-1260; discussion 1261.].

46. Horiot JC, Bontemps P, Lagarde C. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: Results of EORTC 22851 trial. Radiother Oncol 1997;44:111-121.

47. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2000;48:7-16.

48. Fu KK, Chan EK, Phillips TL, et al. Time, dose, and volume factors in interstitial radium implant of carcinoma of the oral tongue. Radiology 1976;119:209-213.

49. Pigneux J, Richard PM, Lagarde C. The place of interstitial therapy using iridium 192 in the management of carcinoma of the lip. Cancer 1979;43:1073-1077.

50. Mendenhall WM, Van Cise WS, Bova FJ, et al. Analysis of time-dose factors in squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth treated with radiation therapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:1005-1011.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

51. Puthawala AA, Syed AM, Neblett D, et al. The role of afterloading iridium 192 implant in the management of carcinoma of the tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:407-412.

52. Wang CC. Carcinoma of the nasopharynx. In: Wang CC, ed. Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms: Indications, Techniques and Results. Boston: Wright PSG 1983;201.

53. Goffinet DR, Fee WE, Wells J, et al. Iridium-192 pharyngoepiglottic fold interstitial implants: The key to successful treatment of base tongue carcinoma by radiation therapy. Cancer 1985;55:941-948.

54. Puthawala AA, Syed AM, Eads DL, et al. Limited external irradiation and interstitial iridium-192 implant in the treatment of squamous cell carcinoma of the tonsillar region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1595-1602.

55. Vikram B, Strong E, Shah JP, et al. A non-looping afterloading technique for base of tongue implants: Results of the first 20 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1853-1855.

56. Crook J, Mazeron JJ, Marinello G, et al. Combined external irradiation and interstitial implantation for T1 and T2 epidermoid carcinomas of base of tongue: The Creteil experience (1971-1981). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:105-114.

57. Mazeron JJ, Belkacemi Y, Simon JM, et al. Place of iridium 192 implantation in definitive irradiation of faucial arch squamous cell carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:251-257.

58. Butler EB, Teh BS, Grant WH, et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:21-32.

59. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, et al. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and Intensity-Modulated irradiation of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:577-587.

60. Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, et al. Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:1117-1126.

61. Chao KSC, Low DA, Perez CA, et al. Intensity modulated radiation therapy for head and neck cancers: the Mallinckrodt experience. Int J Cancer (Radiat Oncol Invest) 2000;90:92-103.

62. Mittal BB, Kepka A, Mahadevan A, et al. Tissue/Dose Compensation to reduce toxicity from combined radiation and chemotherapy for advanced Head and Neck Cancers. Int J Cancer (Radiat Oncol Invest) 2001;96:61-70.

63. Teh BS, Mai WY, Grant WH 3rd, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) decreases treatment-related morbidity and potentially enhances tumor control. Cancer Invest 2002;20:437-451.

64. Chen YJ, Kuo JV, Ramsinghani NS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for previously irradiated, recurrent head-and-neck cancer. Med Dosim 2002;27:171-176.

65. De Neve W, Duthoy W, Boterberg T, et al. Intensity Modulated Radiation Therapy: Results in Head and Neck cancer and Improvements ahead of us. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:460.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

66. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:69-76. Epub 2003 Dec 02.

67. Pinto LJ, Canary PCV, Araujo CMM, et al. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;21:557-562.

68. Kotwall C, Sako K, Razack MS, et al. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. Am J Surg 1987;154:439-442.

69. Lefebvre J-L, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Natl Cancer Inst 1996;88:890-899.

70. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003;349:2091-2098.

71. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991;324:1685-1690.

72. Cooper IS, Rowe JD, Newall J. Regional stage IV carcinoma of the nasopharynx treated by aggressive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:1737-1745.

73. Bailet JW, Mark RI, Abemayor E, et al. Nasopharynx carcinoma: Treatment results with primary radiation therapy. Laryngoscope 1992;102:965-972.

74. Johansen LV, Mestre M, Overgaard J. Carcinoma of the nasopharynx: Analysis of treatment results in 167 consecutively admitted patients. Head Neck 1992;14:200-207.

75. Sanguineti G, Geara F, Garden A, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: Determinants of local and regional control. Int Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:985-996.

76. Wang CC. Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms, 3rd ed. New York: Wiley-Liss. 1997:274.

77. Mesic JB, Fletcher GH, Geopfert H. Mega-voltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:452.

78. Frezza G, Barbieri F, Emiliani E, et al. Patterns of failure in nasopharyngeal cancer treated with megavoltage irradiation. Radiother Oncol 1986;5:287-294.

79. Santos IA, Gonzalez CP, Dela Fuente I, et al. Impact of change in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An experience of 30 years. Radiother Oncol 1995;36:121-127.

80. Perez CA, DeVineni VR, Marcial-Vega V, et al. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:271-280.

81. Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx: Eighteen years experience with megavoltage radiation therapy. Cancer 1976;37:2605-2612.

82. Al-Sarraf M, LeBlane M, Gin P, et al. Superiority of chemoradiotherapy vs. radiotherapy in patients with locally

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

advanced nasopharyngeal cancer: Preliminary results of intergroup (0099) (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:313.

83. Posner MR, Ervin TJ, Miller D, et al. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous-cell cancer of the head and neck. Laryngoscope 1984;94:451-454.

84. Lo TCM, Wiley AL Jr., Ansfield FJ, et al. Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A randomized study. Am J Roentgenol 1976;126:229-235.

85. Sanchiz F, Milla A, Torner J, et al. Single fraction per day versus two fractions per day vs. radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1990;19:1347-1350.

86. Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al. Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 1994;12:2648-2653.

87. Smid L, Lesnicar H, Zakotnik B, et al. Radiotherapy combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer: Preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:769-775.

88. Bachaud J-M, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:999-1004.

89. Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Cancer Inst 1996;88:583-589.

90. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 1998;338:1798-1804.

91. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous Radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. J Clin Oncol 1998;16:1318-1324.

92. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic N, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial. J Clin Oncol 2000;18:1458-1464.

93. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 2003:21:92-98.

94. Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Br J Cancer 1995;71:83-91.

95. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive Chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. J Clin Oncol 1996;14:838-847.

96. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al on behalf of the MACH-

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000;355:949-955.

97. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil vs. methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: A Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1992;10:1245-1251.

98. Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1992;10:257-263.

99. Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: What we have learned from randomized trials. Semin Oncol 1994;21:311-319.

100. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) vs. cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 1994;5:521-526.

Lecturas Recomendadas

Bourhis J, Pignon JP, Designe L, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): (1) Locoregional treatment vs. same treatment + chemotherapy (CT) (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:386a.

Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: Outcomes and patterns of failure. Head Neck 1998;20:674-681.

Datta NR, Choudry AD. Twice a day verus once a day radiation therapy in head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:132.

Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, et al. Cervical metastases of occult origin: The impact of combined modality therapy. Am J Surg 1994;168:395-399.

Gabriele P, Tessa M, Ragona R, et al. An interim analysis of phase III study on radiotherapy (RT) vs. RT plus carboplatin (CB-DCA) in inoperable stage III-IV head and neck (H&N) carcinoma (abstract). Proceedings of the 4th International Conference on Head and Neck Cancer 1996;4:116.

Greven KM, Keys JW Jr, Williams DW 3rd, et al. Occult primary tumors of the head and neck; lack of benefit from position emission tomography imaging with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose. Cancer 1999;114-118.

Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose position emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;123:294-301.

Martin H, Morfit HM. Cervical lymph node metastasis as the first symptom of cancer. Surg Gynecol Obstet 1944;78:133-159.

Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. Head Neck

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

1998;20:739-744.

Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, et al. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:52-55.

Shanta V, Krishnamurthi S. Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. Clin Radiol 1980;31:617-620.

Spaulding MD, Fisher SG, Wolf GT, et al. Cooperative laryngeal cancer study group: Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. J Clin Oncol 1994;12:1592-1599.

Talmi YP, Wolf GT, Hazuka M, et al. Unknown primary of the head and neck. J Laryngol Otol 1996;110:353-356.

Weissler MC, Melin S, Sailer SL, et al. Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;188:806-810.

Wolf GT, Fisher SG. Effectiveness of salvage neck dissection for advanced regional metastases when induction chemotherapy and radiation are used for organ preservation. Laryngoscope 1992;102:934-939.

Wolf GT, Hong WK, Fisher SF. Neoadjuvant chemotherapy for organ preservation: Current status. Proceedings of the 4th International Conference on Head and Neck Cancer 1996;4:89-97.

Versión 1.2005, 07/12/05 © 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.**

NCCN National Comprehensive Cancer Network

Guías de Práctica Clínica en Oncología – v.1.2005

Cáncer de Esófago

Versión 1.2005

Miembros del Panel de Cáncer de Esófago del NCCN

*Dr. Jaffer Ajani, Presidente
Centro Oncológico M.D. Anderson de la Universidad de Texas

*Dr. Tanios Bekaii-Saab
Hospital de Oncología Arthur G. James e Instituto de Investigación Richard J. Solove en la Universidad Estatal de Ohio

Dr. Barry Boston
Hospital de Investigación Pediátrica St. Jude/Instituto Oncológico de la Universidad de Tennessee

*Dr. Thomas A. D'Amico
Centro Oncológico Integral de Duke

Dr. Charles Fuchs
Dana-Farber/Partners CancerCare

Dr. Melvyn Goldberg
Centro Oncológico Fox Chase

Dr. James A. Hayman, MBA
Centro Oncológico Integral de la Universidad de Michigan

Dr. Thomas Hensing
Centro Oncológico Integral Robert H. Lurie de la Universidad Northwestern

Dr. David H. Ilson, PhD
Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering

*Dr. Milind Javle
Instituto Oncológico Roswell Park

Dr. Richard C. Karl
Centro Oncológico e Instituto de Investigación H. Lee Moffitt en la Universidad de Florida del Sur

Dr. Robert C. Kurtz
Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering

Dr. Gershon Yehuda Locker
Centro Oncológico Integral Robert H. Lurie de la Universidad Northwestern

Dr. Neal J. Meropol
Centro Oncológico Fox Chase

*Dr. Bruce Minsky
Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering

Dr. Mark B. Orringer
Centro Oncológico Integral de la Universidad de Michigan

Dr. James A. Posey,
Centro Oncológico Integral de la Universidad de Alabama en Birmingham

Dr. Jarvis Reed
Hospital de Investigación Pediátrica St. Jude/Instituto Oncológico de la Universidad de Tennessee

Dr. Jack Roth
Centro Oncológico M.D. Anderson de la Universidad de Texas

Dr. Aaron R. Sasson
Centro Oncológico Eppley del UNMC en el Centro Médico de Nebraska

Dr. Stephen G. Swisher
Centro Oncológico M.D. Anderson de la Universidad de Texas

Dr. Douglas E. Wood
Centro de Investigación Oncológica Fred Hutchinson/Seattle Cancer Care Alliance

Dr. Yun Yen, PhD
Centro Oncológico City of Hope

*Miembro del Comité de Redacción

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Contenido

Miembros del Panel de Cáncer de Esófago del NCCN
Estudios Diagnósticos y Evaluación (ESOPH-1)
Tratamiento Primario:
- T1-T3, En buena condición clínica, resecable (ESOPH-2)
- En mala condición clínica, T4, o no se opta por cirugía (ESOPH-3)
- Cáncer metastásico (ESOPH-5)

Seguimiento y Terapia de Rescate (ESOPH-4)

Índice de Guías
Imprimir la Guía de Cáncer de Esófago

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.

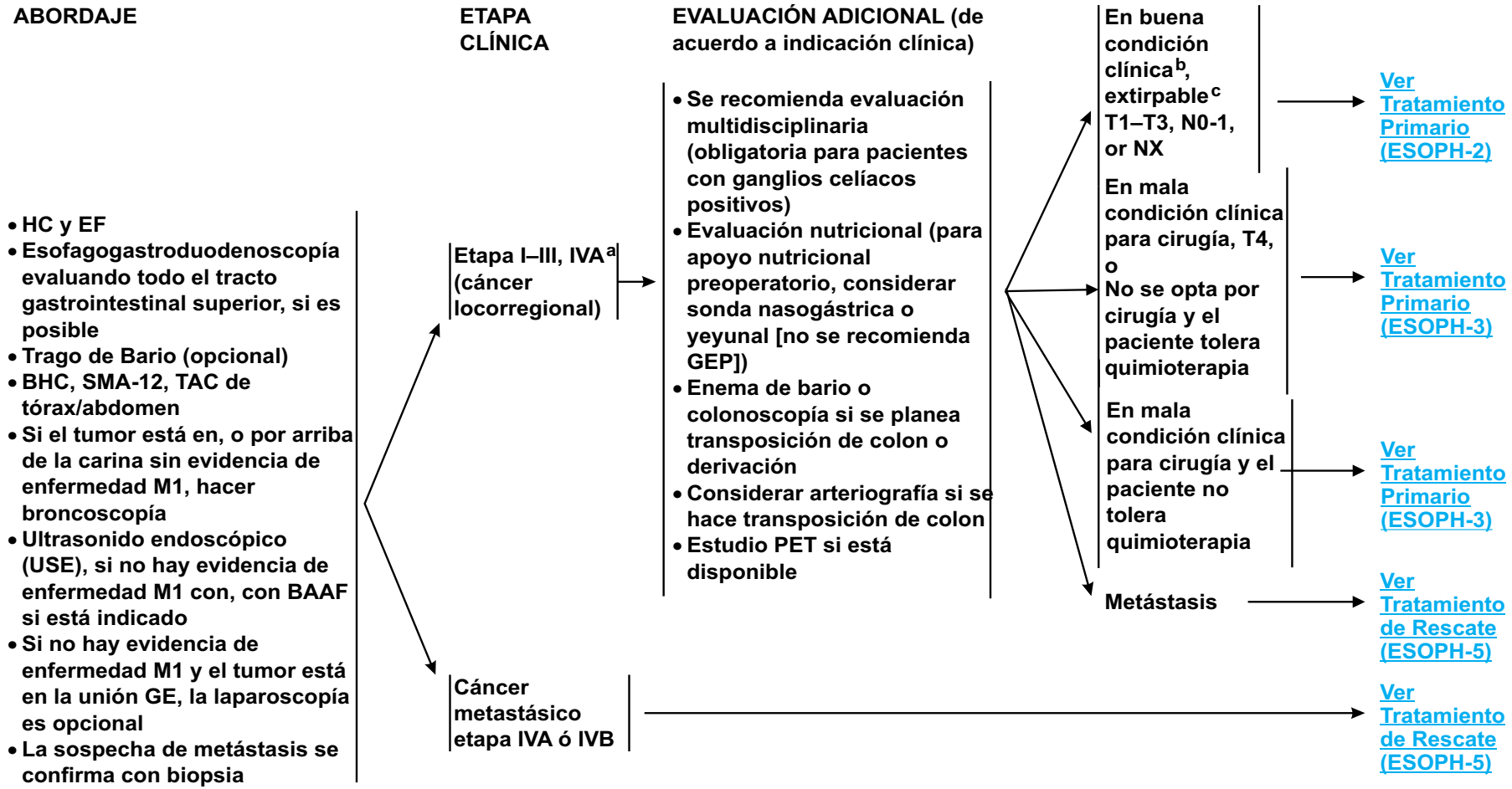
Ver Categorías de Consenso del NCCN

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, traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con permiso de NCCN. 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, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de Esófago

Índice de Guías
Contenido Cáncer de Esófago
Estadificación, MS, Referencias



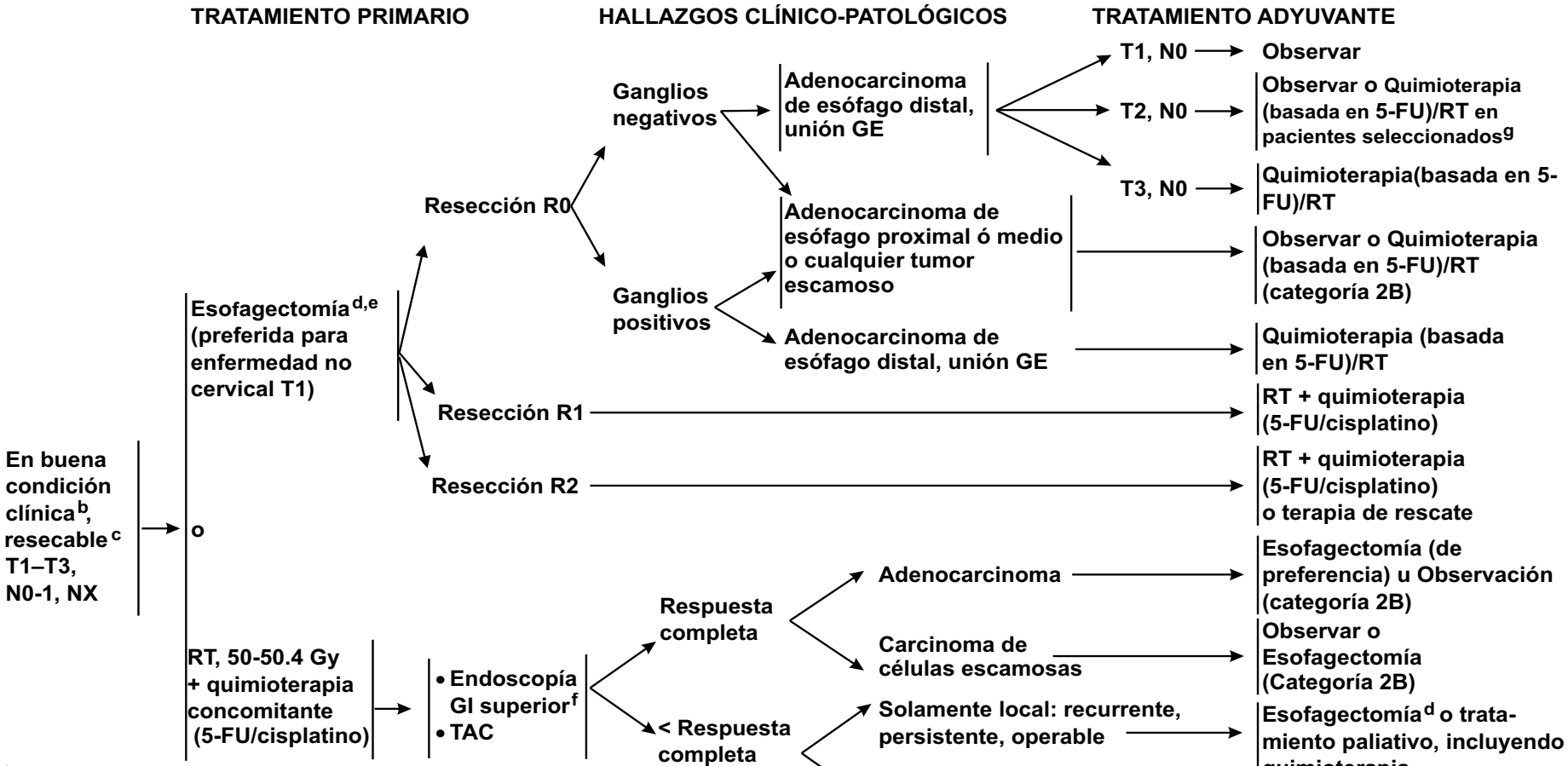
[a] Se puede considerar aún el compromiso celíaco en cáncer de unión gastroesofágica para terapia de modalidad combinada.
[b] Médicamente, el paciente puede tolerar cirugía abdominal y/o torácica mayor.
[c] La quimio-radioterapia es la modalidad preferida para cáncer de esófago cervical.

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, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de Esófago

Índice de Guías
Contenido Cáncer de Esófago
Estadificación, MS, Referencias



[b] Médicamente, el paciente puede tolerar cirugía abdominal y/o torácica mayor.
[c] La quimio-radioterapia es la modalidad preferida para carcinoma de esófago cervical.
[d] Transhiatal or transtorácica; se prefiere reconstrucción gástrica.
[e] Generalmente se prefiere yeyunostomía para apoyo nutricional postoperatorio.
[f] Evaluación ≥ 4 semanas, endoscopía con biopsia y cepillado.
[g] En pacientes de alto riesgo, como aquellos con histología mal diferenciada, invasión linfovascular, invasión neurovascular o pacientes jóvenes. Limitar a pacientes con tumores del esófago inferior o unión gastroesofágica.

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 (Ver ESOPH-4)

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de Esófago

TRATAMIENTO PRIMARIO

En malas condiciones clínicas para cirugía, T4, o rehusó la cirugía y el paciente está en condiciones de tolerar quimioterapia → **RT, 50-50.4 Gy + quimioterapia concurrente (5-FU/cisplatino) (de preferencia) ó Mejor terapia de apoyo**

En malas condiciones clínicas para cirugía y el paciente no puede tolerar quimioterapia → **Mejor terapia de apoyo**

Mejor Terapia de Apoyo

- **Obstrucción: Stent, laser, terapia fotodinámica, RT (externa o braquiterapia)**
- **Nutrición: Alimentación enteral**
- **Control del dolor: RT y/o medicamentos**
- **Sangrado: RT o cirugía y/o terapia endoscópica**
- **Dilatación esofágica**

Seguimiento (Ver ESOPH-4)

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, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de Esófago

SEGUIMIENTO

- Si está asintomático: HC&EF cada 4 m durante 1a, cada 6 m durante 2a y después anualmente
- Perfil químico + BHC, según indicación clínica
- Radiografía por indicación clínica
- Radiología y endoscopía, según indicación clínica (p. ej., Disfagia persistente o recurrente)
- Dilatación para estenosis de anastomosis

TERAPIA DE RESCATE

- Recurrencia local solamente: Cirugía previa, sin QT/RT previa → RT + QT concomitante (5-FU/cisplatino) de preferencia y/o terapia endoscópica o Cirugía (recurrencia limitada a anastomosis) → Recurrencia, Ver Terapia de Rescate (ESOPH-5)
- Recurrencia en esófago: (QT/RT previa, sin cirugía previa)
  - Resecable y médicamente operable → Cirugía → Recurrencia → Ver Enfermedad Metastásica (ESOPH-5)
  - Irresecable o médicamente inoperable → Ver Terapia de Rescate (ESOPH-5)
- Cáncer metastásico → Ver Terapia de Rescate (ESOPH-5)

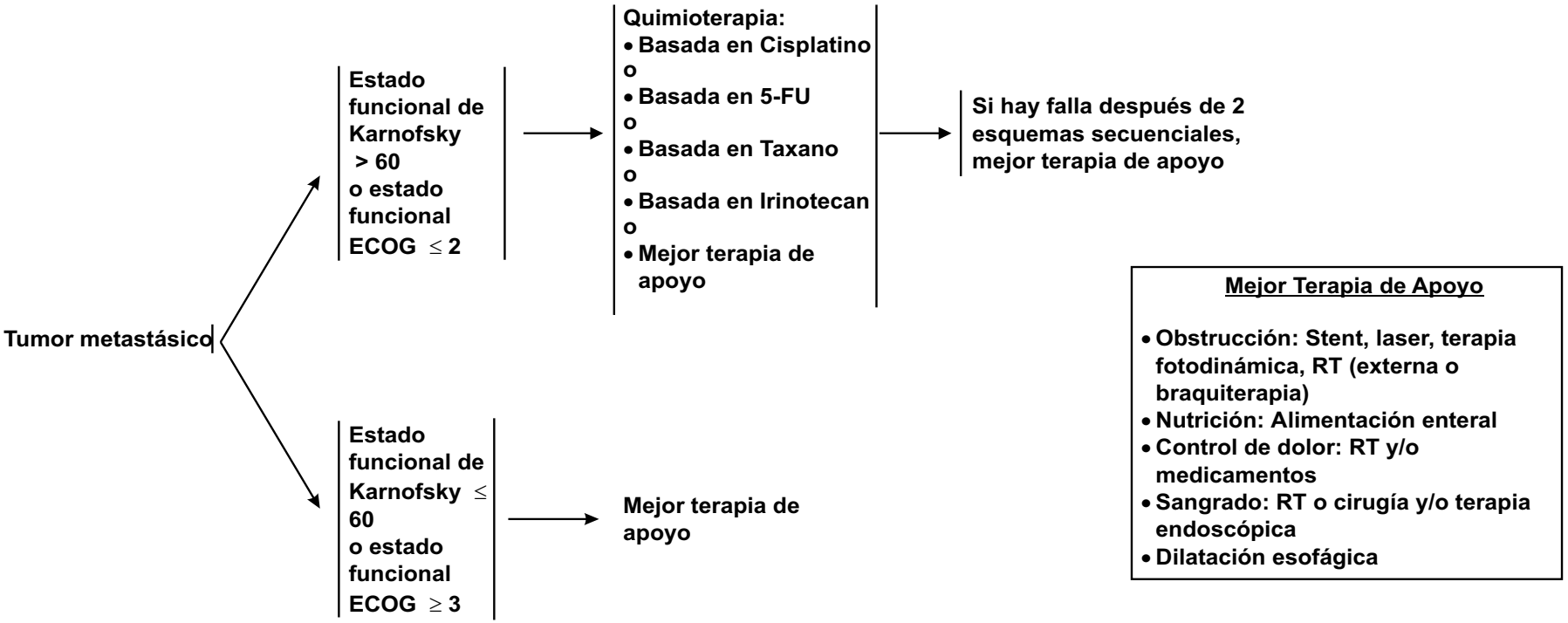
Regresar a Contenido Cáncer de Esófago

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, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de Esófago

TERAPIA DE RESCATE



Mejor Terapia de Apoyo

- Obstrucción: Stent, laser, terapia fotodinámica, RT (externa o braquiterapia)
- Nutrición: Alimentación enteral
- Control de dolor: RT y/o medicamentos
- Sangrado: RT o cirugía y/o terapia endoscópica
- Dilatación esofágica

Regresar a Seguimiento y Recidivas (ESOPH-4)

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, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Etapificación

Tabla 1

Clasificación TNM de Carcinoma de Esófago de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tumor Primario (T)

TX No es posible evaluar el tumor primario
T0 No hay evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma in situ
T1 El tumor invade la lamina propria o submucosa
T2 El tumor invade la muscularis propria
T3 El tumor invade la adventicia
T4 El tumor invade estructuras adyacentes

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX No se pueden evaluar ganglios linfáticos regionales
N0 No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1 Hay metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis a Distancia (M)

MX No se pueden evaluar metástasis a distancia
M0 No hay metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia
Tumores del esófago torácico inferior:
M1a Metastasis en ganglios linfáticos celíacos
M1b Otras metástasis a distancia
Tumores del esófago torácico medio:
M1a No se aplica
M1b Ganglios linfáticos no regionales y/u otras metástasis a distancia
Tumores del esófago torácico superior:
M1a Metástasis en ganglios cervicales
M1b Otras metástasis a distancia

Agrupación por Etapas

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Etapa III	T3	N1	M0
	T4	Cualq. N	M0
Etapa IV	Cualq. T	Cualq. N	M1
Etapa IVA	Cualq. T	Cualq. N	M1a
Etapa IVB	Cualq. T	Cualq. N	M1b

Grado Histológico (G)

GX No es posible evaluar el grado
G1 Bien diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3 Mal diferenciado
G4 Indiferenciado

**Utilizado con el permiso de la American Joint Committee on Cancer (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.

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

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 carcinomas del aparato gastrointestinal superior (GI) (aquellos que se originan en el esófago, unión gastroesofágica y estómago) constituyen un problema de salud importante en el mundo. Se calcula que se presentarán aproximadamente 36,960 casos nuevos de carcinomas de aparato GI superior y 25,080 muertes en los Estados Unidos en 2004.[1] Durante los últimos 15 años, ha habido un cambio drástico en la localización de los tumores del tracto GI superior en los Estados Unidos.[2] También se han observado cambios en histología y localización en algunas partes de Europa.[3-5]

En los países del hemisferio occidental, el sitio más común del carcinoma esofágico es en el tercio inferior del esófago, donde con frecuencia abarca la unión gastroesofágica.

Epidemiología del Carcinoma de Esófago

El carcinoma de esófago (predominantemente carcinoma de células escamosas) es el noveno tipo de cáncer más común en el mundo. Es endémico en muchas partes, particularmente en países en desarrollo.[6] La incidencia de carcinoma de esófago representa una de las variaciones más amplias, con una diferencia de 60 veces entre regiones de baja y alta incidencia.[7] Las áreas de alta prevalencia incluyen Asia, el sur y este de África y el norte de Francia.[8,9] En Estados Unidos, el carcinoma de esófago no es frecuente, constituye 1% de todos los tumores malignos y 6% de todos los tipos de cáncer GI. Se calcula que en 2004 habrán 14,250 casos nuevos y 13,300 muertes.[1]

Aunque el carcinoma de células escamosas es más común en regiones endémicas, el adenocarcinoma es más común en las áreas no endémicas, como Norteamérica y muchos países de Europa Occidental. El carcinoma de células escamosas ocurre con mayor frecuencia en hombres que en mujeres y se asocia con consumo de alcohol y tabaco.[10] Además, estos pacientes a menudo tienen historia de carcinoma de cabeza y cuello. El incremento en la incidencia puede deberse a una mayor frecuencia de reflujo gastroesofágico (ERGE) en la población general. La ERGE es una entidad común que afecta más de 30% de la población occidental.[11] Los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma predominantemente son hombres caucásicos. Alrededor de 62% de ellos tienen evidencia de esófago de Barrett, un cambio metaplásico en el recubrimiento del esófago de epitelio normal escamoso a columnar intestinal.[11]

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Etapificación

La etapificación actual del carcinoma de esófago se basa en la clasificación tumor/ganglios/metástasis (TNM) desarrollada por la American Joint Committee on Cancer (ver Tabla 1).[12] Claramente, los resultados clínicos de los pacientes dependen de la etapa del cáncer al diagnóstico. Aunque la patología quirúrgica sirve para la etapificación más precisa, el advenimiento de mejores técnicas de imagen, incluyendo ultrasonido endoscópico, ha mejorado la etapificación preclínica;[13] la tomografía por emisión de positrones con (18) F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) puede ser útil en la detección de metástasis a distancia linfáticas y hematógenas.[14] En Norteamérica y muchos países europeos, donde no se usan programas de detección temprana de cáncer de esófago, con frecuencia el diagnóstico se hace tarde en el curso de la enfermedad. Al diagnóstico, casi 50% de los pacientes tienen un cáncer que se rebasa los confines locorregionales del primario. Menos del 60% de los pacientes con cáncer locorregional pueden someterse a una resección curativa. Casi 70% a 80% de las piezas resecadas tienen metástasis en los ganglios linfáticos regionales. De esta manera, los clínicos con frecuencia se enfrentan a un carcinoma de etapa avanzada en pacientes con diagnóstico reciente.[1]

Cirugía

La incidencia de carcinoma de esófago, particularmente de adenocarcinoma del esófago distal, se ha incrementado drásticamente.[1] Se espera que la incidencia de pacientes con cáncer temprano aumente como resultado de los programas de vigilancia para epitelio columnar, y que un número creciente de pacientes sean candidatos para resección[15]

Resultados Clínicos

Uno de los desarrollos más importantes en la terapia quirúrgica del carcinoma de esófago ha sido una menor morbi-mortalidad quirúrgica como resultado de los adelantos en técnicas de etapificación, selección del paciente y sistemas de apoyo.[16] El manejo quirúrgico de pacientes con cáncer de esófago puede incluir etapificación,[17] resección con intento curativo y técnicas paliativas. La intención de la cirugía debe ser lograr una resección R0. Se deben evitar las resecciones paliativas en pacientes con tumor francamente irresecable o cáncer avanzado que pueden paliarse bien utilizando modalidades no quirúrgicas.[18,19] La sobrevida a 5 años después de resección R0 es de 15% a 20%, y la sobrevida media después de resección R0 es aproximadamente de 18 meses; no se observó diferencia en sobrevida entre grupos tratados con cirugía sola o con terapia de inducción seguida por cirugía.[20,21]

Los resultados clínicos a largo plazo dependen de la etapa inicial del carcinoma al diagnóstico. Los tumores etapa I,II y III se consideran potencialmente resecables. Una etapificación preoperatoria intensiva (incluyendo ultrasonido de esófago, tomografía por emisión de positrones [PET],[22] y técnicas de biología molecular[23]) puede dar como resultado una mejor estratificación pronóstica, mejor selección de pacientes para tratamiento quirúrgico, y mejor sobrevida global.[24] La selección de pacientes para cirugía incluye una evaluación para ver si están en buena condición clínica (por ejemplo, médicamente capaces de tolerar una cirugía abdominal y/o torácica mayor) y determinar la extensión de su cáncer. Los pacientes con comorbilidad avanzada, incluyendo enfermedad cardíaca y pulmonar severa no se consideran para resección, pero pueden beneficiarse con intervenciones paliativas no invasivas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con cáncer

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

de etapa temprana pueden tolerar la resección.

Abordajes Quirúrgicos

Se pueden usar varios abordajes quirúrgicos, dependiendo del tamaño y localización del tumor primario y la preferencia del cirujano. La localización óptima de la anastomosis ha sido objeto de debate. Las ventajas de la anastomosis cervical incluyen una resección más extensa del esófago, la posibilidad de evitar una toracotomía, síntomas de reflujo menos severos y complicaciones menos serias relacionadas con fuga de la anastomosis. Las ventajas de la anastomosis torácica incluyen una menor incidencia de fuga de la anastomosis y una tasa menor de estenosis.[25] Aunque algunos cirujanos prefieren la transposición de colon, la mayoría utilizan el estómago como el conducto para sustituir el esófago después de la esofagogastrectomía. La transposición de colon generalmente se reserva para pacientes que han tenido cirugía gástrica previa u otros procedimientos que hayan devascularizado el estómago. El uso del conducto gástrico simplifica el procedimiento y se asocia con una satisfacción equivalente del paciente y menos complicaciones postoperatorias.[26]

Varios abordajes son aceptables para una esofagogastrectomía. La esofagogastrectomía de Ivor-Lewis usa incisión abdominal y torácica derecha, con anastomosis esofagogástrica torácica superior (a nivel o por arriba de la vena ázigos).[27] Se moviliza el estómago para usarlo como conducto, con disección de los ganglios celíacos y gástricos izquierdos, división de la arteria gástrica izquierda y preservación de las arterias gastroepiplóica y gástrica derecha. Este abordaje se puede utilizar para lesiones en cualquier localización torácica, pero los márgenes pueden ser inadecuados para tumores en el esófago medio. La esofagogastrectomía transhiatal se realiza utilizando incisión abdominal y cervical izquierda.[28] La movilización del estómago para usarlo como el conducto se lleva a cabo como en la esofagogastrectomía de Ivor-Lewis. Este procedimiento se completa por la incisión abdominal, y el conducto gástrico se pasa a través del mediastino y se exterioriza en la incisión cervical para la anastomosis esofagogástrica. Este abordaje se puede utilizar para lesiones en cualquier localización torácica, sin embargo, la disección transhiatal de tumores del esófago medio grandes, adyacentes a la tráquea es difícil y puede resultar peligrosa.

La esofagogastrectomía toracoabdominal izquierda utiliza una incisión abdominal en continuidad con una torácica izquierda, a través del octavo espacio intercostal. La movilización del estómago para utilizarse como el conducto se lleva a cabo como se describió previamente y la esofagectomía se realiza por la toracotomía izquierda. La anastomosis esofagogástrica se hace en el tórax izquierdo, generalmente por arriba de la vena pulmonar inferior, aunque se puede hacer más alta si se tuneliza el conducto por debajo del cayado aórtico. Este abordaje se puede usar para lesiones de esófago distal.

La esofagectomía de mínima invasión podría disminuir la morbilidad, sin embargo solo se han publicado pocas series. Un estudio de cirugía de mínima invasión en 77 pacientes reportó que no hubo mortalidad operatoria u hospitalaria, las tasas de complicaciones mayores y menores fueron 27% y 55% respectivamente.[29] La cirugía abierta debe seguir siendo el estándar hasta que haya estudios que demuestren las ventajas de los abordajes de mínima invasión.

Radioterapia

Varias series históricas han reportado resultados del uso de

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

radioterapia externa (RT) sola. La mayoría de estas series incluyen pacientes con características desfavorables, tal como tumor clínico T4. En general, la sobrevida a 5 años de pacientes tratados con dosis convencionales de RT sola es 0% a 10%.[30-32] Shi y colaboradores[33] reportaron un 33% de sobrevida a 5 años con el uso de fraccionamiento acelerado tardío con una dosis total de 68.4 Gy. Sin embargo, en el estudio 85-01 del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG), en que los pacientes del brazo de radioterapia sola recibieron 64 Gy a 2 Gy/d con técnicas convencionales, todos los pacientes murieron de cáncer en 3 años.[34,35] Por lo tanto, el panel recomienda que la RT sola generalmente se debe reservar para paliación o para pacientes que clínicamente no pueden tolerar la quimioterapia.

Otras alternativas de radioterapia, como los sensibilizadores de células hipóxicas y el hiperfraccionamiento, no han resultado en una ventaja clara en sobrevida. La experiencia con radiación intraoperatoria como una alternativa a la radioterapia externa es limitada.[36] La RT conformacional y de intensidad modulada se están investigando en la actualidad.[37] En terapia adyuvante, los estudios aleatorios no muestran una ventaja en sobrevida para la RT preoperatoria o postoperatoria sola.[38] Un meta-análisis del Grupo Colaborativo de Cáncer de Esófago tampoco demostró evidencia clara de ventaja en sobrevida con radioterapia preoperatoria.[39]

Quimio-radioterapia

Se han buscado múltiples modalidades de manejo para el tratamiento del cáncer de esófago debido a las bajas tasas de sobrevida general de los pacientes tratados solo con resección.[40,41] El único estudio aleatorio que fue diseñado para administrar dosis adecuadas de quimioterapia sistémica con RT concomitante fue el estudio RTOG 85-01 reportado por Herskovic y colaboradores[34] y otros.[35,42] Este estudio de intergrupo principalmente incluyó pacientes con carcinoma de células escamosas. Los pacientes recibieron 4 ciclos de 5-fluorouracilo (5-FU) y cisplatino. Se aplicó RT ((50 Gy a 2 Gy/d) de manera concurrente con el día 1 de quimioterapia. El brazo control fue RT sola, aunque con una dosis más alta (64 Gy) que en el brazo con modalidad combinada. Los pacientes que se asignaron de manera aleatoria a recibir terapia combinada tuvieron una mejoría significativa tanto en sobrevida media (14 versus 9 meses) como en sobrevida a 5 años (27% versus 0%).[35] Con un seguimiento mínimo de 5 años, la sobrevida a 8 años fue de 22%.[42] La incidencia de falla local como el primer sitio de recaída (definido como persistencia local con recurrencia) también fue menor en el brazo de terapia combinada (47% versus 65%).

El estudio INT 0123 fue el estudio seguimiento del RTOG 85-01. En este estudio, los pacientes con carcinoma de células escamosas (85%) o con adenocarcinoma (15%) que fueron seleccionados para un abordaje no quirúrgico, se asignaron aleatoriamente a un esquema de terapia combinada ligeramente modificado del estudio RTOG 85-01 con 50.4 Gy versus, la misma quimioterapia y una dosis de radiación más alta (64.8 Gy). No se observó ninguna diferencia significativa en los 218 pacientes elegibles, ni en sobrevida media (13.0 versus 18.1 meses), sobrevida a dos años (31% versus 40%) y falla o persistencia locorregional (56% versus 52%) entre los brazos de RT de dosis alta y convencional.[43] Estudios recientes han utilizado fármacos más nuevos, como los esquemas basados en paclitaxel,[44,45] docetaxel,[46] oxaliplatino,[47] o irinotecan.[48,49] Estudios aleatorios comparando la terapia de modalidad combinada preoperatoria con cirugía sola en pacientes con tumores clínicamente resecables muestran resultados

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

contradictorios. [21,50-53] Por lo tanto, aunque este abordaje es razonable, continúa en investigación.[54] En pacientes con tumor resecable, la quimio-radioterapia mas cirugía reducen significativamente la mortalidad a 3 años en comparación con cirugía sola, como se demuestra en un reciente meta-análisis; la quimio-radioterapia preoperatoria también redujo la etapa del tumor.[55] Sin embargo, la mortalidad postoperatoria aumentó significativamente con la quimio-radioterapia neoadyuvante. Un meta-análisis reciente evaluó nueve estudios controlados aleatorizados (> 1000 pacientes) comparando quimio-radiación neoadyuvante y cirugía versus cirugía sola en cáncer de esófago.[56] Este meta-análisis encontró que la quimio-radiación neoadyuvante y cirugía mejoraron la sobrevida a 3 años y redujeron la recaída locorregional comparado con cirugía sola. Dichos análisis solo sugieren que los abordajes preoperatorios requieren más investigación.

Braquiterapia

La braquiterapia sola es una modalidad paliativa y da como resultado una tasa de control local de 25% a 35% y una sobrevida media de aproximadamente 5 meses.[57] En el estudio aleatorio de Sur y colegas,[57] no hubo ninguna diferencia significativa en el control local o sobrevida con braquiterapia de altas dosis comparada con radioterapia externa. En el estudio RTOG 92-07, 75 pacientes recibieron el esquema de terapia combinada RTOG 85-01 (5-FU/cisplatino/50 Gy) seguido por una sobreimpresión intraluminal.[58] La falla local fue de 27%, y la toxicidad aguda incluyó 58% con grado 3, 26% con grado 4 y 8% con grado 5. La incidencia acumulada de fístula fue de 18% por año y la incidencia cruda fue de 14%. Por lo tanto, el beneficio adicional de agregar braquiterapia intraluminal a la radiación o terapia de modalidad combinada, aunque razonable, sigue siendo poco claro.

Quimioterapia

La quimioterapia puede proporcionar paliación transitoria en algunos pacientes con carcinoma locorregional avanzado, pero otros abordajes (incluyendo la terapia de modalidad combinada) son más efectivos para este propósito. La quimioterapia sola se ha investigado en forma preoperatoria. Los resultados preliminares de un estudio intergrupal (Intergrupo 0113), en que se dividieron aleatoriamente pacientes con carcinoma de esófago de ambos tipos histológicos potencialmente resecable para recibir o quimioterapia preoperatoria con 5-FU más cisplatino o cirugía sola, no demuestran ningún beneficio en sobrevida entre los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria.[20]

El Medical Research Council (MRC) publicó su estudio, que incluyó 802 pacientes con carcinoma potencialmente resecable.[59] En este estudio, los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir ya sea: (1) 2 ciclos de 5-FU preoperatorio (1000 mg/m^2 por día en infusión continua durante 4 días) y cisplatino (80 mg/m^2 el día 1) repetido cada 21 días seguido de cirugía; o (2) cirugía sola. Sin embargo, este estudio tuvo varios problemas clínicos metodológicos. Casi 10% de pacientes recibió radioterapia preoperatoria fuera de protocolo, y los pacientes reclutados en China quedaron excluídos. En un seguimiento corto de 2 años, hubo una ventaja en tiempo de sobrevida de 3.5 meses (16.8 contra 13.3 meses) en el grupo tratado con quimioterapia preoperatoria. La sobrevida media del grupo control es menor a la esperada. Sería necesario un seguimiento más largo para evaluar si esta ventaja en tiempo de sobrevida prevalece. El panel no recomienda quimioterapia preoperatoria como estándar de atención. De esta manera, en la

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

actualidad, la quimioterapia preoperatoria no se puede recomendar fuera de un protocolo en el tratamiento de carcinoma locorregional de esófago. De manera similar, no hay quimioterapia sistémica postoperatoria estándar para pacientes que se han sometido a resección R0 (ver ESOPH-2).

La lista de fármacos quimioterápicos establecidos que se consideran activos contra carcinoma de esófago es pequeña. En los últimos 25 años, solo 16 fármacos citotóxicos se investigaron sistemáticamente contra carcinoma metastásico de esófago.[60] La actividad de casi todos estos agentes fue establecida contra histología de células escamosas. El cisplatino se ha considerado uno de los fármacos más activos, con una tasa de respuesta en monoterapia en un rango constante de 20% o más.[61] Fármacos más antiguos considerados activos incluyen 5-FU, mitomicina, cisplatino, bleomicina, metotrexato, mitoguazona, doxorrubicina y vindesina.[62] Fármacos nuevos que han mostrado actividad incluyen paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, oxaliplatino con 5-FU, lobaplatino, irinotecan, nedaplatino y gefitinib.[63-69]

La quimioterapia combinada para carcinoma metastásico de esófago continúa evolucionando. Comparado con adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas parece ser más sensible a quimioterapia, quimiorradiación o radioterapia. Sin embargo, el resultado clínico a largo plazo no es distinto en pacientes con los dos tipos histológicos.[20] La combinación de 5-FU con cisplatino se considera una terapia aceptable, siendo el esquema más investigado y más comúnmente utilizado en pacientes con carcinoma de esófago. Las tasas de respuesta reportadas de esta combinación varían entre 20% y 50%.[62] Paclitaxel combinado con 5-FU y cisplatino ha demostrado actividad en pacientes con carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma.[70] Además, la combinación de irinotecan (CPT-11) y cisplatino parece tener actividad particularmente contra carcinoma de células escamosas.[71] Un estudio reciente fase II (35 pacientes) demostró que un esquema de carboplatino y paclitaxel era moderadamente activo (43% de respuesta) en pacientes con cáncer avanzado; sin embargo, 52% tuvo neutropenia (grado 3-4).[72] El Southwest Oncology Group Study hizo un estudio fase II de gemcitabina y cisplatino en 64 pacientes con cáncer metastásico de esófago; la sobrevida media fue de 7.3 meses.[73] Otro estudio fase II evaluó gemcitabina y cisplatino en 42 pacientes con cáncer de esófago avanzado, con un 45% de tasa de respuesta en pacientes evaluables.[74] Docetaxel, cisplatino e irinotecan dieron 63% de tasa de respuesta (10/16 pacientes) en un estudio reciente fase II.[75] Aunque la quimioterapia combinada con frecuencia da una mayor tasa de respuesta, se puede asociar con mayor morbilidad.

Paliación Endoscópica

Los pacientes con cáncer de esófago se pueden beneficiar con técnicas no invasivas para tratar obstrucción, disfagia, fístula traqueoesofágica y sangrado gastrointestinal. En pacientes con carcinoma irresecable o incurable asociado con disfagia, la meta más realista debe ser el dar alivio sintomático, lo cual puede mejorar el estado nutricional, la sensación de bienestar y la calidad de vida global.[76]

Los métodos paliativos endoscópicos actualmente disponibles para resolver la disfagia incluyen dilatación con balón o bujías, termocoagulación (laser), inyección de alcohol o quimioterápicos, terapia fotodínámica (TFD), radiación intracavitaria y colocación de una prótesis de plástico o metal expandible.[77-88] La combinación de TFD y los stents autoexpandibles proporcionan la mejor

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

paliación en la mayoría de los pacientes con obstrucción y carcinoma inrresecable.[18,19] Los pacientes con fístula traqueoesofágica generalmente se tratan efectivamente con la colocación de un stent de metal autoexpandible recubierto de silicón, evitando la exclusión esofágica paliativa y bypass (puente) en la mayoría de los pacientes. La colocación de una sonda de gastrostomía o yeyunostomía puede ayudar a mejorar el estado nutricional de los pacientes.

Guías de Tratamiento

Estudios Diagnósticos

A los pacientes recién diagnosticados se les debe realizar historia clínica completa, exploración física y endoscopía del tracto gastrointestinal superior. Se requiere la confirmación histológica de carcinoma. Los pacientes en quienes no se puede visualizar el tracto gastrointestinal superior se debe realizar un estudio de bario de doble contraste. También se debe hacer biometría hemática completa, análisis de química clínica completo, pruebas de coagulación y tomografía computada (TAC) de tórax y abdomen. Si el carcinoma se localiza en, o por arriba de la carina, se debe hacer broncoscopía (incluyendo biopsia de cualquier anormalidad y citología de los lavados).

En este punto, si no hay evidencia de metástasis, se recomienda ultrasonido endoscópico (con AAF si hay indicación clínica). Además, si el carcinoma se localiza en la unión gastroesofágica, la etapificación laparoscópica de la cavidad peritoneal es opcional. Se han utilizado estudios PET en la evaluación del cáncer de esófago y es un procedimiento de estadificación recomendado en pacientes con probable tumor localizado. La sospecha de metástasis se debe confirmar con biopsia. Estos estudios diagnósticos permiten dividir a los pacientes en dos grupos: (1) pacientes con aparente carcinoma locorregional (etapas I a III, IVA) y (2) aquellos con evidente carcinoma metastásico (etapa IVA o IVB).

Unión Esofagogástrica

El cáncer de la unión esofagogástrica ha sido caracterizado por Siewert y colegas.[89,90] Si el centro del tumor o más de 66% de la masa tumoral se localiza más de 1 cm arriba de la unión gastroesofágica, entonces el tumor se clasifica como un adenocarcinoma del esófago distal, tipo 1. Si el centro del tumor o masa tumoral se encuentra localizada dentro de 1 cm oral y 2 cm distal a la unión gastroesofágica anatómica, este adenocarcinoma se clasifica como tipo II. Si el centro del tumor o más de 66% de la masa tumoral se localiza más de 2 cm abajo de la unión gastroesofágica anatómica, estos adenocarcinomas se clasifican como una serie de tumores (adenocarcinoma de la unión gastroesofágica tipo III).[89]

En 2000, la clasificación cambió ligeramente. Los pacientes cuyos tumores tienen un centro que está a 5 cm proximal o distal al cardias anatómico se clasifican como adenocarcinomas de la unión esofagogástrica. Estos tumores incluyen adenocarcinoma tipo I, que puede infiltrar la unión esofagogástrica desde arriba; adenocarcinoma tipo II, que se origina de la unión esofagogástrica; y adenocarcinoma tipo III, o carcinoma gástrico subcardial, que infiltra hacia arriba de la unión esofagogástrica desde abajo.[90]

Siewert y colaboradores observaron que la descripción de estos tipos de tumores es puramente morfológica basada en la localización anatómica del epicentro del tumor o la localización de la masa tumoral.[90] Varias técnicas utilizadas para realizar esta determinación pueden incluir esofagograma de bario, esofagoscopía y TAC. Se puede preferir un abordaje terapéutico

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

individualizado en pacientes específicos y para localizaciones específicas del tumor, basado en una cuidadosa etapificación pretratamiento. Se pueden refinar las decisiones terapéuticas considerando la localización del tumor individual y los requerimientos específicos para el control local.

Evaluación Adicional

En pacientes con aparente carcinoma locorregional, podrán hacer falta evaluaciones adicionales para evaluar su condición médica. Estas evaluaciones son obligatorias para pacientes con enfermedad celíaca positiva y pueden incluir estudios de función pulmonar, pruebas cardíacas y evaluación nutricional. Para apoyo nutricional preoperatorio se deberá considerar una sonda nasogástrica o de yeyunostomía; no se recomienda gastrostomía endoscópica percutánea (GEP). Además, podrá ser necesaria una evaluación del colon con radiografía por enema de bario o colonoscopía si se planea transposición de colon como parte del procedimiento quirúrgico. En algunos de estos casos se deberá considerar una angiografía de la arteria mesentérica superior. Si está disponible, es útil un estudio PET. Debido a que el manejo del cáncer de esófago requiere la experiencia de varias disciplinas---cirugía torácica, radioterapia, oncología médica, apoyo nutricional y pulmonar y endoscopía---se recomienda una evaluación multidisciplinaria.

Tratamiento Primario

Los pacientes con condición médica adecuada con un carcinoma extirpable (etapas I-III, IVA o T1-T3, N0-1, o NX) tienen dos opciones (ver ESOPH-2): esofagectomía o quimiorradioterapia definitiva. La elección del procedimiento quirúrgico depende de la preferencia de la institución participante. Sin embargo, se recomienda la cirugía en pacientes cuyo carcinoma se encuentra debajo del nivel de la carina y en quienes se prefiere un procedimiento que incluya reconstrucción gástrica. La quimiorradioterapia deberá incluir 50.4 Gy de radioterapia con quimioterapia concurrente con 5-FU/cisplatino. Los fármacos quimioterápicos fuera de este esquema se consideran en investigación. Se han estudiado muchas combinaciones,[45,49,91,92] sin embargo, ninguna se puede recomendar para uso rutinario debido a la falta de datos comparativos. La quimiorradioterapia es la modalidad de elección para carcinoma de esófago cervical.

Después de la esofagectomía (ver ESOPH-2), los pacientes con resección R0 sin metástasis ganglionares tienen tres opciones: (1) aquellos con T1, N0 deben ser observados y puede no recomendarse ningún otro tratamiento en ausencia de cáncer evidente; (2) aquellos con T2, N0 se pueden observar o pacientes seleccionados pueden recibir quimioterapia (basada en 5-FU)/RT y (3) aquellos con T3, N0 pueden recibir quimioterapia (basada en 5-FU)/RT. Los pacientes seleccionados (con tumor limitado al esófago inferior o unión gastroesofágica) con T2, N0 serán (1) pacientes de más alto riesgo con histología poco diferenciada, invasión linfovascular o neurovascular, o (2) pacientes jóvenes. A los pacientes con resecciones R1 se les debe ofrecer radioterapia con quimioterapia de 5-FU/cisplatino. Los pacientes con resecciones R2 se deberán tratar con quimiorradiación (RT más 5-FU/cisplatino) o terapia de rescate, dependiendo de la extensión del cáncer. En pacientes que se encuentran con ganglios positivos después de cirugía (resección R0), el tratamiento a seguir se basa en la localización e histología de la lesión. Los pacientes con adenocarcinoma de esófago distal o unión gastroesofágica deberán recibir quimioterapia adyuvante postoperatoria (basada en 5-FU) y RT,[93] mientras que los pacientes con adenocarcinoma del esófago torácico proximal o medio, o cualquier carcinoma escamoso se pueden observar o pueden recibir

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

quimioterapia (basada en 5FU)/RT, aunque faltan datos comparativos para esta recomendación (categoría 2B).

En pacientes tratados con quimiorradioterapia definitiva, se recomienda un estudio TAC al igual que una endoscopía del aparato GI superior 4 a 6 semanas después de terminar su tratamiento. Si se puede documentar una respuesta clínica completa, al paciente con adenocarcinoma se le puede ofrecer esofagectomía (de preferencia) o se puede observar (categoría 2B); sin embargo, el paciente con carcinoma de células escamosas se puede observar o bien ofrecer esofagectomía (categoría 2B). Si hay evidencia de persistencia o recurrencia se puede ofrecer esofagectomía u otros métodos para paliación (p.ej., quimioterapia, terapia endoscópica).

Los pacientes con carcinoma irresecable (T4) o aquellos que no opten por cirugía se pueden tratar con 50 to 50.4 Gy de radioterapia y quimioterapia concurrente con 5-FU/cisplatino (de preferencia). Otras combinaciones --tales como taxano/cisplatino o irinotecan/cisplatino[45,49] -- se han utilizado y estudiado solamente en estudios fase II y no se recomiendan fuera de protocolo debido a la falta de datos comparativos. La mejor terapia de apoyo (ver ESOPH-3) es una alternativa razonable en pacientes con cáncer inoperable y se recomienda si el paciente no puede tolerar la quimioterapia.

Seguimiento

Todos los pacientes deberán ser vigilados sistemáticamente (ver ESOPH-4). En pacientes asintomáticos, el seguimiento incluirá historia clínica completa y exploración física cada 4 meses durante 1 año, después cada 6 meses durante 2 años y después anual. Por indicación clínica, se deberá hacer una biometría hemática completa, evaluación química sérica completa y radiografía de tórax. También se deben considerar endoscopía y otros estudios radiológicos de acuerdo a su indicación clínica (p.ej., disfagia persistente o recidivante). Además, algunos pacientes pueden requerir dilatación de una estenosis en la anastomosis o inducida por quimiorradiación.

Terapia de Rescate

La terapia de rescate puede variar de una intervención agresiva con intención curativa en pacientes con recidiva locorregional a un tratamiento con intención estrictamente paliativa en pacientes cuya curación no es posible. En pacientes con recidiva local que no han recibido RT o quimioterapia, se prefiere RT y quimioterapia concomitante (5-FU/cisplatino); otras opciones incluyen terapia endoscópica o cirugía. Por ejemplo, una nueva resección se puede considerar en pacientes seleccionados con recidiva en la anastomosis. En pacientes que desarrollan una recidiva locorregional resecable después de quimiorradioterapia pero que no se han operado, el clínico deberá determinar si el paciente está en condiciones de operarse y si la recidiva es técnicamente resecable. Si cumple con ambos criterios, la cirugía continúa siendo una opción. Si el paciente tiene otra recidiva después de cirugía, el carcinoma se deberá considerar incurable y el paciente debe recibir tratamiento paliativo. A los pacientes que no estén en condiciones médicas adecuadas y aquellos que desarrollan una recidiva inextirpable después de quimiorradioterapia se les puede ofrecer braquiterapia, tratamiento con laser, TFD o cualquier otra medida de la mejor terapia de apoyo incluyendo dilatación de esófago, control del dolor, alimentación enteral y/o tratamiento para controlar las hemorragias (ver ESOPH-5).

En pacientes con carcinoma metastásico, solamente es apropiada la terapia de apoyo. El ofrecer la mejor terapia de apoyo sola o

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

junto con quimioterapia deberá basarse en el estado funcional del paciente. A los pacientes con un puntaje de estado funcional de Karnofsky de 60 o menos o con un puntaje de 3 o más en la escala del Grupo Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Group ECOG), se les deberá ofrecer solamente la mejor terapia de apoyo. A los pacientes con mejor estado funcional se les puede ofrecer solamente la mejor terapia de apoyo o bien con quimioterapia. Si se escoge quimioterapia para paliación, se deberá animar a los pacientes a que participen en un estudio clínico disponible. Fuera de un estudio clínico, la quimioterapia del paciente puede consistir en un esquema basado en 5-FU, cisplatino, taxano o irinotecan. Son escasos los datos clínicos de estudios aleatorios sobre combinaciones de quimioterapia. Se pueden ofrecer dos esquemas secuenciales a los pacientes.

Mejor Terapia de Apoyo

Los integrantes de la mejor terapia de apoyo dependen de los síntomas del paciente. En caso de obstrucción esofágica, se le puede ofrecer al paciente colocación de stent, cirugía con laser, TFD, radioterapia o una combinación de éstos métodos, de acuerdo con lo que convenga. También puede ser útil la dilatación esofágica. En pacientes que requieren apoyo nutricional, podrá ser necesaria la alimentación enteral. Puede lograrse el control del dolor con el uso de radioterapia y medicamentos analgésicos. De manera similar, puede estar indicada cirugía o radioterapia y/o tratamiento endoscópico en pacientes con sangrado rápido y ligero del carcinoma.

Esófago de Barrett

El esófago de Barrett, considerado el factor de riesgo más importante en el desarrollo de adenocarcinoma de esófago, es una condición metaplásica en que el epitelio escamoso normal del esófago se substituye con un epitelio columnar o glandular. La prevalencia estimada del adenocarcinoma en esófago recubierto con epitelio columnar varía del 10 % al 64% en la literatura médica, lo cual representa un aumento de 40 veces más en relación a la población normal.[94] Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de este tumor maligno incluyen edad, sexo masculino, raza blanca, tipo epitelial especializado, índice de masa corporal e historia de ERGE (enfermedad de reflujo gastroesofágico).[95,96]

Manejo

El manejo médico de pacientes con esófago de Barret se basa en el control sintomático del reflujo gastroesofágico utilizando antagonistas del receptor de histamina o inhibidores de bomba de protones. En pacientes con síntomas severos de reflujo gastroesofágico se hace una endoscopía, especialmente en aquéllos que tengan historia familar de esófago de Barrett o cáncer de esófago. Se lleva a cabo una vigilancia endoscópica para evaluar la progresión de metaplasia a displasia de bajo grado (DBG), displasia de alto grado (DAG), o adenocarcinoma; sin embargo, existe considerable controversia cuando se recomienda un programa de vigilancia en pacientes con metaplasia de Barrett. Una vez que se hace el diagnóstico de metaplasia, está indicado un escrutinio endoscópico de rutina con biopsia en 4 cuadrantes cada 1 a 3 años years is indicated (ver Tabla 2).[97 EI]The screening interval is decreased to 6 to 12 months if LGD is present. For patients with metaplasia or LGD, control of acid reflux is achieved with histamine-receptor antagonists or proton pump inhibitors (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole, or pantoprazole).

If HGD is discovered during surveillance, pathologic confirmation by

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

un programa de vigilancia en pacientes con metaplasia de Barrett. Una vez que se hace el diagnóstico de metaplasia, está indicado un escrutinio endoscópico de rutina con biopsia en 4 cuadrantes cada 1 a 3 años (ver Tabla 2).[97] El intervalo de escrutinio se disminuye a 6 a 12 meses si está presente DBG. En pacientes con metaplasia o DBG, el control del reflujo ácido se logra con antagonistas de receptores de histamina o inhibidores de bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, lansoprasol , rabeprazol o pantoprazo).

Si se descubre DAG durante la vigilancia, se deberá obtener confirmación patológica de parte de un segundo patólogo. Entre los pacientes que se encuentran con DAG, el cáncer realmente está presente en aproximadamente 50%. En un estudio de 15 pacientes con un diagnóstico preoperatorio de DAG que se sometieron a esofagogastrectomía, el estudio patológico final demostró carcinoma in situ en 3 pacientes (20%) y carcinoma invasivo en 8 pacientes (53%).[15] Un meta-análisis de resultados publicados de 119 pacientes que se sometieron a resección demostraron una mortalidad quirúrgica de 2.6%, una incidencia de cáncer invasor de 47% y una sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma invasor de 82%.[15] De esta manera, un porcentaje importante de pacientes con DAG ya tenían carcinoma invasor al momento del diagnóstico; la extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección para estos pacientes.

Otras alternativas para pacientes con DAG incluyen ablación de mucosa o mayor vigilancia cada 3 meses. La ablación de mucosa se puede hacer con TFD, coagulación con láser de argón, ablación térmica con láser o resección endoscópica de mucosa (REM).[98] Entre estos métodos de ablación de la mucosa, la TFD es superior para lograr la ablación de epitelio metaplásico y displásico al igual que para evitar la necesidad de intervenciones posteriores.[99] Sin embargo, de cualquier forma, se requiere vigilancia de por vida con biopsias profundas en pacientes con DAG que se tratan con TFD o REM. En pacientes que tienen alto riesgo de cáncer o que rechazan ablación endoscópica de mucosa, una vigilancia continua cada 3 meses es una opción si se ofreciera terapia definitiva a pacientes que desarrollen adenocarcinoma. Sin embargo, aproximadamente 50% de pacientes con DAG realmente presentan adenocarcinoma oculto.

Resumen

El cáncer esofágico es un riesgo importante para la salud en muchas partes del mundo. La incidencia de adenocarcinoma está aumentando en hombres de raza blanca, particularmente en las áreas no endémicas, tales como Norteamérica y muchos países de Europa Occidental. Se piensa que la metaplasia de Barrett, el reflujo gastroesofágico, la hernia hiatal y la obesidad desempeñan un papel en estos casos. Además, la localización más común del carcinoma de esófago ha cambiado al tercio inferior del esófago.

Desafortunadamente, el carcinoma de esófago con frecuencia se diagnostica tarde. Por lo tanto, la mayoría de los abordajes son paliativos. Se ha progresado en procedimientos de estadificación y en abordajes quirúrgicos. Las Guías de Cáncer de Esófago del NCCN subrayan que se han logrado adelantos palpables en el tratamiento del carcinoma de esófago locorregional. De manera similar, la paliación endoscópica del carcinoma de esófago ha mejorado substancialmente debido a una mejor tecnología. Nuevos fármacos quimioterapéuticos están en el horizonte incluyendo agentes antirreceptores, vacunas, terapia génica y fármacos antiangiogénicos. El panel espera numerosos adelantos en el tratamiento del carcinoma de esófago en el futuro.

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Tabla 2

Manejo de Pacientes con Esófago de Barrett

Entidad	Vigilancia*	Tratamiento
Metaplasia (no displasia)	Anual x 2 después cada 2-3 años	Tratam. médico para ERGE†
DBG	Cada 6 meses x 2, después cada 12 meses	Tratam. médico para ERGE†
DAG	Proceder a opción de tratamiento (de preferencia) o Cada 3 meses en un paciente de alto riesgo para esofagectomía	Esofagectomía (de preferencia o Ablación de mucosa‡

ERGE, enfermedad de reflujo gastroesofágico; DAG, displasia de algo grado; DBG, displasia de bajo grado.

*La vigilancia incluye escrutinio endoscópico con biopsia de 4 cuadrantes.

†El tratamiento incluye omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, o pantoprazol.

‡La ablación de mucosa utiliza terapia fotodinámica,coagulación con láser de argón, ablación con láser térmico o resección endoscópica de mucosa.

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Referencias

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T. 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. Day NE, Varghese C. Oesophageal cancer. Cancer Surv 1994;19-20:43-54.

7. 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.

8. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ 1992;120:45-173.

9. Munoz N, Day NE. Esophageal Cancer. In: Cancer Epidemiology and Prevention, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996:681-706.

10. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. Int J Cancer 2000;85:340-346.

11. Cameron AJ, Romero Y. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. Gut 2000;46:754-755.

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

13. Korst RJ, Altorki NK. Imaging for esophageal tumors. Thorac Surg Clin 2004;14:61-69.

14. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. J Clin Oncol 2004;22:3805-3812.

15. Ferguson MK, Naunheim KS. Resection for Barrett's mucosa with high-grade dysplasia: implications for prophylactic photodynamic therapy. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:824-829.

16. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 2002;346:1128-1137.

17. Krasna MJ, Reed CE, Jaklitsch MT, et al. Thoracoscopic staging of esophageal cancer: A prospective multi-institutional trial. Ann Thorac Surg 1995;60:l337-1340.

18. Segalin A, Little AG, Ruol A, et al. Surgical and endoscopic palliation of esophageal carcinoma. Ann Thorac Surg 1989;48:267-271.

19. McCaughan JS Jr, Ellison EC, Guy JT, et al. Photodynamic therapy for esophageal malignancy: a prospective twelve-year study. Ann Thorac Surg 1996;62:1005-1009.

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

20. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med 1998;339:1979-1984.

21. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. J Clin Oncol 2001;19:305-313.

22. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. J Clin Oncol 2000;18:3202-3210.

23. Aloia TA, Harpole DH, Reed CE, et al. Tumor marker expression is predictive of survival in patients with esophageal cancer. Ann Thorac Surg 2001;72:859-866.

24. Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. Ann Thorac Surg 2004;78:1152-1160.

25. Sonnett JR. Esophagectomy: The role of intrathoracic anastomosis. Chest Surg Clin North Am 2000;10:519-530.

26. Loinaz C, Altorki NK. Pitfalls and complications of colon interposition. Chest Surg Clin North Am 1997;7:530-549.

27. Bains MS. Ivor Lewis esophagectomy. Chest Surg Clin North Am 1995;5:515-526.

28. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagogastrectomy: Clinical experience and refinements. Ann Surg 1999;230:392-397.

29. Luketich JD, Schauer PR, Christie NA, et al. Minimally invasive esophagectomy. Ann Thorac Surg 2000;70:906-911.

30. De-Ren S. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:329-334.

31. Newaishy GA, Read GA, Duncan W, et al. Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the esophagus. Clin Radiol 1982;33:347-352.

32. Okawa T, Kita M, Tanaka M, et al. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:49-54.

33. Shi X, Yao W, Liu T. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. Radiother Oncol 1999;51:21-26.

34. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992;326:1593-1598.

35. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Superiority of chemo-radiotherapy (CT-RT) vs radiotherapy (RT) in patients with esophageal cancer. Final report of an Intergroup randomized and confirmed study. Proc ASCO 1996;15:206.

36. Hosokawa M, Shirato H, Ohara K, et al. Intraoperative radiation therapy to the upper mediastinum and nerve-sparing three-field lymphadenectomy followed by external beam radiotherapy for patients with thoracic esophageal carcinoma. Cancer 1999;86:6-13.

37. Nutting CM, Bedford JL, Cosgrove VP, et al. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. Radiother Oncol 2001;61:157-163.

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

38. Schrump DS, Altorki N, Forastiere A, et al. Cancer of the esophagus. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. (6th ed). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkens, 2001:1051-1091.

39. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:579-583.

40. Anderson SE, Minsky BD, Bains M, et al. Combined modality therapy in esophageal cancer: the Memorial experience. Semin Surg Oncol 2003;21:228-232.

41. Koshy M, Esiashvilli N, Landry JC, et al. Multiple management modalities in esophageal cancer: Combined modality management approaches. The Oncologist 2004;9:147-159.

42. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer. Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). JAMA 1999;281:1623-1627.

43. Minsky BD, Pajak T, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (RTOG 94-05) phase III trial of combined modality therapy for esophageal cancer: high dose (64.8 Gy) vs. standard dose (50.4 Gy) radiation therapy. J Clin Oncol 2002;20:1167-1174.

44. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, et al. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. Cancer 2001;92:279-286.

45. Brenner B, Ilson DH, Minsky BD, et al. Phase I trial of combined modality therapy for localized esophageal cancer: escalating doses of continuous infusion paclitaxel with cisplatin and concurrent radiation therapy. J Clin Oncol 2004;22:45-52.

46. Font A, Garcia-Alfonso P, Arellano A, et al. Preoperative combined multimodal therapy with docetaxel plus 5-fluorouracil and concurrent hyperfractionated radiotherapy for locally advanced esophageal cancer. Proc ASCO 2002;21:128b.

47. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. J Clin Oncol 2002;20:2844-2850.

48. Ajani JA, Walsh G, Komaki R, et al. Preoperative induction of CPT-11 and cisplatin chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locoregional carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. Cancer 2004;100:2347-2354.

49. Ilson DH, Bains M, Kelsen DP, et al. Phase I trial of escalating-dose irinotecan given weekly with cisplatin and concurrent radiotherapy in locally advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 2003;21:2926-2932.

50. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Surg Oncol 2003;10:754-761.

51. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1997;335:462-467.

52. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. N Engl J Med 1997;337:161-167.

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

53. Burmeister BH, Smithers BM, Fitzgerald L, et al. A randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (CR-S) versus surgery alone (S) for localized resectable cancer of the esophagus. Proc ASCO 2002;21:130a.

54. Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, et al. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: Evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. Ann Surg Oncol 2004;11:665-673.

55. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 2004;53:925-930.

56. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg 2003;185:538-543.

57. Sur RK, Donde B, Levin VC, et al. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:447-453.

58. Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:593-599.

59. MRC Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomized controlled trial. Lancet 2002;359:1727-1733.

60. Wittes RE, Adrianza ME, Parsons R, et al. Compilation of phase II results with single antineoplastic agents. Cancer Treat Rep 1985;4:91-130.

61. Leichman L, Berry BT. Experience with cisplatin in treatment regimens for esophageal cancer. Semin Oncol 1991;18:64-72.

62. Ajani JA. Contribution of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: Results and commentary. Semin Oncol 1994;21:474-482.

63. Muhr-Wilkenshoff F, Hinkelbein W, Ohnesorge I, et al. A pilot study of irinotecan (CPT-11) as single-agent therapy in patients with locally advanced or metastatic esophageal carcinoma. Int J Colorectal Dis 2003;18:330-334. Epub 2003 Feb 01.

64. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol 2004;15:955-959.

65. Hirao M, Tsujinaka T, Fujitani K. Phase I-II study of the combination of NED, ADM, and 5-FU for the treatment of previously untreated advanced esophageal cancer (abstract). 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4149.

66. Van Groeningen C, Richel D, Giaccone G. Gefitinib phase II study in second-line treatment of advanced esophageal cancer (abstract). 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4022.

67. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of Taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. J Natl Cancer Inst 1994;86:1086-1091.

68. Schmoll HJ, Kohne CH, Papageorglou E, et al. Single-agent lobaplatin is active in patients with oesophageal carcinoma: A phase

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

II evaluation (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:201.

69. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. J Clin Oncol 1996;14:164-170.

70. Ilson DH, Ajani JA, Bhalla K, et al. A phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 1998;16:1826-1834.

71. Enzinger PC, Ilson DH, Saltz LB, et al. A phase II trial of cisplatin and irinotecan in patients with advanced esophageal cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:282a.

72. El-Rayes BF, Shields A, Zalupski M, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer. Ann Oncol 2004;15:960-965.

73. Urba SG, Chansky K, VanVeldhuizen PJ, et al. Gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic or recurrent esophageal carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. Invest New Drugs 2004;22:91-97.

74. Scullin P, Millar J, Dunlop D, et al. A phase II trial of gemcitabine (gem) & cisplatin (cis) in advanced esophageal cancer (AEC) (abstract). 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4034.

75. Enzinger PC, Clark J, Ryan D, et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and irinotecan in advanced esophageal and gastric cancer (abstract). 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4040.

76. Angueira CE, Kadakia SC. Esophageal stents for inoperable esophageal cancer: Which to use? Am J Gastroenterol 1997;92:373-376.

77. Payne-James JJ, Spiller RC, Misiewicz JJ, et al. Use of ethanol-induced tumor necrosis to palliate dysphagia in patients with esophagogastric cancer. Gastrointest Endosc North Am 1990;36:43-46.

78. Heier SK, Rothman KA, Heier LM, et al. Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: Light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy. Gastroenterology 1995;109:63-72.

79. Loizou LA, Grigg D, Atkinson M, et al. A prospective comparison of laser therapy and intubation in endoscopic palliation for malignant dysphagia. Gastroenterology 1991;100:1303-1310.

80. Wright RA, O'Conner KW. A pilot study of endoscopic injection chemo/sclerotherapy of esophageal carcinoma. Gastrointest Endosc Clin North Am 1991;36:47.

81. DePalma GD, DiMatteo E, Romano G, et al. Plastic prosthesis versus expandable stents for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma: A controlled prospective study. Gastrointest Endosc North Am 1996;43:478-482.

82. Guitron A, Adalid R, Huerta F, et al. Palliative treatment of esophageal cancer with transendoscopic injection of alcohol. Rev Gastroenterol Mex 1996;61:208-211.

83. Kinsman KJ, DeGregorio BT, Katon RM, et al. Prior radiation and chemotherapy increase the risk of life-threatening complications after insertion of metallic stents for esophagogastric malignancy. Gastrointest Endosc North Am 1996;43:196-203.

84. Kozarek RA, Raltz S, Brugge WR, et al. Prospective multicenter

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

trial of esophageal Z-stent placement for malignant dysphagia and tracheoesophageal fistula. Gastrointest Endosc North Am 1996;44:562-567.

85. Mitty RD, Cave DR, Birkett DH. One-stage retrograde approach to Nd-YAG laser palliation of esophageal carcinoma. Endoscopy 1996;28:350-355.

86. Shmueli E, Srivastava E, Dawes P, et al. Combination of laser treatment and intraluminal radiotherapy for malignant dysphagia. Gut 1996;38:803-805.

87. Raijman I, Siddique I, Ajani J, et al. Palliation of malignant dysphagia and fistulae with coated expandable mental stents: Experience with 101 patients. Gastrointest Endosc 1998;48:172-179.

88. Raijman I, Siddique I, Lynch P. Does chemoradiation therapy increase the incidence of complications with self-expanding coated stents in the management of malignant esophageal strictures? Am J Gastroenterol 1997;12:2192-2196.

89. Siewert JR. Carcinoma of the Cardia: Carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology, and extent of resection. Dis Esophagus 1996;9:173-182.

90. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction [Review]. Surgical Oncology 2000;9:35-41.

91. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 1999;17:3270-3275.

92. Bains MS, Stojadinovic A, Minsky B, et al. A phase II trial of preoperative combined-modality therapy for localized esophageal carcinoma: initial results. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124:270-277.

93. 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.

94. Altorki NK, Oliveria S, Schrump DS. Epidemiology and molecular biology of Barrett's adenocarcinoma. Semin Surg Oncol 1997;13:270-280.

95. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. Am J Gastroenterol 1997;92:212-215.

96. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. Gastroenterol 1984;87:927-933.

97. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998;93:1028.

98. Ruol A, Zaninotto G, Costantini M, et al. Barrett's esophagus: management of high-grade dysplasia and cancer. J Surg Res 2004;117:44-51.

99. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. Gastrointest Endosc 1999;49:1-7.

Lecturas recomendadas

Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, et al. Low-dose preoperative

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: Results of a randomized clinical trial. Radiother Oncol 1992;24:108-113.

Barkley HT, Hussey DH, Saxton JP, et al. Radiotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. In: Stroehlein JR, Romsdahl MM, eds. Gastrointestinal Cancer. New York: Raven Press 1981:171-187.

Caspers RJ, Welvaart K, Verkes RJ, et al. The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. Radiother Oncol 1988;12:15-23.

Erlam R, Cunha-Melo J. Oesophageal squamous cell carcinoma. II: A critical review of radiotherapy. Br J Surg 1980;67:457-461.

Feussner H, Kraemer SJ, Siewert JR. Staging laparoscopy: A review. Chirurg 1997;68:201-209.

Launois B, Delarue D, Campion JP, et al. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. Surg Gynecol Obstet 1981;153:690-692.

Mie W, Xian-Zhi G, Weibo Y, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: A report on 206 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:325-327.

Morita K, Takagi I, Watanabe M, et al. Relationship between the radiological features of esophageal cancer and the local control by radiation therapy. Cancer 1985;55:2668-2676.

Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Preoperative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multicenter study of preoperative radiotherapy and chemotherapy: The second Scandinavian trial in esophageal cancer. World J Surg 1992;16:1104-1109.

Sur RK, Singh DP, Sharma SC. Radiation therapy of esophageal cancer: Role of high dose rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;22:1043-1046.

Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Post-operative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial: French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet 1991;173:123-130.

Versión 1.2005, 01/12/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no se pueden reproducir en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

NCCN National Comprehensive Cancer Network

Guías de Práctica Clínica en Oncología – v.1.2005

Adenocarcinoma Pancreático

Versión 1.2005

Miembros del Panel de Adenocarcinoma Pancreático del NCCN

* Dra. Margaret Tempero, Jefe del
Centro Integral de Oncología de
UCSF

* Dr. Stephen Behrman
Hospital de Investigación Pediátrica
St. Jude /Instituto de Oncología de la
Universiddad de Tennessee

Dr. Edgar Ben-Josef
Centro Oncológico Integral de la
Universidad de Michigan

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

* Dr. John L. Cameron
Centro Oncológico Integral Sidney
Kimmel en Johns Hopkins

Dr. Ephraim S. Casper
Centro Oncológico Memorial Sloan-
Kettering

Dr. John P. Hoffman
Centro Oncológico Fox Chase

Dr. Richard C. Karl
Centro Oncológico e Instituto de
Investigación H. Lee Moffitt en la Universidad
de Florida del Sur

Paula Kim
Red de Acción en Cáncer de Pancreas
(PanCAN)

Dr. Wui-Jin Koh
Centro de Investigación Oncológica Fred
Hutchinson/Seattle Cancer Care Alliance

* Dr. Boris Kuvshinoff
Instituto Oncológico Roswell Park

Dr. W. Scott Melvin
Hospital Oncológico Arthur G. James e
Instituto de Investigación Richard J. Solove
de la Universidad del Estado de Ohio

Dr. Peter Muscarella
Hospital de Oncología Arthur G. James e
Instituto de Investigación Richard J. Solove
en la Universidad de Ohio State

* Dr.Aaron R. Sasson
Centro Oncológico Eppley del UNMC en el
Centro Médico de Nebraska

Dr. Stephen Shibata
Centro Oncológico City of Hope

Dr. Dennis C. Shrieve, PhD
Instituto Oncológico Huntsman de la
Universidad de Utah

Dr. Mark Talamonti
Centro Oncológico Integral Robert H.
Lurie de la Universidad Northwestern

* Dr. Douglas S. Tyler
Centro Oncológico Integral de Duke

Dr. Selwyn M. Vickers
Centro Oncológico Integral de
Birmingham de la Universidad de
Alabama

Dr. Robert S. Warren
Centro Oncológico Integral de UCSF

Dr. Christopher Willett
Dana-Farber/Partners CancerCare

* Dr. Robert A. Wolff
Centro Oncológico M.D. Anderson de la
Universidad de Texas

* Miembro del Comité de Redacción

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico

Contenido

Miembros del Panel de Adenocarcinoma Pancreático del NCCN

Presentaciones Clínicas y Estudios Diagnósticos (PANC-1)
Enfermedad sin Metástasis (PANC-2)
Extirpable o Localmente Avanzada Extirpable (Extirpable Limítrofe), Sin Ictericia (PANC-3)
Localmente Avanzada Irresecable, Sin Ictericia, Sin Metástasis (PANC-5)
Extirpable o Locamente Avanzada Extirpable (Limítrofe Extirpable), Ictericia, Sin Metástasis (PANC-6)
Localmente Avanzada, Inextirpable, Ictericia, Sin Metástasis (PANC-8)
Enfermedad Metastásica: Tratamiento (PANC-9)
Principios de Cirugía (PANC-A)
Criterios para Definir Resecabilidad (PANC-B)
Principios de Radioterapia (PANC-C)
Principios de Quimioterapia (PANC-D)

Para ayuda en la utilización de estos documentos, dé un click aquí

Estadificación

Manuscrito

Referencias

Índice de Guías

Imprimir la Guía de Adenocarcinoma Pancreático

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.

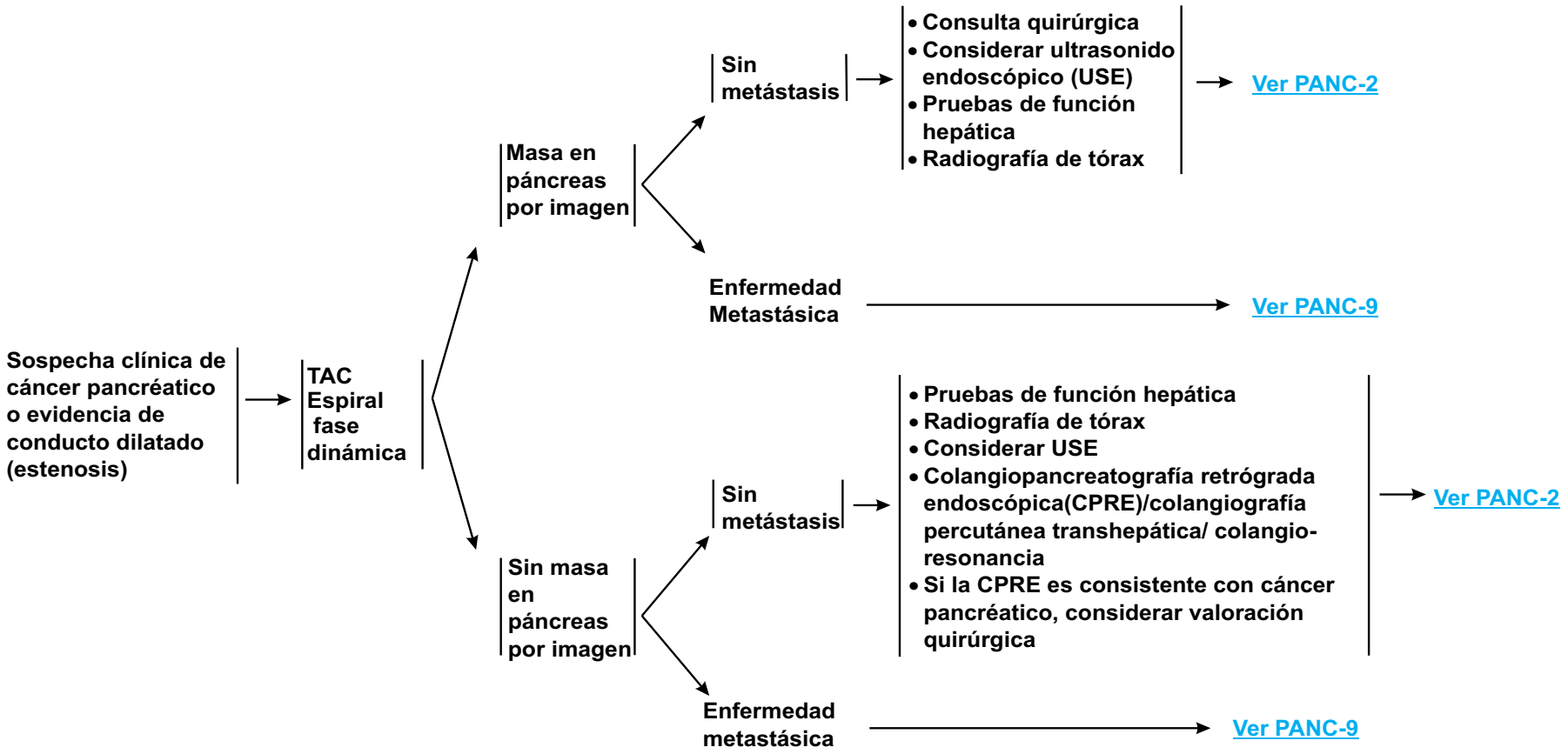
Versión 1.2005, 06/28/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Adenocarcinoma Pancréatico

Índice de Guías
Contenido Páncreas
Estadificación, MS, Referencias

PRESENTACIÓN CLÍNICA

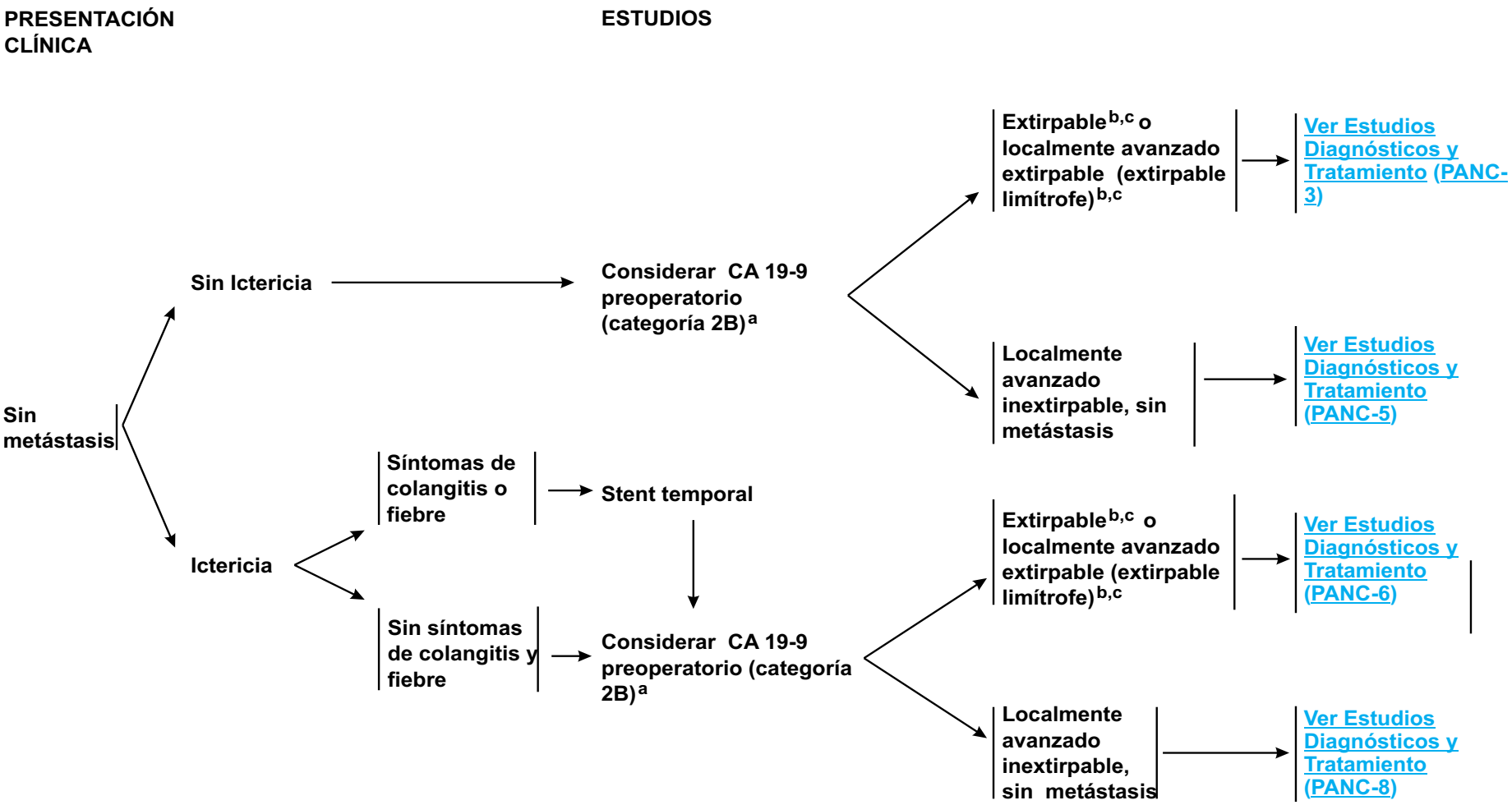
ESTUDIOS



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, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico



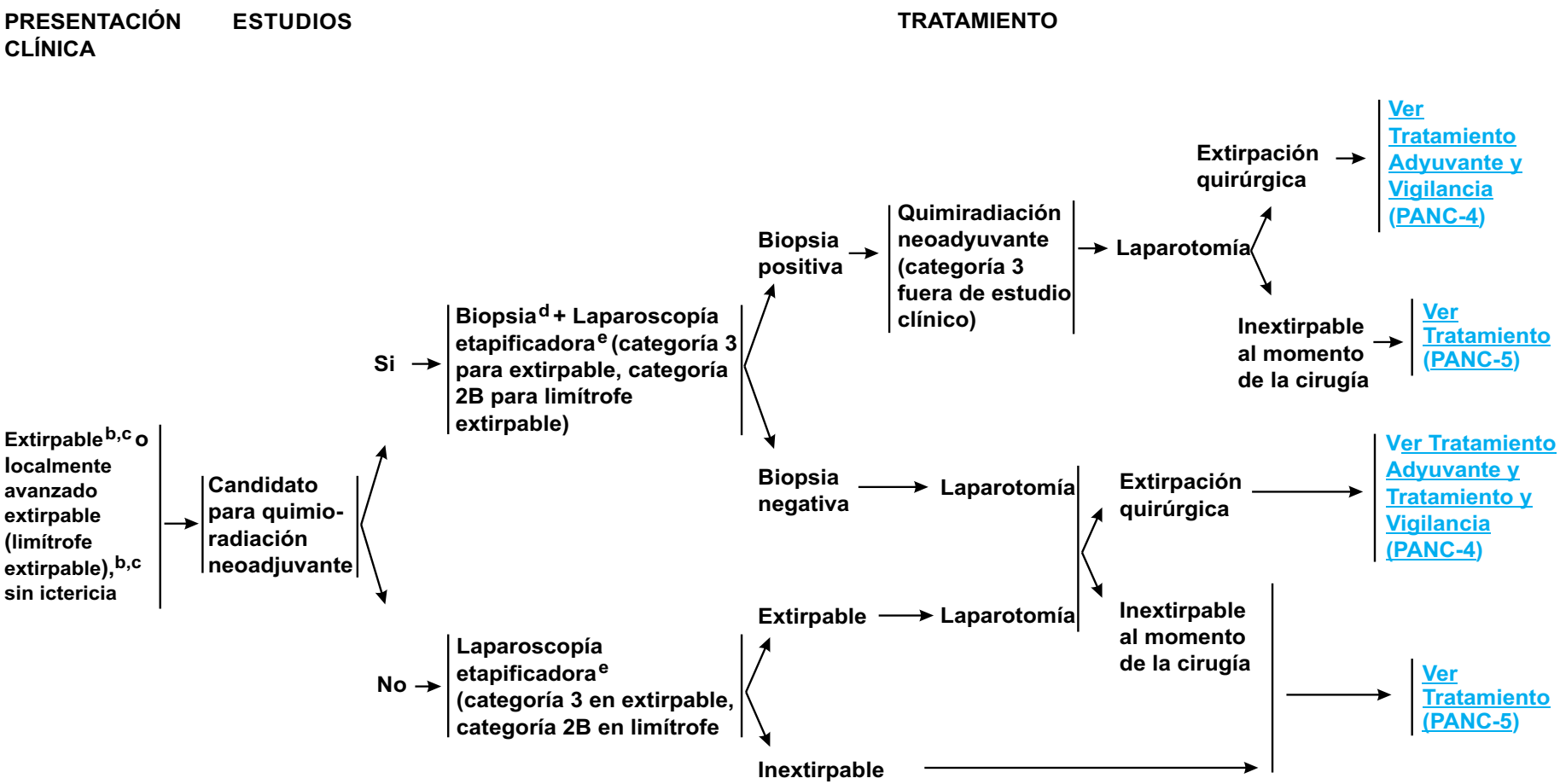
[a] Considerar CA 19-9 si es completa la descompresión biliar y la bilirrubina está dentro del rango normal.
[b] Ver Principios de Cirugía (PANC-A).
[c] Ver Criterios para Definir la Posibilidad de Extirpación (PANC-B).

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.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico

Índice de Guías
Contenido Páncreas
Estadificación, MS, Referencias



[b] Ver Principios de Cirugía (PANC-A).
[c] Ver Criterios para Definir Resecabilidad (PANC-B).
[d] Ver Principios de Cirugía #1 y #3 (PANC-A).
[e] Ver Principio de Cirugía #4 (PANC-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.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico

TRATAMIENTO ADYUVANTE[f]

VIGILANCIA

Estudio clínico de preferencia
o
Quimio-radioterapia (basada en 5FU)[g] ± quimioterapia adicional (basada en gemcitabina)[h]
o
Quimioterapia sola (basada en gemcitabina) (categoría 3)[h]

→

Vigilancia:
- **HC&EF cada 3-6 meses para evaluación de síntomas**
- **CA19-9 cada 3-6 meses (categoría 3)**

→

Recidiva o enfermedad metastásica
(Ver PANC-9)

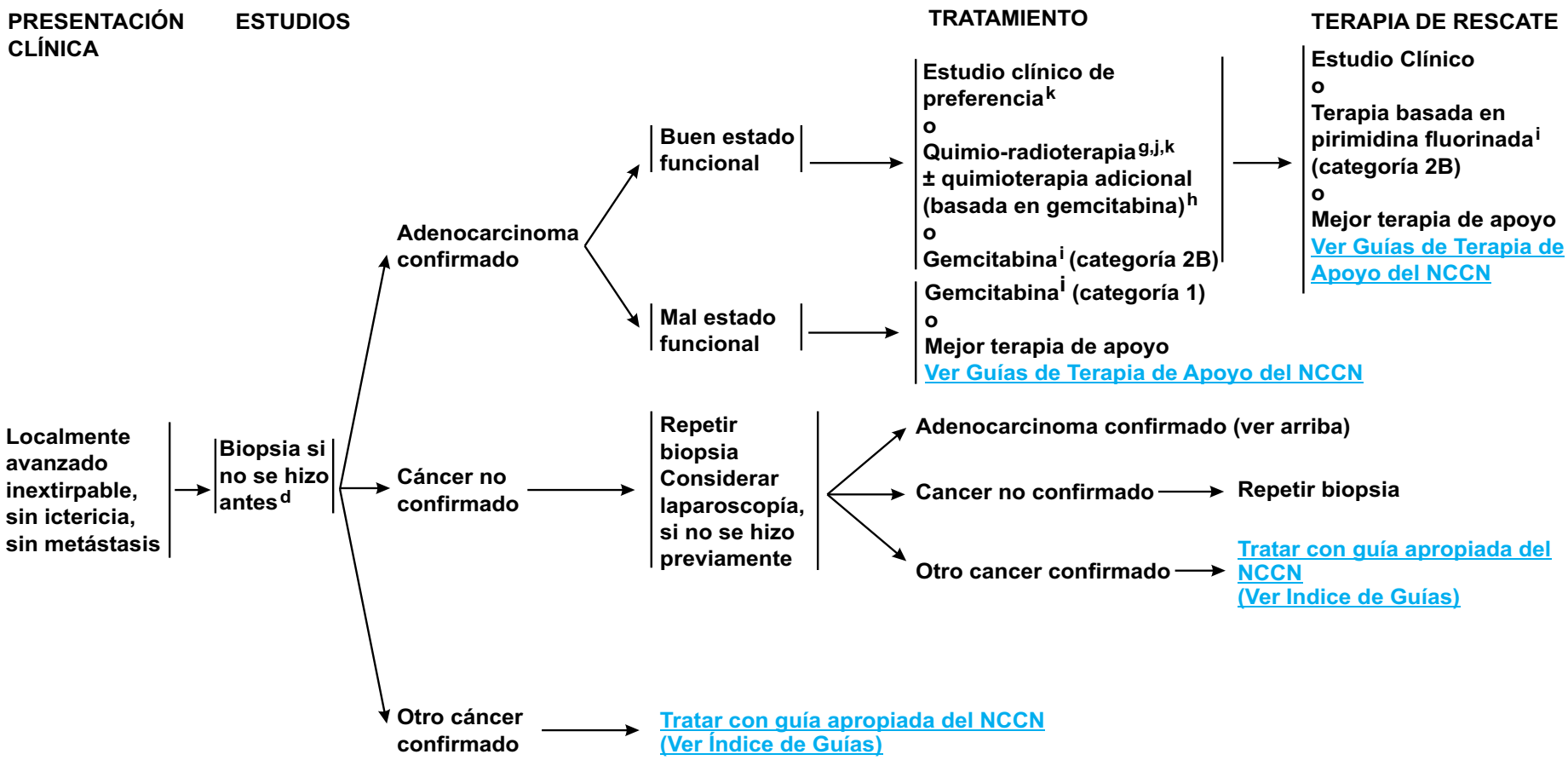
[f]Sólo se debe considerar el tratamiento adyuvante en pacientes que se hayan recuperado adecuadamente de la cirugía.
[g]Ver Principios de Radioterapia (PANC-C).
[h]Los datos de estudios clínicos aleatorios no son concluyentes en este momento.

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, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico

Índice de Guías
Contenido Páncreas
Estadificación, MS, Referencias



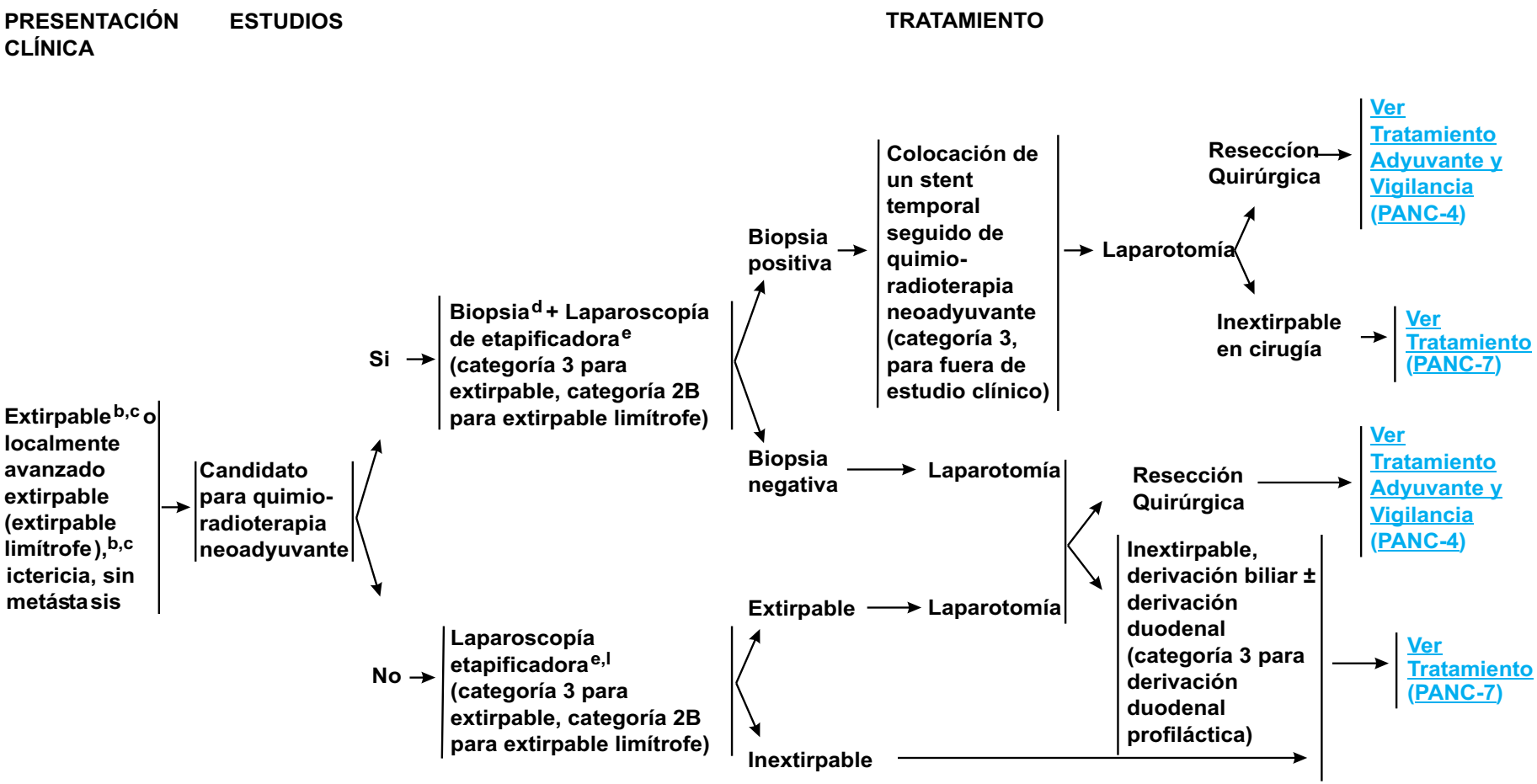
[d] Ver Principios de Cirugía #1 y #3 (PANC-A).
[g] Ver Principios de Radioterapia (PANC-C).
[h] Los datos de estudios clínicos aleatorios no son concluyentes en este momento.
[i] Ver Principios de Quimioterapia (PANC-D).
[j] Los pacientes con una respuesta significativa a la quimio-radioterapia se pueden considerar para resección quirúrgica, aunque no existe evidencia definitiva en este momento para apoyar esta intervención.
[k] Laparoscopía de acuerdo a indicación para evaluar enfermedad a distancia.

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, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico

Índice de Guías
Contenido Páncreas
Estadificación, MS, Referencias

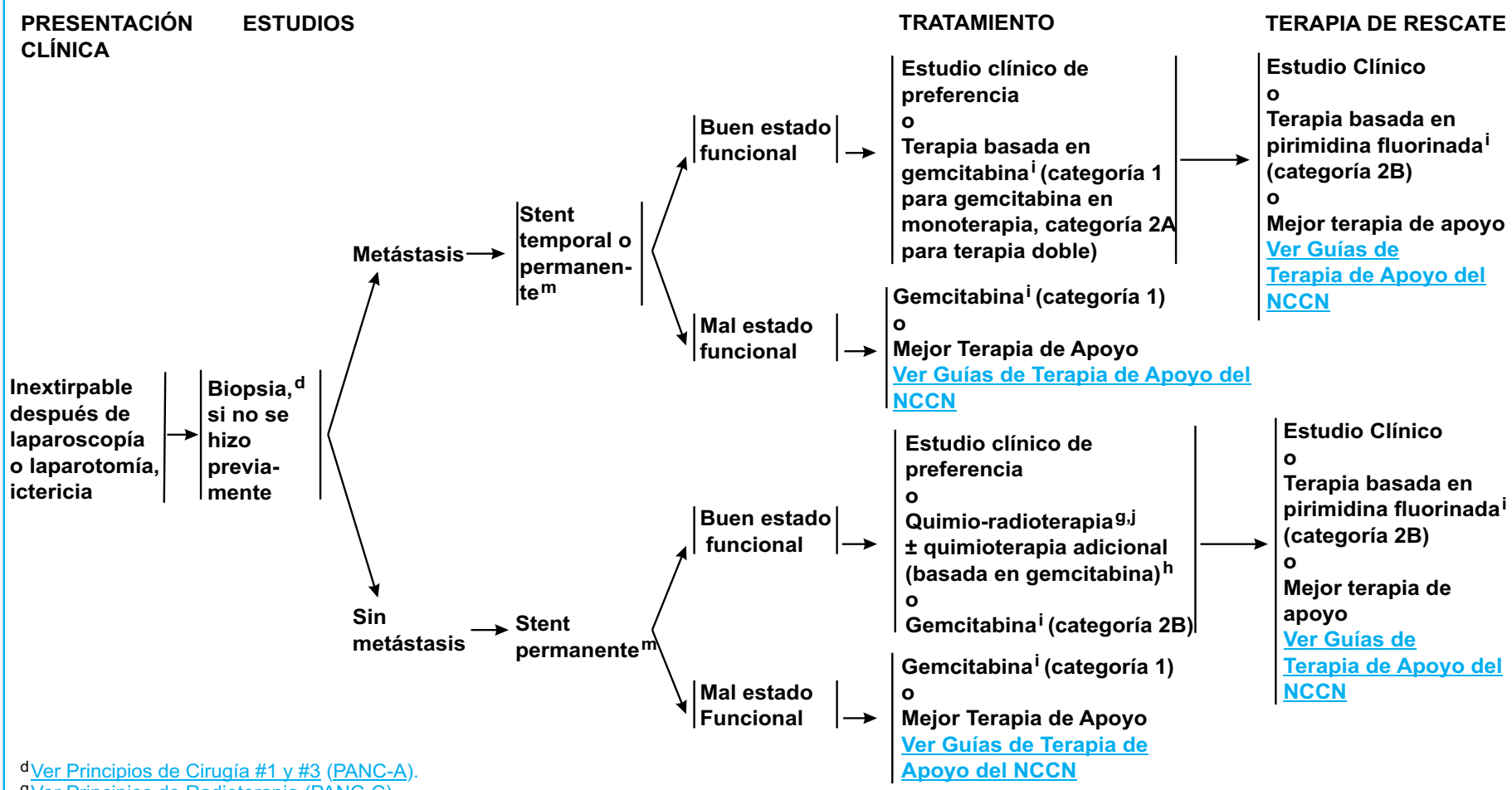


[b] Ver Principios de Cirugía (PANC-A).
[c] Ver Criterios para Definir la Posibilidad de Extirpación (PANC-B).
[d] Ver Principios de Cirugía #1 y #3 (PANC-A).
[e] Ver Principio de Cirugía #4 (PANC-A).
[l] Se puede hacer derivación biliar en el momento de la laparoscopía.

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, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico



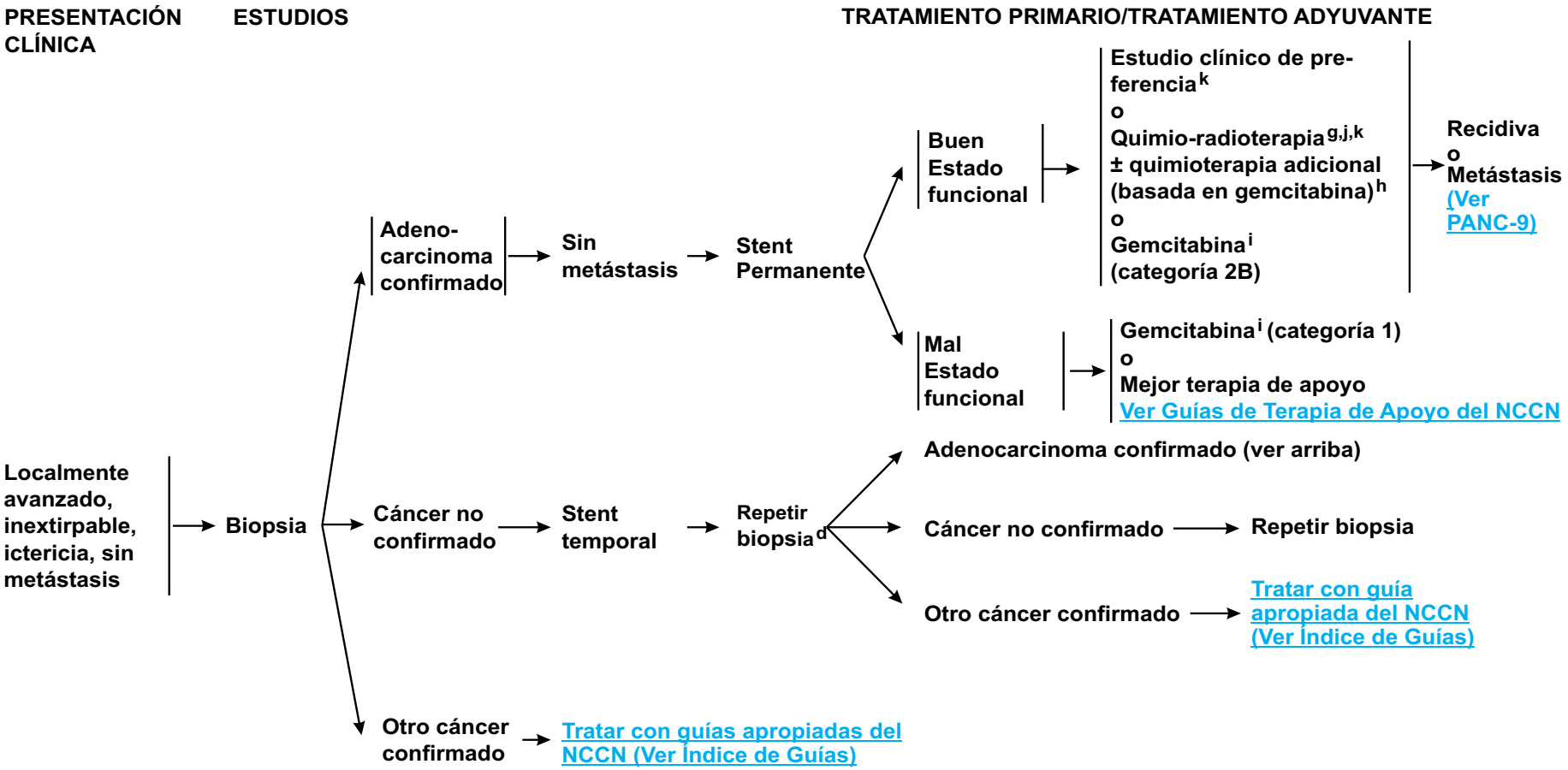
[d] Ver Principios de Cirugía #1 y #3 (PANC-A).
[g] Ver Principios de Radioterapia (PANC-C).
[h] Los datos de estudios clínicos aleatorios no son concluyentes en este momento.
[i] Ver Principios de Quimioterapia (PANC-D).
[j] Los pacientes con una respuesta significativa a la quimio-radioterapia se pueden considerar para resección quirúrgica, aunque no existe evidencia definitiva en este momento para apoyar esta intervención
[m] A menos que se haga derivación biliar al momento de la laparoscopía o laparotomía.

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, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico

Índice de Guías
Contenido Páncreas
Estadificación, MS, Referencias

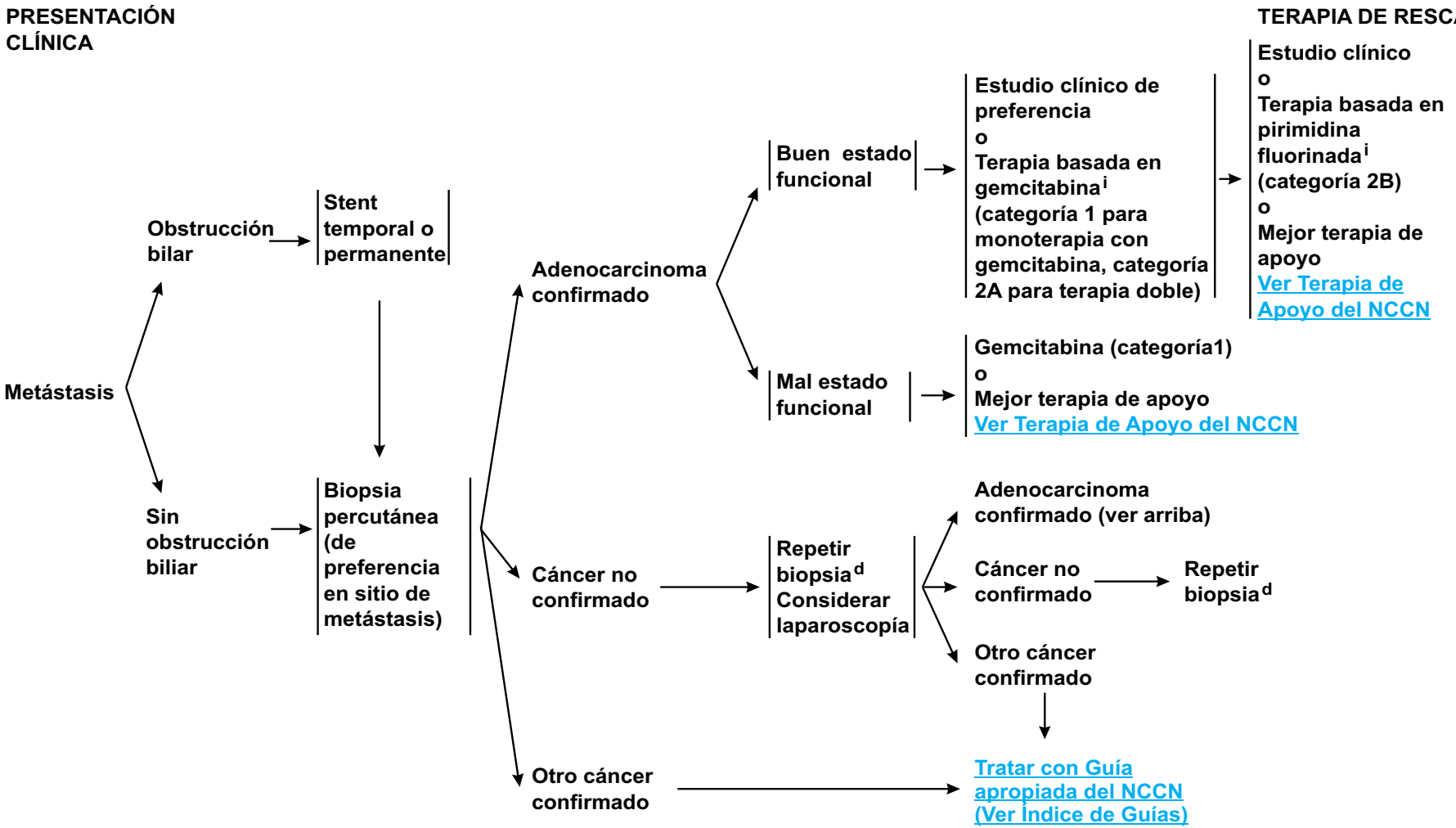


[d] Ver Principios de Cirugía #1 y #3 (PANC-A).
[g] Ver Principios de Radioterapia (PANC-C).
[h] Los datos de estudios clínicos aleatorios no son concluyentes en este momento.
[i] Ver Principios de Quimioterapia (PANC-D).
[j] Los pacientes con una respuesta significativa a la quimio-radioterapia se pueden considerar para resección quirúrgica, aunque no existe evidencia definitiva en este momento para apoyar esta intervención
[k] Laparoscopía de acuerdo a indicación para evaluar enfermedad a distancia.

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, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico



[d] Ver Principios de Cirugía #1 y #3 (PANC-A).
[i] Ver Principios de Quimioterapia (PANC-D).

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, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA

#1 Las decisiones respecto al manejo diagnóstico y resecabilidad del tumor deben incluir consulta multidisciplinaria con referencia a estudios radiográficos adecuados para evaluar la extensión de la enfermedad.

#2 Se deben hacer los procedimientos en instituciones que llevan a cabo un gran número de resecciones pancreáticas anuales.

#3 El ultrasonido endoscópico (USE) puede ser complementario a la tomografía (TAC). Puede ser preferible una biopsia por Aspiración con Aguja Fina (AAF) dirigida por USE a una AAF guiada por TAC.

#4 La laparoscopía diagnóstica etapificadora para descartar metástasis subradiológicas (especialmente para lesiones de cuerpo y cola) se utiliza de rutina en algunas instituciones antes de cirugía o quimio-radioterapia, o selectivamente en pacientes que tienen mayor riesgo de presentar enfermedad diseminada, como aquellos que tienen enfermedad extirpable limítrofe o factores de mal pronóstico (por ejemplo, CA19-9 marcadamente elevado o tumor primario grande).

#5 Se requieren estudios adicionales para determinar si la citología positiva de lavados obtenidos por laparoscopía son contraindicación para resección u otro tratamiento local.

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, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico

CRITERIOS PARA DEFINIR RESECABILIDAD

EXTIRPABLE

- **CABEZA/CUERPO/COLA**
  - **Sin metástasis a distancia**
  - **Plano adiposo libre alrededor de las arterias celíaca y mesentérica superior (AMS)**
  - **Vena mesentérica superior (VMS)/vena porta permeables**

EXTIRPABLE LOCALMENTE AVANZADA (EXTIRPABLE LIMÍTROFE)

- **CABEZA/CUERPO**
  - **VMS/Porta con involucro unilateral severo**
  - **Tumor apoyado en la AMS**
  - **Arteria gastroduodenal (AGD) encajonada hasta su origen en la arteria hepática**
  - **Invasión de colon o mesocolon**
- **COLA**
  - **Invasión de suprarrenal, colon o mesocolon o riñón (categoría 2B)**
  - **Evidencia preoperatoria de biopsia positiva de ganglio linfático peripancréatico**

INEXTIRPABLE

- **CABEZA**
  - **Metástasis a distancia (Incluye celíacos y/o para-aórticos) (categoría 2B)**
  - **AMS, celíaca encajonadas**
  - **Oclusión de VMS/porta**
  - **Invasión o encajonamiento de aorta, vena cava inferior, (VCI)**
  - **Invasión de VMS por debajo del mesocolon transverso**
- **CUERPO**
  - **Metástasis a distancia (incluye celíacos y/o para-aórticos) (categoría 2B)**
  - **Encajonamiento de AMS, celiaca, hepática**
  - **Oclusión de VMS/porta**
  - **Invasión de aorta**
- **COLA**
  - **Metástasis a distancia (incluye celíacos y/o para-aórticos) (categoría 2B)**
  - **Encajonamiento de AMS, celiaca**
  - **Invasión de costillas o vértebras**

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, 06/28/05 © 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.**

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

RT ADYUVANTE: Para aplicarla después de resección quirúrgica, independientemente del margen o estado ganglionar, con 5-FU concomitante (bolo o infusión)

- **Planeación:**
  - **Los volúmenes de tratamiento se basan en la TAC preoperatoria y/o colocación de clip quirúrgico**
  - **Los volúmenes de tratamiento incluyen la localización del tumor primario y los ganglios linfáticos regionales**
  - **Se recomienda el uso de simulación por TAC y planeación de tratamiento 3D**
- **Dosis:**
  - **45-54 Gy (1.8-2.0 Gy/día)**

RT DEFINITIVA: Para aplicar con 5-FU concomitante (bolo o infusión)

- **Planeación:**
  - **Los volúmenes de tratamiento se basan en TAC y/o colocación de clip quirúrgico**
  - **Los volúmenes de tratamiento incluyen localización del tumor primario y los ganglios linfáticos regionales**
  - **Se recomienda usar simulación por TAC y planeación de tratamiento 3D**
- **Dosis:**
  - **50-60 Gy (1.8-2.0 Gy/día)**

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, 06/28/05 © 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.**

PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

- **Se deben discutir las metas de la terapia sistémica con el paciente antes de iniciar el tratamiento.**
- **Está indicado un seguimiento estrecho de los pacientes que se someten a quimioterapia.**
- **El tratamiento semanal con gemcitabina a 1000 mg/m^2 en 30 minutos, semanalmente por 3 semanas cada 28 días, se considera terapia estándar de primera línea en pacientes con enfermedad metastásica.**
- **El tratamiento con gemcitabina sin RT se puede considerar una alternativa a la quimio-radioterapia basada en 5-FU para pacientes con tumor inextirpable localmente avanzado.**
- **El tratamiento con gemcitabina en dosis fija (10 mg/m^2/minuto) puede substituir la inyección estándar de gemcitabina aplicada en 30 minutos (categoría 2B).**
- **Combinaciones de gemcitabina:**
  - **Gemcitabina + cisplatino[1]**
  - **Gemcitabina + oxaliplatino[2] (gemcitabina 1000 mg/m^2 en 100 minutos el día 1, seguida por oxaliplatino 100 mg/m^2 en 2 horas el día 2 cada 14 días.)**
  - **Gemcitabina + capecitabina, gemcitabina + cetuximab y gemcitabina + bevacizumab son tratamientos en estudios fase III.**
- **La terapia de segunda línea puede consistir en gemcitabina en aquellos pacientes no tratados previamente con ese fármaco. Otras opciones incluyen capecitabina (1000 mg/m^2 VO dos veces al día, los días 1-14 cada 21 días) o 5-FU en infusión (200-250 mg/m^2/día).**

[1] Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. Cancer 2001;92:569-567.

[2] Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study. J Clin Oncol 2002;20:1512-1518.

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, 06/28/05 © 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.**

Estadificación

Tabla 1

Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer(AJCC)
Estadificación TNM de Cáncer de Páncreas (2002)

Debido a que solamente algunos pacientes con cáncer de páncreas se someten a resección quirúrgica de pancreas (y ganglios linfáticos adyacentes), de deberá adoptar una sola clasificación TNM clínica y patológica.

Tumor Primario (T)

TX No es posible evaluar el tumor primario

T0 No hay evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma *in situ**

T1 Tumor limitado al páncreas, 2 cm o menos en su dimensión mayor

T2 Tumor limitado al páncreas, de más de 2 cm en su dimensión mayor

T3 El tumor se extiende más allá del páncreas pero si compromiso del eje celíaco o la arteria mesentérica superior

T4 El tumor afecta el eje celiáco o la arteria mesentérica superior (tumor primario inextirpable)

*Esto también incluye la clasificación “PanIn III”.

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales

Metástasis a Distancia (M)

MX No es posible evaluar metástasis a distancia

M0 No hay metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Grupos de 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	Cualq N	M0
Etapa IV	Cualq T	Cualq N	M1

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 ESTADIFICACIÓN CONTINÚA EN ST-2

Continúa Tabla 1

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico

Tipo Histopatológico

El sistema de estadificación se aplica a todos los carcinomas exócrinos que se originan en el páncreas. No se aplica a tumores endócrinos, que generalmente se originan de las isletas de Langerhans. También quedan excluídos los tumores carcinoides. Más del 90% de los tumores malignos del páncreas son carcinomas exócrinos. Los siguientes carcinomas están incluídos:

- Displasia ductal severa/carcinoma in situ (PanIn III; neoplasia intraepitelial pancreática)
- Adenocarcinoma ductal
- Carcinoma mucinoso no cístico
- Carcinoma de células de anillo de sello
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma indiferenciado (Tipo células fusiformes y gigantes; tipos de células pequeñas)
- Carcinoma ductal-endócrino mixto
- Tumor de células gigantes tipo osteoclasto
- Cistadenoma seroso
- Cistadenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma mucinoso papilar intraductal con o sin invasión (IPMN)
- Carcinoma de células acinares
- Cistadenocarcinoma de células acinares
- Carcinoma acinar-endócrino mixto
- Pancreatoblastoma
- Carcinoma pseudopapilar sólido
- Tumores limítrofes (de potencial maligno incierto) (Tumor mucinoso cístico con displasia moderada; tumor intraductal papilar-mucinoso con displasia moderada; tumor pseudopapilar sólido)
- Otros

Grado Histológico (G)

GX No es posible evaluar el grado
G1 Bien diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3 Mal diferenciado
G4 Indiferenciado

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

Adenocarcinoma Pancréatico

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, en el año 2005, 31,800 personas morirán de cáncer de páncreas en los Estados Unidos.[1] Esta enfermedad es la 4a. causa más común de mortalidad relacionada con cáncer en hombres de los Estados Unidos.[1] La incidencia pico se presenta entre la séptima y octava década de la vida. Aunque esta incidencia es más o menos igual entre los dos sexos, los afroamericanos parecen tener una incidencia más alta que los americanos blancos.[2] En estas guías solo se discutirán los tumores exócrinos del páncreas; no se incluyen los tumores endócrinos de los islotes de Langerhans ni los tumores carcinoides.

Factores de Riesgo y Predisposición Genética

Aunque es poco el aumento de riesgo, el cáncer de páncreas tiene una firme relación con el tabaquismo.[3] No existen factores de riesgo nutricional claros; sin embargo, la grasa en la dieta se ha implicado en modelos experimentales[4] y un índice de masa corporal aumentado se asocia con mayor riesgo.[5,6] La exposición ocupacional a substancias quimicas, tales como beta-naftilamina y benzidina, también se asocian con un mayor riesgo. [7]

La relación entre diabetes mellitus, ingesta de alcohol y pancreatitis crónica con adenocarcinoma de páncreas ha sido tema de gran debate. Cada vez más, parece que la hiperglucemia es resultado del cáncer de páncreas en la mayoría de los pacientes.[8,9] Durante mucho tiempo se ha pensado que la pancreatitis crónica es un factor de riesgo para cáncer de páncreas;[10] sin embargo, los resultados del Estudio Internacional de Pancreatitis[11] sugieren que el riesgo de cáncer de páncreas a largo plazo en pacientes con pancreatitis crónica podría en realidad estar relacionado al consumo de alcohol, tabaquismo y sesgo de selección. Es raro el verdadero cáncer familiar de páncreas; sin embargo, puede existir una predisposición genética hasta en un 5% de pacientes[12] y un número alto de cáncer de páncreas en la familia se asocia con un riesgo mayor. Se ha reportado una mutación de la línea germinal p16 en familias con cáncer de páncreas y melanoma.[12,13] También se ha visto mayor frecuencia de cáncer de páncreas en familias que tienen mutaciones en BRCA-2 (gen-2 de susceptibilidad para cáncer de mama).[14] Recientemente, individuos asintomáticos con alto riesgo para cáncer de páncreas (es decir, que tienen parientes de primer grado con cáncer) fueron evaluados utilizando ultrasonido endoscópico (USE) en el proyecto de Escrutinio para Cáncer de Páncreas 2 (CAPS2). Se detectaron neoplasias pancréaticas preinvasivas o premalignas, lo cual sugiere que el USE puede jugar un papel

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

prometedor en el escrutinio de pacientes de alto riesgo.[15]

Diagnóstico y Etapificación

El adenocarcinoma ductal y sus variantes abarcan el 91% de los tumores malignos del páncreas. Los síntomas de presentación de esta enfermedad pueden incluir pérdida de peso, ictericia, heces flotantes, dolor, dispepsia, náusea y depresión; sin embargo, no existen signos tempranos de alerta establecidos para el cáncer de páncreas. Como se mencionó previamente, la presentación repentina de diabetes tipo 2 de la edad adulta en pacientes de 50 años o más puede estar relacionada con un diagnóstico de cáncer de páncreas; los pacientes con diabetes de mucho tiempo también pueden desarrollar cáncer pancreático.[16,17] De esta manera, se deberá considerar el carcinoma de páncreas en pacientes diabéticos con manifestaciones atípicas, tales como síntomas abdominales y pérdida de peso continua.[18]

El diagnóstico se hace generalmente después de identificar una masa o evidencia de un conducto dilatado (estenosis) en el páncreas utilizando ultrasonido transabdominal o tomografía computada (TAC) (ver PANC-1). Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran la pancreatitis y otras condiciones benignas (p.ej., adenoma).[19-21] Los pacientes con una masa en el páncreas en tomografía espiral de fase dinámica, pero sin evidencia de enfermedad metastásica, deberán también recibir valoración quirúrgica; el USE puede proporcionar información adicional de utilidad. Los pacientes sin una masa en el páncreas en imagen y sin evidencia de metástasis se deben someter a estudios de imagen adicionales (p.ej., colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE]); se puede considerar el USE. La CPRE es una herramienta diagnóstica útil en pacientes en quienes la tomografía resulta equívoca, porque menos del 3% de pacientes con carcinoma pancreático tienen pancreatografía normal.[22] Puede ser difícil distinguir estenosis benignas o malignas; sin embargo, una estenosis severa y marcada dilatación proximal, con mayor frecuencia indican tumor maligno.[23] La colocación de stent al momento de la CPRE también se puede utilizar para paliar la obstrucción biliar cuando no se elige un procedimiento quirúrgico o si se debe postergar la cirugía. La colangiopancretografía por resonancia magnética se utiliza si la CPRE no es técnicamente factible. La etapificación preoperatoria se hace generalmente con tomografía helicoidal o espiral de alta resolución.

Los adelantos técnicos en ultrasonido han llevado al desarrollo del USE, que también se usa en ocasiones para etapificación y diagnóstico de cáncer de páncreas.[24,25] El USE se puede utilizar para evaluar masas periampulares separando invasivas de no invasivas. Además, el USE puede servir para caracterizar mejor las lesiones pancreáticas quísticas. En USE, las lesiones quísticas malignas se pueden presentar como una masa quística/sólida o como un quiste complejo y frecuentemente se asocian con un conducto pancréatico principal dilatado. También se pueden hacer algunas intervenciones con USE (por ejemplo, bloqueo celíaco, drenaje de ascitis). La laparoscopía es otra herramienta diagnóstica potencialmente valiosa para etapificación ya que puede identificar implantes peritoneales o implantes de tumor metastásico en hígado, que podrían pasarse por alto en la tomografía.[26]

Los pacientes que se presentan con ictericia y tumor potencialmente extirpable, pero sin evidencia de metástasis, pueden requerir la colocación de un stent temporal si se presentan síntomas de colangitis o fiebre (ver PANC-2). Puede considerarse la determinación de niveles de CA 19-9 después de que se complete la descompresión biliar (ver “Antígenos Asociados al Tumor”). Los pacientes sin metástasis se pueden dividir entonces en dos categorías principales: (1) tumor extirpa-

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

ble o extirpable localmente avanzado (extirpable limítrofe); o (2) inextirpable localmente avanzado. Aunque no se requiere un diagnóstico histológico antes de cirugía, con frecuencia es necesario antes de terapia neoadyuvante (ver PANC-3).

Biopsia

Con frecuencia se hace el diagnóstico histológico de adenocarcinoma de páncreas utilizando biopsia por aspiración con aguja fina (AAF) con guía de TAC o USE. La biopsia de AAF guiada por USE puede ser preferible a la guiada por tomografía para evitar un sembrado peritoneal del tumor.[27] En pacientes sin ictericia obstructiva en su presentación inicial, la AAF-USE es de alta precisión y confiabilidad para considerar tumor maligno; en pacientes con ictericia obstructiva y estenosis biliar, la AAF-USE es de menor precisión.[25] Puede resultar difícil distinguir radiográficamente entre lesiones pancreáticas quísticas neoplásicas y no neoplásicas. Sin embargo, la AAF guiada por USE de lesiones pancreáticas quísticas puede ser útil en el diagnóstico diferencial de estas lesiones.[28] Al momento de la CPRE también se puede obtener un cepillado del conducto pancreático o biopsia, que con frecuencia revela citología maligna compatible con adenocarcinoma de páncreas. Es importante reiterar que no se requiere prueba de tumor maligno con biopsia antes de extirpación quirúrgica y que una biopsia no diagnóstica no debe retrasar la cirugía cuando hay alta sospecha de cáncer de páncreas. El Panel de Adenocarcinoma de Páncreas del NCCN recomienda firmemente que todas las decisiones de diagnóstico y manejo quirúrgico se hagan mediante consulta mutidisciplinaria.

Los reportes patológicos sinópticos (protocolos) son útiles para reportar resultados de exámenes de piezas quirúrgicas; estos reportes ayudan a los patólogos a proporcionar información clínicamente útil y relevante. El Panel de Cáncer de Páncreas del NCCN está a favor de los reportes sinópticos de patología del Colegio Americano de Patólogos (CAP). La información del protocolo CAP se puede consultar en: http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/protocols_index.html

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

Antígenos Asociados a Tumores

Se han estudiado muchos antígenos asociados a tumores en relación con el adenocarcinoma pancreático, incluyendo el antígeno carcinoembrionario (ACE), antígeno antioncofetal pancreático, antígeno de polipéptido tisular, antígeno de cáncer (CA) 125 y CA 19-9. Un antígeno del grupo sanguíneo Lewis A sialilado, el CA 19-9 comúnmente se expresa y libera en enfermedad hepatobiliar y pancreática al igual que en muchos tumores malignos, así que no es específico de tumor. Sin embargo, se ha encontrado que el grado de aumento en CA 19-9 puede ser útil para diferenciar cáncer de páncreas de condiciones inflamatorias.[29] Además, se ha encontrado que una disminución en niveles seriados de CA 19-9 se correlaciona con la sobrevida después de cirugía[30] o quimioterapia.[31,32] El Panel del NCCN discutió el papel de las determinaciones de CA 19-9 cada 3 a 6 meses después de resección quirúrgica y no se pusieron de acuerdo en cuanto a si esto fuera apropiado (categoría 3), ya que no hay datos disponibles que demuestren que el tratamiento temprano de recidivas, que se detectan con niveles aumentados de marcadores, lleve a mejor resultado clínico en los pacientes.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha desarrollado criterios de etapificación para el adenocarcinoma de páncreas.[33] Sin embargo, estos criterios (ver Tabla 1) no han sido aceptados ampliamente en centros con gran experiencia quirúrgica en cáncer de páncreas. Para propósitos clínicos, la mayoría de los centros oncológicos consideran un sistema de etapificación clínica basado en si la enfermedad es (1) extirpable o extirpable limítrofe; (2) localmente avanzada; o (3) diseminada.

Manejo Quirúrgico

Además de desarrollar algoritmos para el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas, el Panel del NCCN identificó cinco principios de manejo quirúrgico que deben tomarse en consideración (ver PANC-A).

Criterios de Resección

Una revisión de la literatura biomédica indica que no hay criterios de resección universalmente aceptados. Por lo tanto, el Panel del NCCN recomienda que las decisiones sobre manejo diagnóstico y resecabilidad siempre se tomen en consulta multidisciplinaria, con estudios radiográficos apropiados para evaluar la extensión de la enfermedad (ver PANC-A). Aunque está claro que los pacientes con metástasis viscerales, peritoneales y pleurales no se benefician con la resección, parece que las instituciones difieren en su abordaje de pacientes con compromiso locorregional (páncreas y ganglios linfáticos peripancreáticos). Los cirujanos del NCCN han derivado criterios de extirpabilidad basados en su experiencia clínica con el manejo primario de tumores de páncreas (ver PANC-B).

Claramente, la extirpación quirúrgica es la única técnica potencialmente curativa para manejar el cáncer de páncreas. Sin embargo, más del 80% de pacientes se presentan con tumores que ya no se pueden curar con la extirpación quirúrgica.[34] Actualmente han disminuido las primeras dudas acerca de la alta mortalidad asociada con varios procedimientos de resección pancreática[35] por estudios que han demostrado una mortalidad aceptablemente baja (< 5%) en centros con experiencia (ver abajo).[36] Aún en óptimas condiciones, sin embargo, la sobrevida media de pacientes con extirpación de tumor varía entre 15 a 19 meses, y la sobrevida a 5 años es aproximadamente del 20%.[37] El contenido de DNA tumoral, tamaño del tumor y ausencia de metástasis ganglionares son los indicadores pronósticos más importantes para la sobrevida a largo plazo de los pacientes.[38]

Etapificación Preoperatoria para Determinar Extensión de la Enfermedad

La etapificación preoperatoria para evaluar la extensión de la enfermedad es de suma importancia. Todas las instituciones del NCCN representadas en el Panel de Páncreas acordaron que el procedimiento de etapificación inicial debe ser con estudio de tomografía helicoidal o espiral en fase dinámica con imagen contrastada.[25] Esta tecnología de alta resolución se ha reportado que predice una alta tasa de extirpabilidad (80%), suponiendo que se cumplan los siguientes criterios radiológicos: (1) ninguna evidencia de enfermedad extrapancreática; (2) evidencia de confluencia de las venas mesentérica-porta sin obstrucción; y (3) ninguna evidencia de extensión tumoral directa al eje celíaco y arteria mesentérica superior (AMS).[39]

Hay variaciones entre las instituciones del NCCN con respecto al uso de tecnologías adicionales de etapificación, tales como USE y laparoscopía. El USE actualmente está disponible para imagenología de lesiones pancreáticas y tejidos adyacentes. Se

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

piensa que el papel del USE es complementario a la TAC para proporcionar información adicional en pacientes cuyas tomografías no muestran lesión o que tienen compromiso dudoso de vasos sanguíneos o ganglios linfáticos.[25] Además, el USE puede resultar útil cuando se necesita una biopsia para incluir al paciente en un estudio de terapia neoadyuvante.[25] La laparoscopía puede descubrir implantes peritoneales, capsulares o de la serosa que podrían pasar desapercibidos aún con el uso de tomografía espiral de alta resolución, como se indicó anteriormente (ver Diagnóstico y Etapificación). Ya que estos procedimientos dependen del operador, puede presentarse alguna divergencia en su uso debido a las distintas capacidades técnicas y experiencia disponibles.

Con respecto a lesiones que se consideraban extirpables con los criterios anteriores, no hubo acuerdo de los miembros del Panel del NCCN (categoría 3) en cuanto a si la laparoscopía está indicada antes de la laparotomía. Muchos pacientes que se presentan con lesiones en la cabeza del páncreas causando obstrucción del conducto biliar, sin evidencia de metástasis, son candidatos a exploración quirúrgica ya sea para extirpación o cirugía descompresiva. En estos pacientes, otros procedimientos de etapificación además de tomografía espiral podrían no ser de mucho valor. En caso de lesiones extirpables limítrofes, o con factores pronósticos malos (por ejemplo CA 19-9 marcadamente elevado, tumor primario grande y tumores en cuerpo y cola del páncreas), se consideró menos controvertida la etapificación adicional con laparoscopía (categoría 2B).

Cirugía Primaria para Cáncer de Páncreas

El único tratamiento curativo para el cáncer de páncreas es la extirpación del tumor y el tejido pancreático circundante. La naturaleza y extensión de la cirugía dependen de la localización y tamaño del tumor. Debido a que los tumores de cuerpo y cola provocan síntomas tardíos en su desarrollo, generalmente son avanzados al momento del diagnóstico y rara vez extirpables. Los pacientes con tumores en la cabeza del páncreas, que generalmente se presentan por ictericia, se tratan con pancreatoduodenectomía (PD) (procedimiento de Whipple). Este complejo procedimiento tiene varios aspectos controversiales que se tratan con mayor detalle en la siguiente sección.

Drenaje Biliar Preoperatorio

Los objetivos principales del drenaje biliar preoperatorio son aliviar los síntomas de prurito y colangitis al igual que potencialmente reduciendo la morbilidad quirúrgica al mejorar la función hepática preoperatoriamente. Aunque es un tema controvertido, varios estudios han sugerido que la PD se asocia con mayor mortalidad perioperatoria cuando se realiza en presencia de hiperbilirrubinemia.[40-42] Aunque la colocación de stents en el sistema biliar puede mejorar los síntomas y la función hepática, no está claro que estos cambios disminuyan la tasa de mortalidad del procedimiento de Whipple. Varios estudios prospectivos y retrospectivos no han logrado demostrar menor mortalidad en pacientes con drenaje biliar preoperatorio.[43-49] En 1999, un estudio retrospectivo del Centro Oncologico Memorial Sloan-Kettering examinó 240 PDs consecutivas en donde el 53% de los pacientes se sometió a descompresión biliar preoperatoria.[50] Dicho estudio encontró una relación estadística similar entre el uso de drenaje preoperatorio (independientemente del método utilizado) y mayor número de complicaciones postoperatorias, incluyendo la muerte, en pacientes que fueron directamente a cirugía.

En contraste, el Centro Oncológico M.D. Anderson de la Universidad de Texas reportó su experiencia con más de 300 pacientes y de los

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

cuales 57% se sometieron a drenaje biliar preoperatorio[51] como parte de un programa neoadyuvante con quimio-radioterapia. Encontraron que las complicaciones de heridas aumentaron en el grupo con drenaje; sin embargo, no se encontró ninguna otra asociación con sepsis, fístula o muerte. Con base en estos reportes, la mayoría de los grupos que llevan a cabo primero una resección quirúrgica, preconizan el uso selectivo de la descompresión solamente en pacientes sintomáticos o sépticos o en quienes la extirpación quirúrgica se retrasa significativamente. En pacientes que se someten a terapia de inducción neoadyuvante antes de resección pancreática, es necesaria la descompresión para iniciar el tratamiento y parece ser bien tolerada con un mínimo aumento en la morbilidad perioperatoria.

Preservación de Píloro

Las opciones para reconstruir el estómago después de PD se centran en la preservación del píloro. Traverso y Longmire reportaron el uso de preservación de píloro en 1978.[52] La hipótesis fue que la preservación mejoraría el vaciamiento confiriendo un beneficio nutricional, pero hasta ahora las ventajas han sido inconsistentes. Yeo y cols. no reportaron efectos adversos con la conservación del píloro;[53] sin embargo, van Berge Henegouwen y colaboradores reportaron tiempos de drenaje nasogástrico mas largos.[54] En varios estudios aleatorios y no aleatorios,[55-59] el procedimiento conservador de píloro pareció estar asociado con tiempos quirúrgicos más cortos. No hay datos consistentes que sugieran que la conservación del píloro lleve a una mejor calidad de vida o estado nutricional en pacientes después de la resección. De esta manera, la PD conservadora de píloro sigue siendo una alternativa no comprobada pero desde luego aceptable a la PD clásica hecha con antrectomía.

Anastomosis Pancreática

Los esfuerzos en esta área se han concentrado en la prevención de fugas y fístulas, que son complicaciones mórbidas y potencialmente fatales de la PD. La pancreato-yeyuno-anastomosis ha sido tradicionalmente la reconstrucción estándar y es el origen principal de morbilidad y mortalidad después de PD debido a fugas, formación de abscesos y fístulas en esta anastomosis. Un estudio aleatorio en el Hospital Johns Hopkins no encontró diferencia en las tasas de fístulas después de pancreato-yeyuno y pancreato-gastro-anastomosis.[60] Además, los cirujanos han explorado otras varias opciones para la anastomosis pancreato-yeyunal; se ha comprobado que las técnicas término-terminal, término-lateral, conducto-mucosa e invaginantes son seguras y efectivas. [61] Aunque no hay evidencia convincente de que un método de anastomosis sea mejor que otro, un estudio ha sugerido que prestar meticulosa atención al aporte sanguíneo puede ayudar a asegurar una baja tasa de fallas en la anastomosis.[62] Los stents utilizados en la década de 1930 y 1940 continúan usándose en la actualidad, pero no hay datos que sugieran que disminuyan las tasas de fugas. Las tasas de fístula pancreática son similares (variando en la mayoría de los estudios del 6% al 16%),[53,61,63] aunque la forma exacta para definir una fuga pancreática en términos de volumen y duración de drenaje sigue siendo controversial.

Además de modificaciones técnicas, se ha examinado el octreótido por su capacidad para disminuir fugas pancreatoyeyunales postoperatorias en pacientes que se someten a resecciones de páncreas. Sin embargo, el octreótido no disminuyó las tasas de fístulas cuando se evaluó en dos estudios prospectivos, aleatorios, doble ciego con control de placebo (p.ej., Centro Oncológico M.D. Anderson de la Universidad de Texas, Hospital Johns Hopkins).[64,65]

Resección de Vena Porta

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

La invasión vascular ha sido una contraindicación convencional para la resección pancreática. Los primeros intentos de resección y reconstrucción de la AMS y la vena mesentérica superior en la década de 1970 se asociaron con malos resultados en unos cuantos pacientes que se sometieron a pancreatectomía "regional"[66]. Se utilizaron tanto injertos autólogos como sintéticos para reconstrucciones arteriales y venosas. Conforme fue disminuyendo la morbilidad por la PD, se identificó un subgrupo de pacientes que necesitaban resección de la pared de la VMS para lograr márgenes negativos durante la extirpación de sus tumores. De esta manera, en la década de 1990 hubo renovado interés en la resección de vena para resecciones completas. El grupo de Texas (Centro Oncológico M.D. Anderson de la Universidad de Texas) ha encabezado este abordaje, argumentando que como la mortalidad global de la PD ha disminuido, la resección y reconstrucción de vena permite una resección completa y no se asocia con mayor morbilidad o mortalidad cuando se compara con pacientes que no requirieron resección de vena.[67] Además, el resultado clínico a largo plazo no es significativamente peor.[68]Aunque es muy atractivo, este abordaje no ha sido aceptado universalmente. Durante la década de 1990, varios estudios reportaron una mortalidad quirúrgica de 0% a 16.5%, sobrevida por Kaplan-Meier a 3 años de 12% a 23%, y sobrevida media de 5 a 14 meses en pacientes que se someten a resección venosa.[69-72] Un estudio reciente encontró que pacientes adecuadamente seleccionados (n = 141) con adenocarcinoma de la cabeza del páncreas que requirieron resección de vena tuvieron una sobrevida media de aproximadamente 2 años, lo cual no difirió de aquéllos que se sometieron a PD y fue superior a la de los pacientes históricos que se consideraron con enfermedad localmente avanzada y que no recibieron tratamiento quirúrgico.[73] De esta manera, algunos grupos han recomendado cautela y solamente usar resección venosa en pacientes seleccionados.

Linfadenectomía Ampliada

El papel de la linfadenectomía, como integrante de la PD, ha permanecido controversial durante las últimas décadas. En pacientes que se someten a PD, una menor sobrevida llevó a una hipótesis de que una linfadenectomía más agresiva podría mejorar la sobrevida. En la década de 1970 y 1980, estudios de patología y autopsia demostraron una alta incidencia de metástasis a ganglios (a veces hasta de 80%), llevando a algunos grupos a proponer una linfadenectomía más agresiva[74,75] tratando de controlar la enfermedad a nivel regional. La definición de lo que conlleva una linfadenectomía regional o ampliada en pacientes que se someten a PD es variable. Sin embargo, este procedimiento se lleva a cabo muy comúnmente en los Estados Unidos extirpando no solamente los ganglios peripancreáticos, sino también el tejido blando en el retroperitoneo desde el hilio del riñón derecho hasta el borde lateral izquierdo de la aorta en un eje y desde la vena porta al origen de la arteria mesentérica inferior en el otro eje.[76]

Varios estudios retrospectivos o no aleatorizados de una sola institución han analizado el papel de la linfadenectomía ampliada. Los resultados más prometedores corresponden a Japón, donde algunos estudios reportaron mejor sobrevida en pacientes que se sometieron a operaciones más extensas, incluyendo linfadenectomía, aunque había pocos pacientes en estos estudios.[77,78] Generalmente, estos estudios tuvieron un desequilibrio significativo entre pacientes con respecto a la etapa de la enfermedad. En contraste, varios protocolos adicionales de Estados Unidos y Europa no pudieron demostrar una ventaja en sobrevida en pacientes que se someten a linfadenectomía regional.[79,80]

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

Dos estudios prospectivos y aleatorizados han tratado de abordar el papel de la linfadenectomía en pacientes que se someten a PD. El Grupo Italiano de Linfadenectomía Multicéntrica reportó una serie de 81 pacientes asignados aleatoriamente a PD con o sin linfadenectomía ampliada. Aunque el poder estadístico del estudio fue bajo, no se logró apoyar el concepto de que una linfadenectomía ampliada es un buen factor pronóstico.[81] Un estudio prospectivo y aleatorio de mayor tamaño se está llevando a cabo en el Hospital Johns Hopkins para evaluar el papel de la linfadenectomía ampliada.[82] Hasta la última actualización, 299 pacientes habían entrado al estudio y no se había detectado ninguna diferencia en mortalidad quirúrgica entre los grupos de tratamiento. El grupo de pacientes con linfadenectomía regional con PD tuvieron tiempos quirúrgicos más largos, pero la sobrevida media no difirió entre los dos grupos a 1, 3 y 5 años.[83]

Hasta la fecha, la información no demuestra ninguna ventaja en sobrevida al hacer linfadenectomía regional además de PD convencional. De tal manera, no se debe considerar la linfadenectomía regional como una parte rutinaria del procedimiento de Whipple. Fuera de un estudio clínico, la linfadenectomía ampliada se debe reservar para pacientes con tumores más grandes o para pacientes en reintervención en quienes la extirpación del tejido ganglionar retroperitoneal puede permitir la disección en un plano virgen y dar una mayor posibilidad de resección con márgenes negativos. En este momento, los datos sugieren que las metástasis a ganglios son un marcador de enfermedad sistémica y que no es probable que su extirpación altere la sobrevida global.

Efecto de Volumen Clínico

Varios estudios han examinado el efecto de volumen institucional en los resultados clínicos de los pacientes. La premisa fundamental fue que la menor morbilidad y mortalidad que se vio en la década de 1980 y 1990 fue el resultado directo de experiencias individuales de instituciones grandes. Además, existía la preocupación de que si los cirujanos hacían una PD con menor frecuencia, entonces los pacientes podrían tener mayor morbilidad y mortalidad. En 1993, Edge y cols. evaluaron 223 PDs hechas en 26 hospitales de Estados Unidos, pero encontraron que el número de casos no se correlacionó con la mortalidad.[84] Sin embargo, los cirujanos que hicieron menos de cuatro resecciones por año tuvieron más complicaciones. El grupo del Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering examinó el problema en 1995 y encontró que en una cohorte de 1972 pacientes, los centros del estado de Nueva York con alto volumen tenían significativamente menos mortalidad (4% contra 12.3%) en comparación con centros de bajo volumen.[85] Se definió alto volumen como más de 40 casos al año y esto tuvo correlación en un análisis de regresión. Se debe señalar que 75% de los casos en el estado de Nueva York se operaron en centros de bajo volumen. Además, los resultados clínicos regionales con PD en hospitales de Estados Unidos se evaluaron en varios otros estudios que también han reportado menor mortalidad, estancia hospitalaria y costos globales en centros de mayor volumen al comparar con centros de menos volumen.[86-89] Es interesante que este efecto también se vio en reportes de Canadá y Holanda.[90,91]

Las definiciones de alto y bajo volumen variaron entre todos estos estudios. Sin embargo, se nota una notable diferencia cuando las tasas de mortalidad por la PD en hospitales con muy bajo volumen (0-1 procedimientos al año) y bajo volumen (1-2 procedimientos al año) se comparan con tasas de hospitales de alto volumen (> 5 procedimientos al año).[92] Las tasas de mortalidad en los hospitales con muy bajo y bajo volumen de procedimientos al año fueron significativamente más altas que en hospitales de alto volumen (16%

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

y 12%, respectivamente, contra 4%; *P* < .001). La importancia del volumen hospitalario en cuanto a mejor sobrevida después de cirugía de páncreas es aún más marcada cuando se compara la PD con otros procedimientos de cirugía mayor. La mayor diferencia en mortalidad entre centros de muy bajo volumen (17.6%) y alto volumen (3.8%) se observa en PD, al comparar con cirugía mayor en cualquier otro sitio, reforzando aún más la magnitud del efecto que pueden tener específicamente los centros de alto volumen en los resultados clínicos de cáncer de páncreas. [93]

Terapia Adyuvante

Quimio-radioterapia Postoperatoria

Solamente se ha reportado en Estados Unidos un estudio aleatorio controlado para evaluar la terapia adyuvante en cáncer de páncreas. En 1985, el Grupo de Estudio de Tumores Gastrointestinales (GITSG) reportó inicialmente que la sobrevida media de pacientes que se someten a PD podía prolongarse casi al doble con quimio y radioterapia postoperatoria.[94] En este estudio, los pacientes se dividieron aleatoriamente a observación o radioterapia (RT) combinada con un bolo intermitente de 5-fluorouracilo (5-FU) después de la resección. Se utilizó un tratamiento convencional de 4000 cGy. Al mismo tiempo se administró 5-FU, 500 mg/m^2 diariamente durante 3 días con cada segmento de 2000-cGy de RT. El esquema de 5-FU se continuó administrando semanalmente durante 2 años completos. Además de una sobrevida media prolongada, la quimio-radioterapia también dio como resultado una sobrevida actuarial a 2 años de 43%, comparada con 18% en el grupo control. El Grupo Oncológico de Radioterapia (Radiation Therapy Oncology Group RTOG) llevó a cabo un estudio fase III (RTOG 97-04) para evaluar quimio-radioterapia basada en 5-FU más 5-FU o gemcitabina; este estudio se cerró y están pendientes los resultados (sitio web del RTOG).[95] Este estudio fase III evaluó 5-FU antes y después de quimio-radioterapia comparado con gemcitabina antes y después de quimio-radioterapia para tratamiento adyuvante postoperatorio de adenocarcinoma pancreático resecado. La Organización Europea de Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC) realizó un estudio fase III evaluando radioterapia adyuvante y 5-FU comparado con observación solamente después de cirugía; sin embargo, encontraron que la ventaja del tratamiento era pequeña en un subgrupo de pacientes con adenocarcinoma pancreático y no fue estadísticamente significativa.[96] Recientemente se reportaron resultados interesantes pero controvertidos del ESPAC-1 (Grupo Europeo de Estudio de Cáncer de Páncreas) con Neoptolemos y cols (2004).[97] Su estudio sugirió que 5-FU es superior a observación y que la quimio-radioterapia no es necesaria y tal vez sea perjudicial. El estudio ESPAC-1 ha sido criticado por falta de atención al control de calidad del tratamiento con RT. Un estudio aleatorio prospectivo de 5-FU comparado con gemcitabina después de cirugía (ESPAC-3) que actualmente se lleva a cabo, deberá proporcionar resultados más definitivos del uso de quimioterapia sin quimio-radioterapia después de cirugía. El Panel del NCCN recomienda que la RT postoperatoria, cuando se utilice, se administre a una dosis de 45 a 54 Gy con 5-FU concomitante a volúmenes basados en la TAC preoperatoria y/o colocación de clip quirúrgico (ver PANC-C). Este tratamiento se recomienda independientemente del margen o el estado de los ganglios. Solamente se deberá considerar terapia adyuvante en pacientes que se hayan recuperado adecuadamente de la cirugía.

Terapia Preoperatoria

Novedosos abordajes contemporáneos de la terapia adyuvante se han concentrado en la terapia (neoadyuvante) preoperatoria con el objetivo de mejorar la sobrevida global. Hasta la fecha, sin embargo,

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

no han habido estudios aleatorios que se refieran a este aspecto. Una revisión prospectiva de la experiencia colectiva en el Centro Oncológico M.D. Anderson indicó que el uso de quimio-radioterapia preoperatoria (la terapia neoadyuvante está en nivel de investigación) no parece tener claras desventajas y que más pacientes podrían beneficiarse si la terapia se administra preoperatoriamente, debido a que la prolongada recuperación después de PD impide que se administre la terapia postoperatoria hasta en un 25% de pacientes candidatos a dicha terapia.[98] En un análisis de 132 pacientes consecutivos, el grupo del Centro Oncológico M.D. Anderson reportó que la quimio-radioterapia preoperatoria combinada con PD dieron una sobrevida media de 21 meses y 31% de pacientes estaban vivos sin evidencia de enfermedad.[99] Algunos estudios han sugerido que el tratamiento con quimio-radioterapia preoperatoria puede convertir a pacientes seleccionados con enfermedad inextirpable a extirpable.[100-103] El Panel del NCCN no estuvo de acuerdo (categoría 3) con respecto a si la terapia neoadyuvante se pudiera administrar como terapia convencional o si debe administrarse solamente como parte de un estudio clínico.

Quimio-radioterapia para Enfermedad Localmente Avanzada

La quimio-radioterapia es una opción convencional para el manejo del cáncer de páncreas locorregional inextirpable. El papel de la quimio-radioterapia inicialmente se definió en un estudio llevado a cabo por GITSG.[104] En este estudio se comparó la combinación de 5-FU en bolo y radioterapia segmentada (dosis total, 4000 cGy) con radioterapia sola o con 6000 cGy combinados con 5-FU. Se observó un incremento de casi el doble en sobrevida media (42.2 contra 22.9 semanas) usando el esquema de 5-FU en bolo y 4000 cGy comparado con radiación sola. Estudios posteriores han buscado optimizar el uso de 5-FU y los estudios más contemporáneos ya no usan la radiación segmentada.

Para quimio-radioterapia definitiva, las dosis recomendadas son de 50 a 60 Gy con 5-FU concomitante (ver PANC-C). Otros radiosensibilizadores incluyen bromodeoxiuridina,[105] paclitaxel,[106] cisplatino,[107] y gemcitabina.[108,109] Sin embargo, ningún estudio aleatorio ha evaluado si estas modificaciones son superiores al estudio original reportado por GITSG. Después de la radioterapia combinada con 5-FU, se puede considerar quimioterapia adicional (basada en gemcitabina) en pacientes con buen estado funcional. Se puede considerar gemcitabina sola (sin RT) (categoría 2B) como una alternativa a quimio-radioterapia basada en 5-FU en pacientes con enfermedad localmente avanzada inextirpable (ver PANC-8). El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tiene un estudio aleatorio fase III (ECOG-4201) que está evaluando gemcitabina comparada con gemcitabina más 5-FU/RT en pacientes con cáncer de páncreas inextirpable localmente avanzado.

Un estudio reciente encontró que los pacientes con cáncer de páncreas avanzado previamente inextirpable con frecuencia se podían bajar de etapa después de tratamiento neoadyuvante con gemcitabina y docetaxel. Después de quimioterapia preoperatoria, 48/61 pacientes (79%) fueron resecados con éxito; la sobrevida a 1 año fue de 85%.[110]

Quimioterapia para Enfermedad Avanzada

Principios Generales

El objetivo primario del tratamiento del cáncer de páncreas avanzado es la paliación y mejorar la sobrevida. Aunque se puede lograr algún

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

efecto en sobrevida, estos beneficios generalmente se limitan a aquellos pacientes con estado funcional adecuado (ECOG 0-2). Los pacientes que se presentan con muy mal estado funcional se pueden beneficiar de la administración de gemcitabina, pero siempre son de suma importancia las medidas dirigidas a la comodidad del paciente (ver Guías de Terapia de Apoyo del NCCN). Antes de iniciar terapia citotóxica, debe haber un diálogo abierto con respecto a los objetivos del tratamiento y se deberán discutir estrategias adyuvantes (incluyendo bypass no quirúrgico, bloqueo celíaco para el dolor). Debe señalarse que los pacientes con enfermedad muy avanzada pueden presentar cambios abruptos en su condición clínica; por lo tanto, si se inicia tratamiento, se deberá llevar un seguimiento estrecho. Los pacientes pueden presentar repentinamente hemorragia o tromboembolia, dolor con intensificación rápida, oclusión del stent biliar, colangitis u otras infecciones. Además, puede desarrollarse progresión tumoral rápida y síntomas relacionados con el tumor pueden atribuirse a la quimioterapia u otras causas en forma inadecuada. Por ejemplo, los pacientes que se quejan de náusea intratable y vómito pueden tener obstrucción de la salida gástrica y no emesis inducida por quimioterapia. La carcinomatosis peritoneal se puede manifestar como ascitis o en su forma más sutil, como distensión abdominal, disminución de la ingesta oral y estreñimiento.

Papel de Gemcitabina

En pacientes con enfermedad localmente avanzada o metástasis, se ha establecido la gemcitabina para ofrecer beneficio clínico con una modesta ventaja en sobrevida comparado con el tratamiento con bolos de 5-FU.[111] El Panel del NCCN considera la monoterapia con gemcitabina (1000 mg/m^2 administrada en 30 minutos, semanalmente, durante 3 semanas, cada 28 días) como terapia estándar de primera línea en pacientes con metástasis (categoría 1). Fue tema de debate entre los miembros del Panel del NCCN si el tratamiento con gemcitabina se debe recomendar para enfermedad locorregional inextirpable. Debido a que las indicaciones aprobadas para gemcitabina incluyen alivio de síntomas, el panel reconoció a este fármaco como una opción razonable en pacientes con un mal estado funcional (categoría 1) y/o dolor; otra opción para estos pacientes es la mejor terapia de apoyo (ver Guías de Terapia de Apoyo del NCCN). En pacientes que derivan beneficio clínico del tratamiento inicial con gemcitabina en caso de enfermedad localmente avanzada, sin desarrollo de metástasis a distancia, la quimio-radioterapia posterior basada en 5-FU puede aumentar el control local (categoría 2B).

Gemcitabina en Dosis Fija

Estudios recientes han sugerido que la tasa de infusión de gemcitabina puede ser importante para su eficacia. La gemcitabina es un profármaco, que se debe fosforilar para tener actividad antitumoral. Estudios clínicos han demostrado que administrar gemcitabina a una tasa de dosis fija ([TDF] 10 mg/m^2/minuto) maximiza las concentraciones intracelulares de las formas fosforiladas de gemcitabina.[112] En un estudio fase II, la infusión de gemcitabina a una TDF llevó a una tasa de mayor respuesta y mejor sobrevida comparado con gemcitabina administrada a una dosis más alta, a lo largo de 30 minutos.[113] El Panel del NCCN reconoció una mayor tendencia entre los médicos clínicos a administrar gemcitabina a TDF. Además, la gemcitabina a TDF se está investigando más en el contexto de estudios clínicos actuales en cáncer de páncreas avanzado. Cuando se considera gemcitabina para el tratamiento de cáncer de páncreas avanzado, el Panel del NCCN opina que gemcitabina a TDF (10 mg/m^2/minuto) es una alternativa razonable a la infusión estándar de gemcitabina en 30

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

minutos (categoría 2B).

Combinaciones de Gemcitabina. El Panel del NCCN también reconoció que, históricamente, la quimioterapia combinada no parece ser superior a la monoterapia en la era de la terapia basada en 5-FU. Sin embargo, debido a que gemcitabina es superior a 5-FU en bolo cuando se utilizan objetivos clínicos de sobrevida y control de síntomas para eficacia, actualmente se combina con frecuencia con otros quimioterápicos en pacientes con buen estado funcional. El ECOG ha comparado monoterapia con gemcitabina con gemcitabina y bolo de 5-FU en pacientes con cáncer de páncreas avanzado; no se observó ventaja en sobrevida estadísticamente significativa en pacientes que reciben el esquema combinado.[114] También se ha investigado gemcitabina (infusión estándar o en TDF) en combinación con fármacos potencialmente sinergistas (como cisplatino, oxaliplatino e irinotecan) o en combinación con múltiples fármacos (p. ej., cisplatino, epirrubicina, gemcitabina y 5-FU [PEFG]).[115-118] Exceptuando la combinación de gemcitabina e irinotecan, todos estos estudios demostraron una tendencia hacia una mejor sobrevida y superioridad estadística en otros objetivos clínicos significativos, tales como TPT (tiempo para progresión tumoral) o respuesta objetiva. El Panel del NCCN considera el uso de terapia combinada basada en gemcitabina como razonable solamente en pacientes con buen estado funcional (ECOG 0 o 1) que se interesan en una terapia más agresiva fuera de estudio clínico (ver PANC-7). El ECOG ha completado el reclutamiento de pacientes para un estudio aleatorio grande que compara gemcitabina en infusión estándar con gemcitabina a TDF más oxaliplatino. Este estudio deberá aclarar el beneficio de la terapia combinada.

Los estudios fase II de gemcitabina combinada con nuevos fármacos para terapia blanco han sido alentadores y actualmente se están haciendo varios en fase III. El Grupo B de Cáncer y Leucemia actualmente está haciendo un estudio fase III para evaluar gemcitabina y bevacizumab (que es un anticuerpo anti-VEGF [factor de crecimiento endotelial vascular]) comparado con gemcitabina más placebo en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico. El SWOG está haciendo un estudio aleatorio fase III para evaluar cetuximab (que se dirige al receptor de factor de crecimiento epidérmico [EGFR]) más gemcitabina comparado con gemcitabina sola. Se llevó a cabo un estudio fase III de erlotinib (que es un inhibidor de tirosin-cinasa de EGFR) más gemcitabina comparado con gemcitabina sola en pacientes (n = 569) con cáncer avanzado o metastásico. En el brazo de elotinib, la sobrevida media fue de 6.4 meses y la sobrevida a un año fue de 25.6%, en comparación con 5.9 meses y 19.7% en el brazo control.[119] Otro estudio fase II en pacientes con cáncer avanzado analizó gemcitabina e ISIS-2503 (compuesto antisentido contra H-ras); los resultados son alentadores.[120]

Se están explorando otras combinaciones de fármacos sin resistencia cruzada. Un estudio fase II encontró que docetaxel e irinotecan fueron útiles en pacientes (n=33) con cáncer de páncreas inextirpable o metastásico.[121] Actualmente se está llevando a cabo un estudio aleatorio de tres esquemas distintos en pacientes con cáncer de páncreas avanzado: (1) capecitabina más oxaliplatino, comparado con (2) capecitabina más gemcitabina, comparado con (3) gemcitabina más oxaliplatino.[116]

Terapia de Segunda Línea. Conforme ha mejorado la imagenología traseccional, se están detectando metástasis de pequeño volumen en pacientes con cáncer de páncreas que por otra parte mantienen un buen estado funcional. Dichos pacientes inicialmente se pueden

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

beneficiar del tratamiento basado en gemcitabina o de terapia en investigación. Sin embargo, estos pacientes a la larga van a presentar progresión tumoral y un subgrupo continuará teniendo un estado funcional suficientemente bueno para considerar terapia de segunda línea. No existe consenso sobre terapia de segunda línea en pacientes que son refractarios (categoría 2B). En pacientes previamente tratados con un esquema sin gemcitabina, la gemcitabina puede ofrecer beneficios paliativos en terapia de segunda línea.[122] Cuando los pacientes han recibido terapia previa basada en gemcitabina, el Panel del NCCN recomienda los estudios clínicos. Sin embargo, cuando no está disponible la terapia de investigación, se puede considerar el tratamiento con capecitabina o 5-FU en infusión (ver PANC-D) (categoría 2B).[123,124] Se debe señalar que la dosis de capecitabina (1000 mg/m^2 VO dos veces al día) recomendada en el algoritmo es menor a la dosis descrita por Cartwright y cols., debido a que la dosis mayor se ha asociado con aumento en toxicidad (p. ej., diarrea, síndrome de mano-pie).[124] Los resultados de un estudio fase II (n = 30) sugieren que la gemcitabina en TDF y oxaliplatino pueden resultar útiles en pacientes que se han vuelto refractarios al tratamiento estándar con gemcitabina.[125]

Resumen

En general, en vista del mal resultado clínico de pacientes con cáncer de páncreas en todas sus etapas, el Panel del NCCN recomienda que se consideren opciones de investigación en todas las fases del manejo de la enfermedad. En pacientes con enfermedad avanzada, se puede considerar terapia de apoyo de acuerdo con las Guías de Cuidados Paliativos del NCCN.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.

2. Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. Semin Oncol 1996;23:241-250.

3. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: A case-control study based on direct interviews. J Natl Cancer Inst 1994;86:1510-1516.

4. Birt DF, Stepan KR, Pour PM. Interaction of dietary fat and protein on pancreatic carcinogenesis in Syrian golden hamsters. J Natl Cancer Inst 1983;71:355-360.

5. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. J Natl Cancer Inst 1998;90:1720-1719.

6. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, et al. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:459-466.

7. Mancuso TF, el-Attar AA. Cohort study of workers exposed to beta naphthylamine and benzidine. J Occup Med 1967;9:277-228.

8. Pongprasobchai S, Chari ST. Management of patients at high risk for pancreatic cancer. Curr Treat Options Gastroenterol 2003;6:349-358.

9. Permert J, Larsson J, Westermark GT, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. N Engl J Med 1994;330:313-318.

10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 1993;328:1433-1437.

11. Karlson B-M, Ekbom A, Josefsson S, et al. The risk of cancer following pancreatitis: An association due to confounding? Gastroenterology 1997;113:587-592.

12. Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, et al. Familial pancreatic cancer: A review. Semin Oncol 1996;23: 251-275.

13. Whelan AJ, Bartsch D, Goodfellow PJ. Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. N Engl J Med 1995;333:975-977.

14. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J Natl Can Inst 2003;95:214-221.

15. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:606-621.

16. Rosa JA, Van Linda BM, Abourizk NN. New-onset diabetes mellitus as a harbinger of pancreatic carcinoma. A case report and literature review. J Clin Gastroenterol 1989;11:211-215.

17. Girelli CM, Reguzzoni G, Limido E, et al. Pancreatic carcinoma: differences between patients with or without diabetes mellitus. Recenti Prog Med 1995;86:143-146.

18. Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. Cancer 2002;94:2344-2349.

19. Kalady MF, Peterson B, Baille J, et al. Pancreatic duct strictures: identifying risk of malignancy. Ann Surg Oncol 2004;11:581-588. Epub 2004 May 18.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

20. Menges M, Lerch MM, Zeitz M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. Gastrointest Endosc 2000;52:74-77.

21. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. NIH Consens State Sci Statements 2002;19:1-26.

22. Freeny PC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Radiol Clin North Am 1989;27:121-128.

23. Inoue K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Severe localized stenosis and marked dilatation of the main pancreatic duct are indicators of pancreatic cancer instead of chronic pancreatitis on endoscopic retrograde balloon pancreatography. Gastrointest Endosc 2003;58:510-515.

24. Rosch T, Braig C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography: Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. Gastroenterology 1992;102:188-199.

25. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2004;99:844-850.

26. Warshaw AL, Gu Z-Y, Wittenberg J, et al. Preoperative staging and assessment or resectability of pancreatic cancer. Arch Surg 1990;125:230-233.

27. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. Gastrointest Endosc 2003;58:690-695.

28. Bhutani MS. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and treatment of cystic tumors of the pancreas. JOP 2004;5:266-272.

29. Safi F, Roscher FS, Bittner R, et al. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis: Serological and immunohistochemical findings. Pancreas 1987;2:398-403.

30. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, et al. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 1988;6:462-468.

31. Ishii H, Okada S, Sato T, et al. CA19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1997;44:279-283.

32. Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2000;82:1013-1016.

33. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg; 2002:121-124.

34. Warshaw AL, Fernandez-del C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 1992;326:455-465.

35. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. Cancer 1987;60:2284-2303.

36. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. Ann Surg 1987;206:358-365.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

37. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. Ann Surg 1997;225:621-633.

38. Allison DC, Piantadosi S, Hruban RH, et al. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. J Surg Oncol 1998;67:151-159.

39. Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, et al. Thin-section contrast enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. Am J Surg 1994;167:104-113.

40. Bottger TC , Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. World J Surg 1999;23:164-171.

41. Lerut JP, Gianello PR, Otte JB, et al. Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factor in 103 patients. Ann Surg 1987;153:432-437.

42. Braasch JW, Gray BN. Considerations that lower pancreaticoduodenectomy mortality. Am J Surg 1977;133:480-484.

43. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, et al. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreaticoduodenectomy. Arch Surg 1998;133:149-158.

44. Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. Br J Surg 1994;81:1195-1198.

45. McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. Br J Surg 1984;71:371-375.

46. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, et al. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? Ann Surg 1985; 201:545-553.

47. Thomas JH, Connor CS, Pierce GE, et al. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 1984;148:727-731.

48. Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. Lancet 1982;2:896-899.

49. Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, et al. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. Arch Surg 1984;119:703-708.

50. Povoski SP, Karpeh MS Jr., Conlon KC, et al. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg 1999;3:496-505.

51. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. Ann Surg 2001;234:47-55.

52. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 1978;146:959-962.

53. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. Ann Surg 1997;226:248-257; discussion 257-260.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

54. van Berge Henegouwen MI, Moojen TM, van Gulik TM, et al. Postoperative weight gain after standard Whipple's procedure versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: the influence of tumour status. Br J Surg 1998;85:922-926.

55. Kozuschek W, Sonntag D. A comparison of long term results of the standard Whipple procedure and the pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg 1994;178:443-453.

56. Buchler MW, Seiler CA, Wagner M, et al. Randomized prospective trial of pylorus preserving vs classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. J Gastrointest Surg 2000;4:443-452.

57. Morel P, Mathey P, Corbound H, et al. Pylorus-preserving duodenopancreatectomy: long-term complications and comparison with the Whipple procedure. World J Surg 1990;14:642-647.

58. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus preserving and standard pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 1999;86:603-607.

59. Roder JD, Stein HJ, Huttl W, et al. Pylorus-preserving versus standard pancreaticoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. Br J Surg 1992;79:152-155.

60. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1995;222:580-588; discussion 588-592.

61. Sikora S, Posner M. Management of the pancreatic stump following pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 1995;82:1590-1597.

62. Strasberg SM, McNevin MS. Results of a technique of pancreaticojejunostomy that optimizes blood supply to the pancreas. J Am Coll Surg 1998;187:591-596.

63. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. Arch Surg 2001;136:391-398.

64. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. Ann Surg 2000;232:419-429.

65. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. Ann Surg 1997;226:632-641.

66. Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas ampulla, and other sites. Tumor staging and results. Ann Surg 1984;199:418-425.

67. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. Ann Surg 1996;223:154-162.

68. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. Br J Surg 1998;85(5):611-617.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

69. Launois B, Stasik C, Bardaxoglou E, et al. Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? World J Surg 1999;23:926-929.

70. Taschieri AM, Elli M, Rovati M, et al. Surgical treatment of pancreatic tumors invading the spleno-mesenteric-portal vessels. An Italian Multicenter Survey. Hepatogastroenterology 1999;46:492-497.

71. Clavien PA, Rudiger HA. A simple technique of portal vein resection and reconstruction during pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg 1999;189:629-634.

72. van Geenen RC, ten Kate FJ, de Wit LT, et al. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. Surgery 2001;129:158-163.

73. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. J Gastrointest Surg 2004;8:935-949; discussion 949-950.

74. Cubilla A, Fortner J, Fitzgerald P. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. Cancer 1978;41:880-887.

75. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. Ann Surg 1986;204:65-71.

76. Pisters P, Brennan M. Regional lymph node dissection for pancreatic adenocarcinoma. In: Evans D, Pisters P, Abbruzzese J, eds. Pancreatic Cancer. New York: Springer Verlag; 2002:139-151.

77. Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, et al. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for carcinoma of the pancreatic head. Ann Surg 1988;208:215-220.

78. Manabe T, Ohshio G, Baba N, et al. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. Cancer 1989;64:1132-1137.

79. Geer R, Brennan M. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg 1993;165:68-72.

80. Henne-Bruns D, Vogel I, Luttges J, et al. Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. World J Surg 2000;24:595-601.

81. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Ann Surg 1998;228:508-517.

82. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. Ann Surg 1999;229:613-622; discussion 622-624.

83. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 2002;236:355-366.

84. Edge SB, Schmieg RE Jr., Rosenlof LK, et al. Pancreas cancer

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

resection outcome in American University centers in 1989-1990. Cancer 1993;71:3502-3508.

85. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. Ann Surg 1995;222:638-645.

86. Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, et al. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. Ann Surg 1995;221:43-49.

87. Imperato PJ, Nenner RP, Starr HA, et al. The effects of regionalization on clinical outcomes for a high risk surgical procedure: a study of the Whipple procedure in New York State. Am J Med Qual 1996;11:193-197.

88. Rosemurgy AS, Bloomston M, Serafini FM, et al. Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy determines length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. J Gastrointest Surg 2001;5:21-26.

89. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. Ann Surg 1998;228:429-438.

90. Simunovic M, To T, Theriault M, et al. Relation between hospital surgical volume and outcome for pancreatic resection for neoplasm in a publicly funded health care system. CMAJ 1999;160:643-648.

91. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. Ann Surg 2000;232:786-795.

92. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, et al. Effect of hospital volume on the in-house mortality of pancreaticoduodenectomy. Surgery 1999;125:250-256.

93. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 2002;346:1128-1137.

94. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985;120:899-903.

95. Radiation Therapy Oncology Group 97-04. A phase III study of pre and post chemoradiation 5-FU vs. pre and post chemoradiation gemcitabine for postoperative adjuvant treatment of resected pancreatic adenocarcinoma. Available at: http://www.rtog.org/members/protocols/97-04/main.html Accessed July 16, 2004.

96. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 1999;230:776-782; discussion 782-784.

97. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-1210.

98. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 1997;15:928-937.

99. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. Ann Surg Oncol 2001;8(2):123-132.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

100. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg 1992;127:1335-1339.

101. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg 1995;169:71-77.

102. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, respectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998;16:317-323.

103. Palmer DH, Stocken DD, Buckels JAC, et al. A randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy for patients with respectable pancreatic cancer: Gemcitabine alone vs. gemcitabine combined with cisplatin (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4215.

104. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. Cancer 1981;48:1705-1710.

105. Robertson JM, Ensminger WD, Walker S, et al. A phase I trial of intravenous bromodeoxyuridine and radiation therapy for pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:331-335.

106. Safran H, King TP, Choy H, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: A phase I study. J Clin Oncol 1997;15:901-907.

107. Boz G, De Paoli A, Roncadin M, et al. Radiation therapy combined with chemotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. Tumori 1991;77:61-64.

108. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, et al. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2', 2'-difluoro-2'-deoxycytidine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34:867-872.

109. Moore AM, Cardenes H, Johnson CS, et al. A phase II study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with localized, unresectable, pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group Trial (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4105.

110. Gnant M, Kuehrer I, Teleky B, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and docetaxel on 3-year survival and resection rate in previously unresectable locally advanced pancreatic cancer (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4234.

111. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: A randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-2413.

112. Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassoff P, et al. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. Cancer Chemother Pharmacol 1991;27:258-262.

113. Tempero M, Plunkett W, Ruiz van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: Thirty-minute infusion and fixed dose infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2003;21(18):3402-3408.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

114. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 2002;20(15):3270-3275.

115. Reni M, Cordio S, Passardi A, et al. Final results of a phase III trial of gemcitabine (G) versus PEFG regimen in stage IVA or metastatic pancreatic adenocarcinoma (PA) (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4010.

116. Heinemann V, Golf A, Seipelt G, et al. Randomised trial of capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (GemOx) in advanced pancreatic cancer (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4108.

117. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. GemOx (Gemcitabine + oxaliplatin) versus Gem (Gemcitabine) in nonresectable pancreatic adenocarcinoma: final results of the GERCOR/GISCAD intergroup phase III (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4008.

118. Rocha Lima CM, Savarese D, Bruckner H, et al. Irinotecan plus gemcitabine induces both radiographic and CA 19-9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2002;20(5):1182-1191.

119. McBride G. Researchers optimistic about targeted drugs for pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:1570-1572.

120. Alberts SR, Schroeder M, Erlichman C, et al. Gemcitabine and ISIS-2503 for patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. J Clin Oncol 2004;22:4944-4950.

121. Burtness B, Sipples R, Mirto G, et al. Phase II trial of irinotecan/docetaxel combination for advanced pancreatic cancer (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4116.

122. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. Ann Oncol 1996;7(4):347-353.

123. Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. J Clin Oncol 2002;20:3130-3136.

124. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2002;20:160-164.

125. Van Laethem J-L, Polus M, Marechal R, et al. Gemcitabine and oxaliplatine (GEMOX) in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: A phase II study (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:4119.

Versión 1.2005, 06/28/05 © 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.**

NCCN National Comprehensive Cancer Network

Guías de Práctica Clínica en Oncología – v.1.2005

Carcinoma de Tiroides

Versión 1.2005

Miembros del Panel de Carcinoma de Tiroides del NCCN

* Steven I. Sherman, MD/Chair
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Peter Angelos, MD, PhD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Douglas W. Ball, MD
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Samuel W. Beenken, MD
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

David Byrd, MD
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Orlo H. Clark, MD
UCSF Comprehensive Cancer Center

* Gilbert H. Daniels, MD
Dana-Farber/PartnersCancerCare

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

*Miembro del Comité de Redacción

Hormoz Ehya, MD
Fox Chase Cancer Center

William B. Farrar, MD
Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute at The Ohio State University

Robert F. Gagel, MD
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Fouad Kandeel, MD
City of Hope Cancer Center

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

Peter Kopp, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Dominick M. Lamonica, MD
Roswell Park Cancer Institute

Thom R. Loree, MD
Roswell Park Cancer Institute

William M. Lydiatt, MD
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Judith McCaffrey, MD
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute at the University of South Florida

John A. Olson, Jr., MD, PhD
Duke Comprehensive Cancer Center

* John A. Ridge, MD, PhD
Fox Chase Cancer Center

Richard Robbins, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Jatin P. Shah, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

James C. Sisson, MD
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Norman W. Thompson, MD
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

Carcinoma de Tiroides

Contenido

Miembros del Panel de Carcinoma de Tiroides
Evaluación de Nódulos (THYR-1)
Carcinoma Papilar
- AAF positiva (PAP-1)
- Hallazgo incidental postlobectomía (PAP-2)

Carcinoma Folicular (FOLL-1)
Carcinoma de Células de Hürthle (HÜRT-1)
Carcinoma Medular
- Diagnosticado por AAF (MEDU-1)
- Mutación de línea germinal del proto-oncogene RET (MEDU-2)

Carcinoma Anaplásico (ANAP-1)

Índice de Guías
Imprimir la Guía de Carcinoma de Tiroides

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

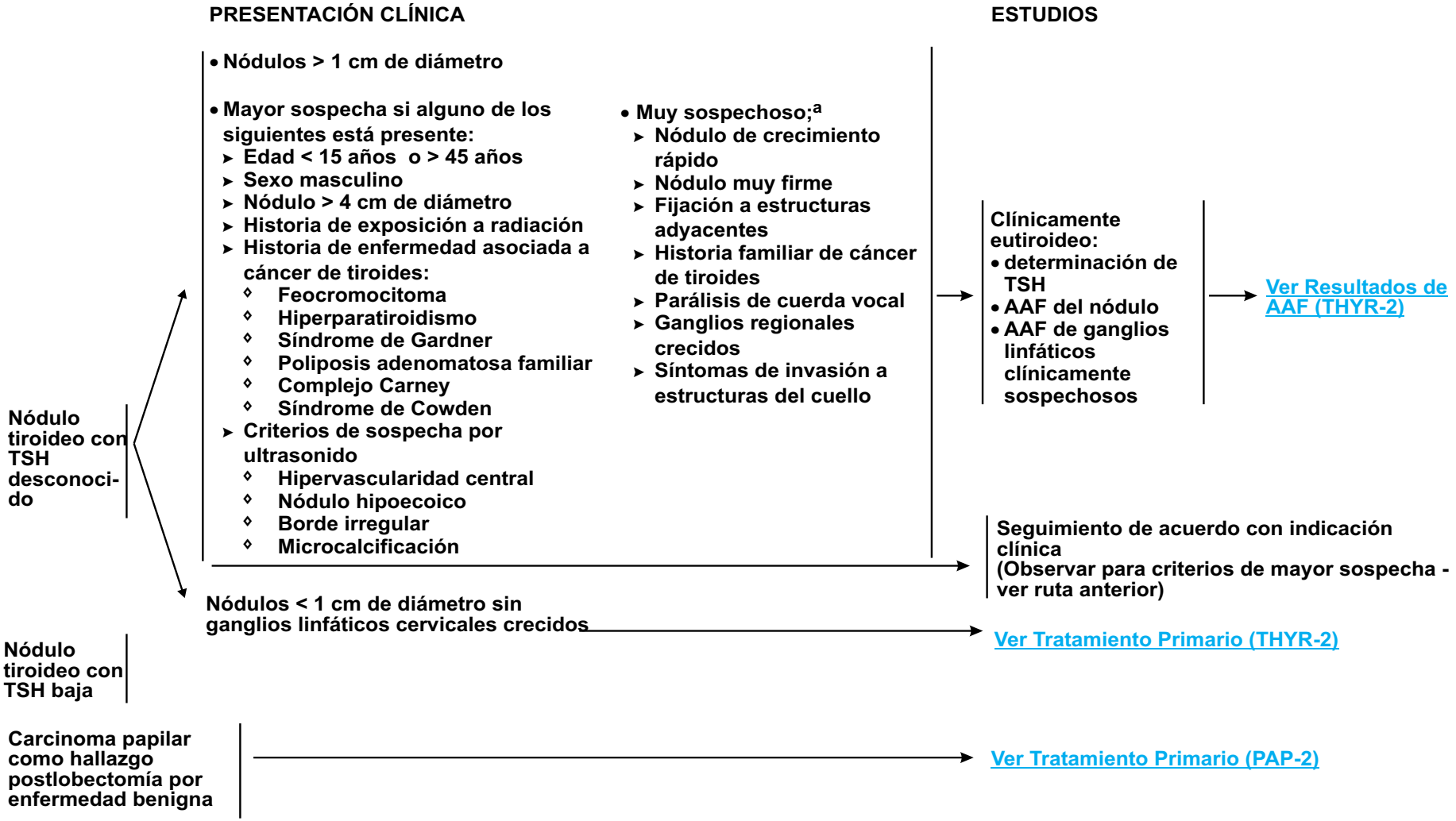
Categorías de Consenso del NCCN: Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

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, 01/31/05 © 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.**

Evaluación de Nódulos

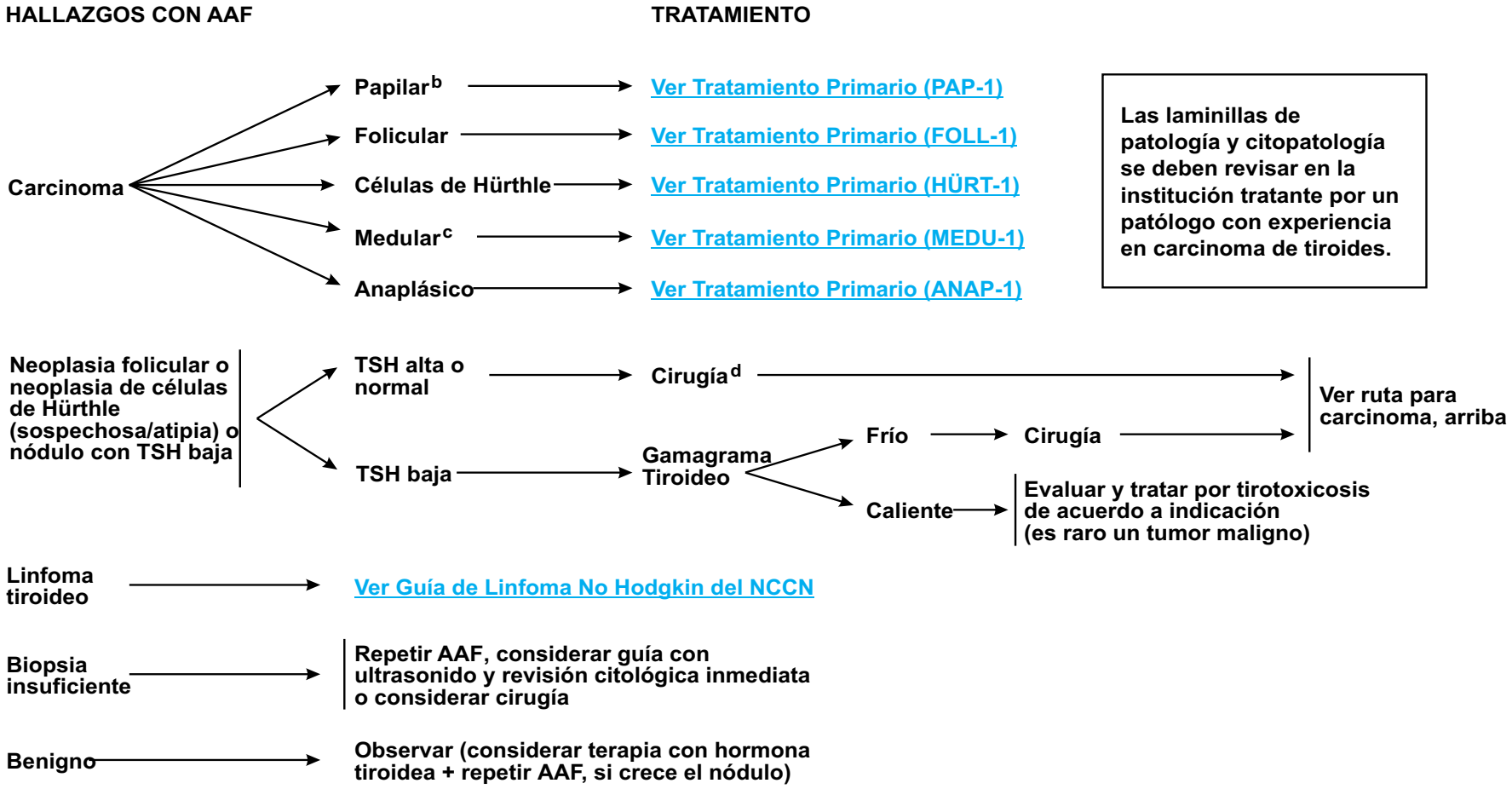


[a]Considerar cirugía después de AAF.

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, 01/31/05 © 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.**

Evaluación de Nódulos



[b]Esto incluye citología sospechosa de carcinoma papilar.
[c]Si resulta sospechoso, hacer calcitonina sérica y ACE.
[D]Considerar protocolo de terapia con tiroxina para neoplasias pequeñas, clínicamente no sospechosas, en mujeres jóvenes (categoría 3)

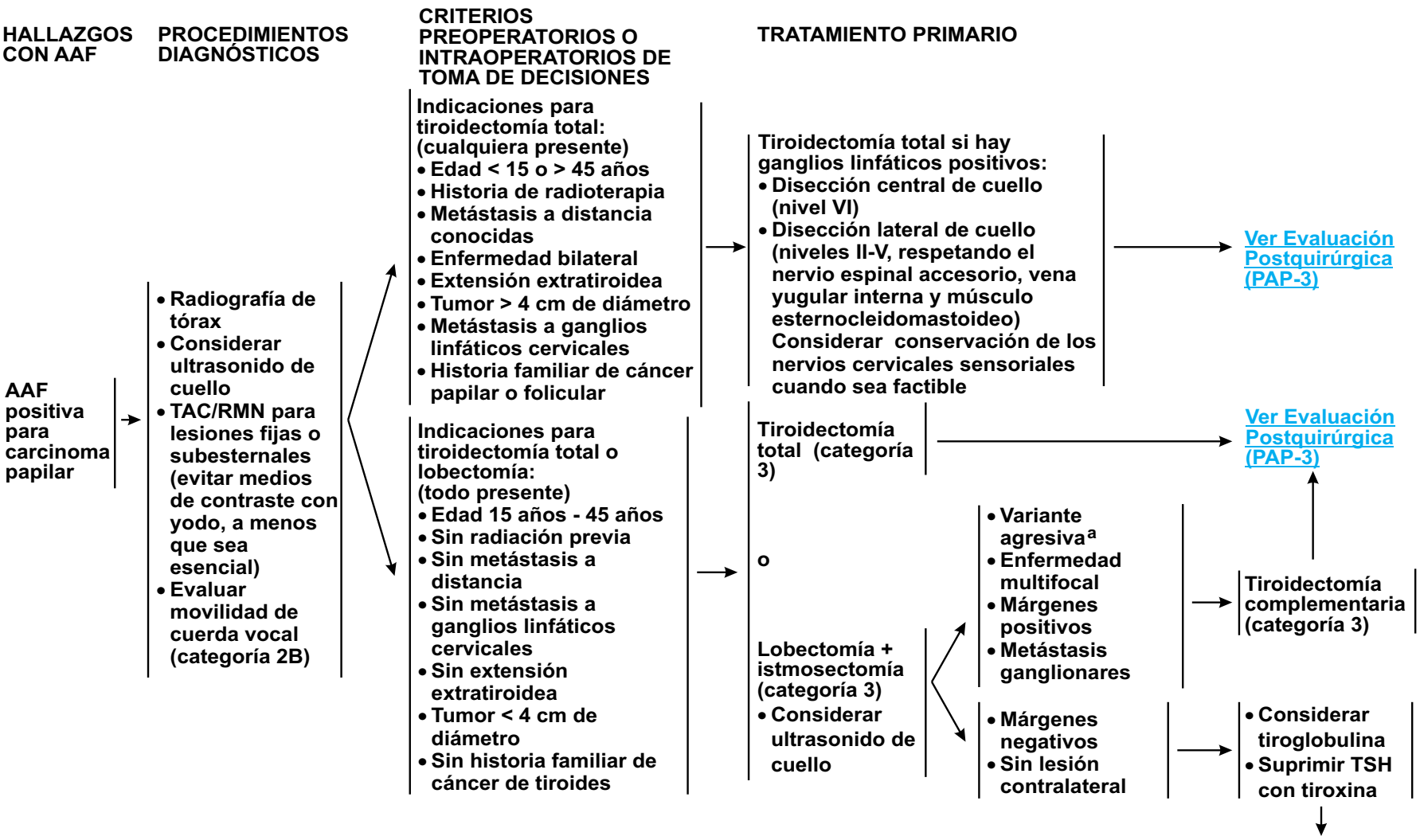
Regresar a Contenido Carcinoma de Tiroides

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, 01/31/05 © 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.**

Carcinoma Papilar

Índice de Guías
Contenido Tiroides
Estadificación, MS, Referencias



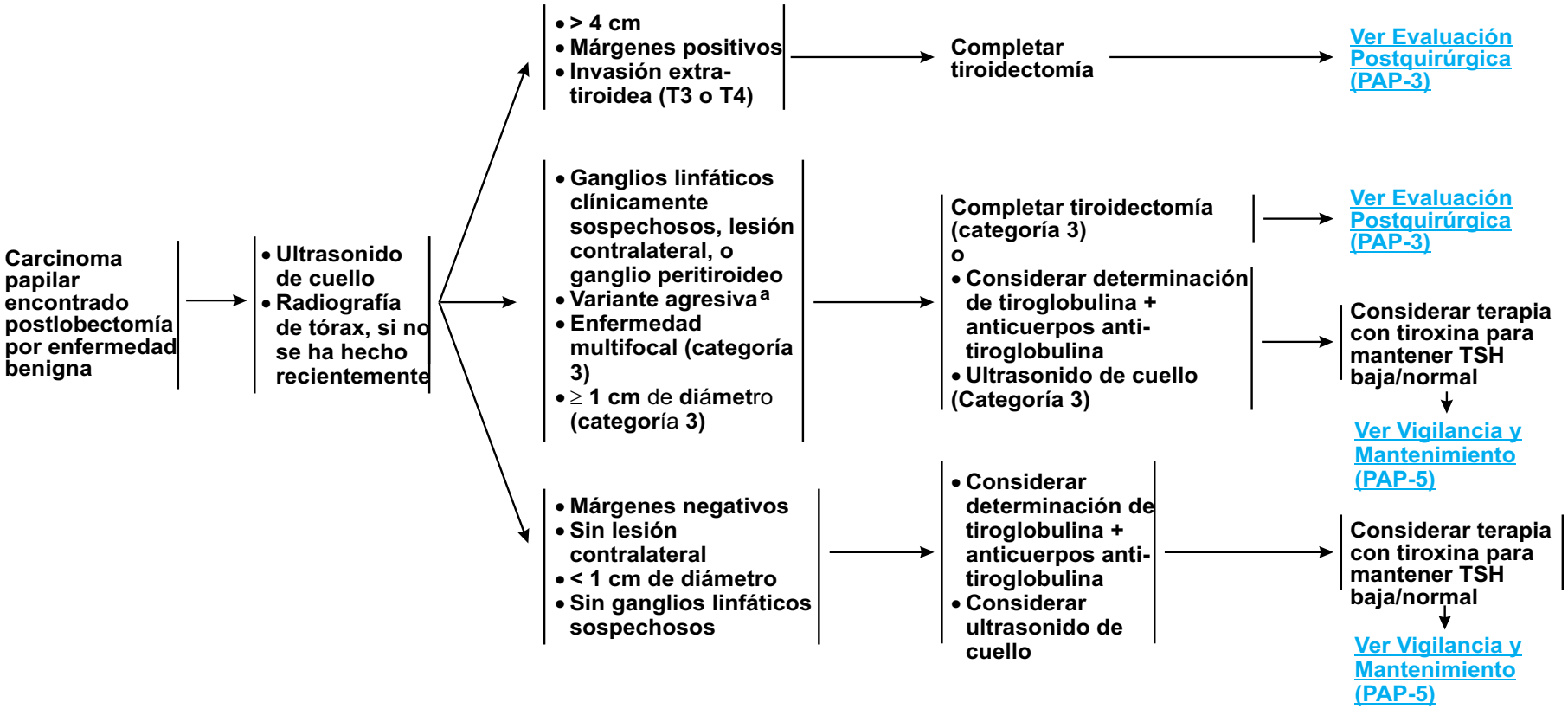
[a]Células altas, columnares, insulares, oxifílicas o características mal diferenciadas.

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, 01/31/05 © 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.**

PRESENTACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO PRIMARIO

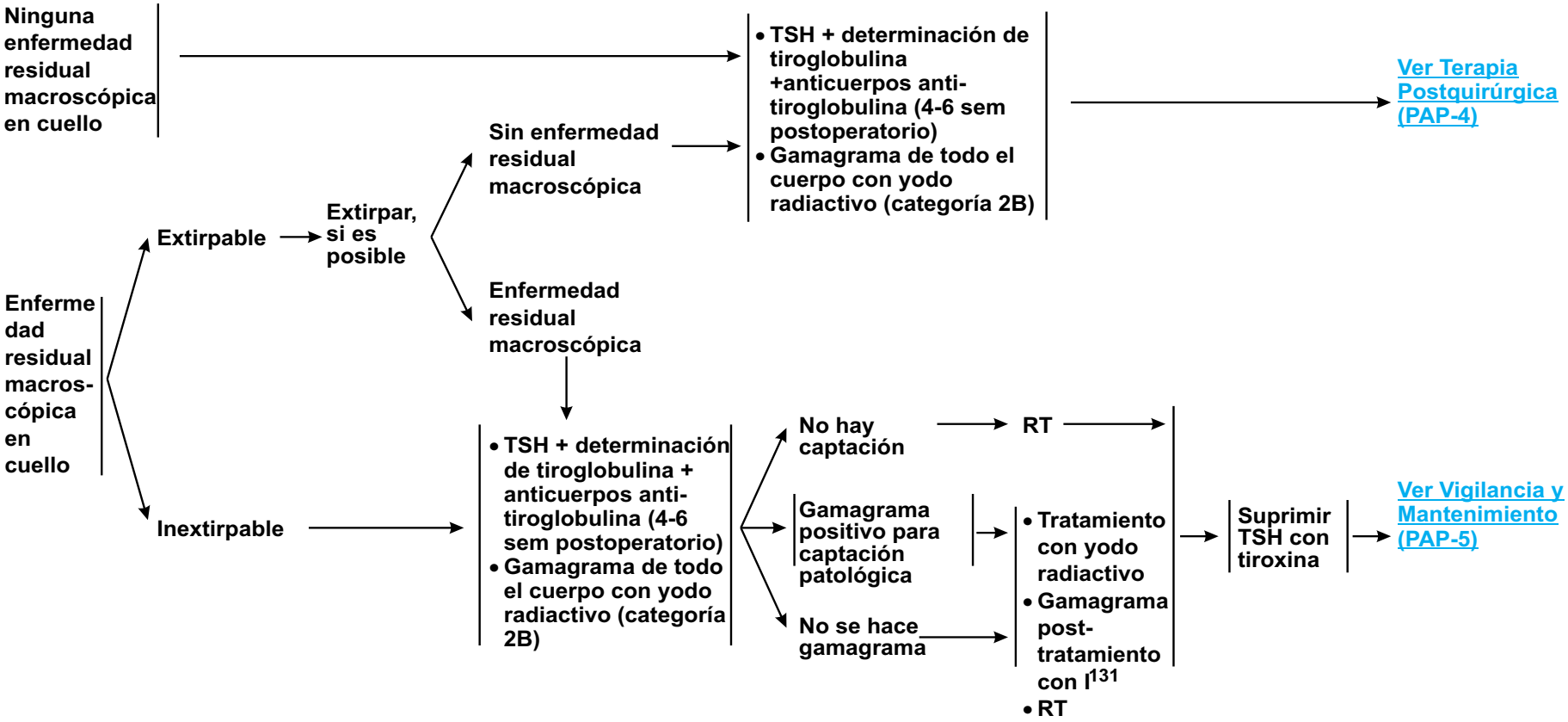


[a]Células altas, columnares, insulares, oxifílicas o características mal diferenciadas.

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, 01/31/05 © 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.**

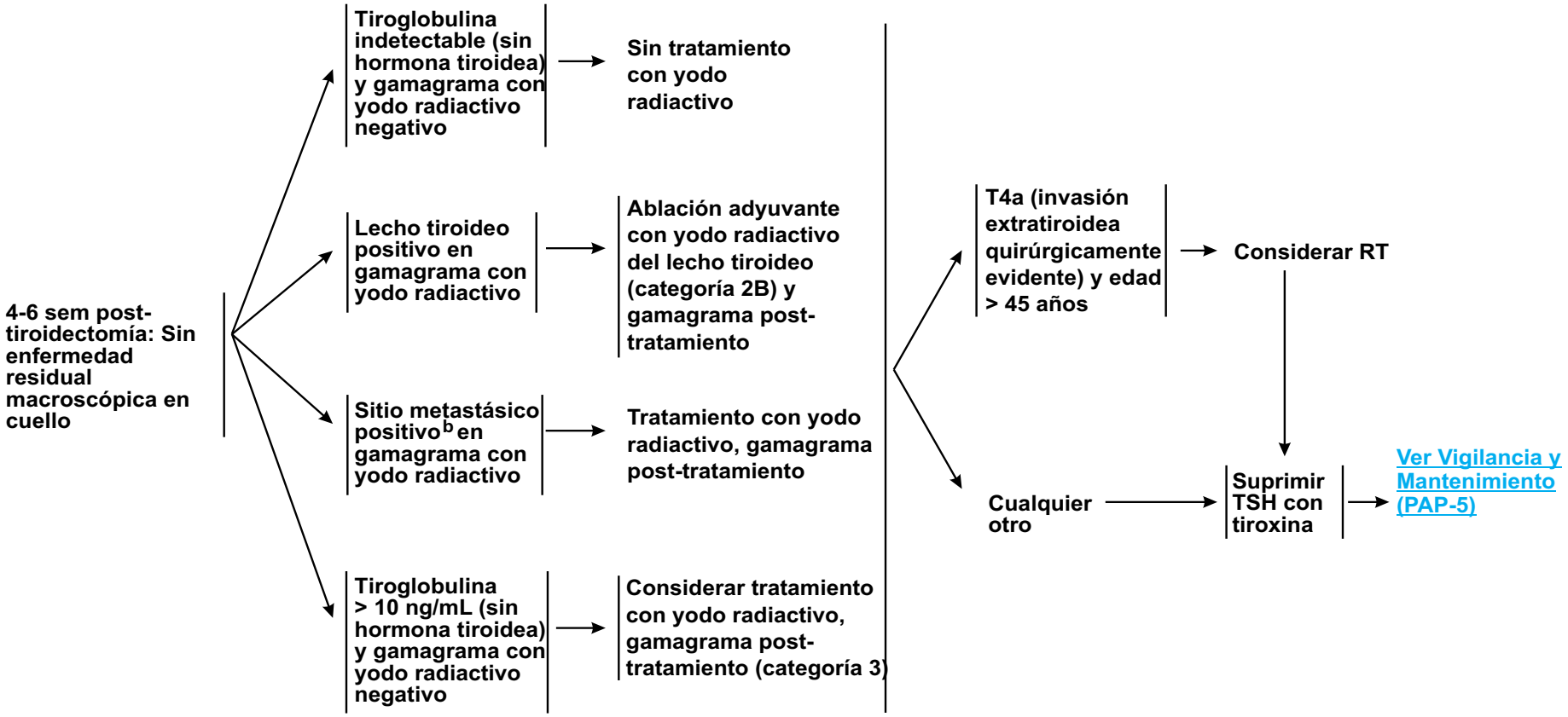
EVALUACIÓN POSTQUIRÚRGICA DESPUÉS DE TIROIDECTOMÍA



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, 01/31/05 © 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.**

TERAPIA POSTQUIRÚRGICA



[b] Todos los pacientes se deben examinar y el tumor palpable en cuello se debe extirpar quirúrgicamente antes de tratamiento con yodo radiactivo.

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.

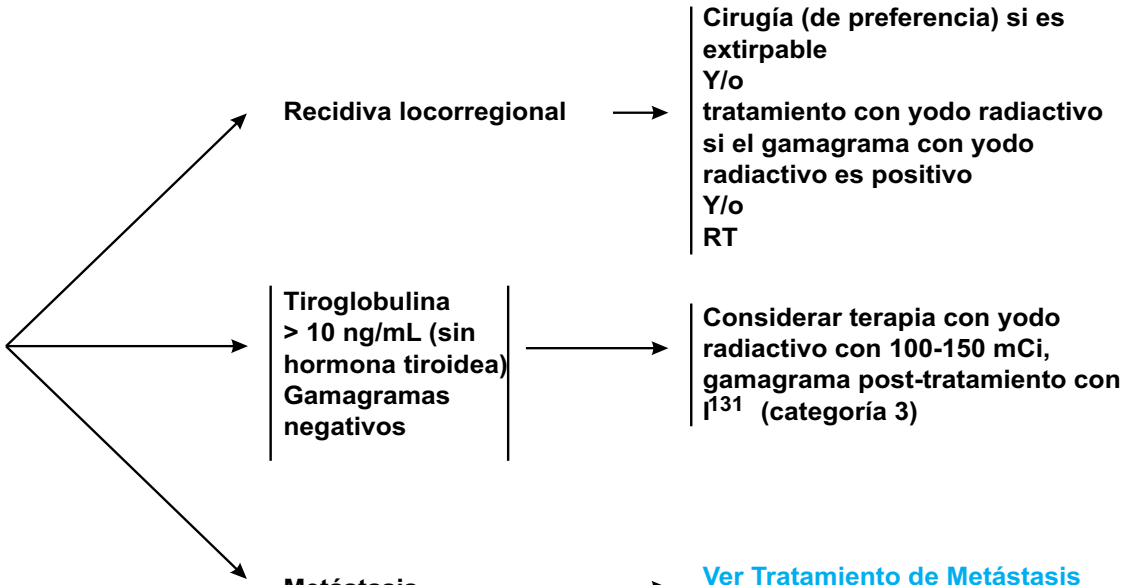
Versión 1.2005, 01/31/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Carcinoma Papilar

VIGILANCIA Y MANTENIMIENTO

- Exploración física cada 3-6 meses durante 2 años, después cada año si no hay actividad tumoral
- Determinación de TSH y tiroglobulina + anticuerpos anti-tiroglobulina a los 6 y 12 meses, después cada año si no hay actividad tumoral
- Gamagrama con yodo radiactivo cada 12 meses hasta 1 gamagrama negativo (o abstención de hormona tiroidea o rhTSH) si se hizo tiroidectomía total y ablación[c]
- Considerar ultrasonido periódico de cuello y radiografía de tórax
- Considerar imagenología adicional sin yodo radiactivo (por ejemplo, FDG PET ± TAC si Tg ≥ 10 ng/mL), si los gamagramas con I^{131} fueron negativos y Tg estimulada > 2-5 ng/mL
- Considerar tiroglobulina estimulada con rhTSH en pacientes de bajo riesgo con US de cuello negativo

ENFERMEDAD RECIDIVANTE



[c]Si hay alta probababilidad de tratamiento, se sugiere abstención de hormona tiroidea; si no, se sugiere usar rhTSH.

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.

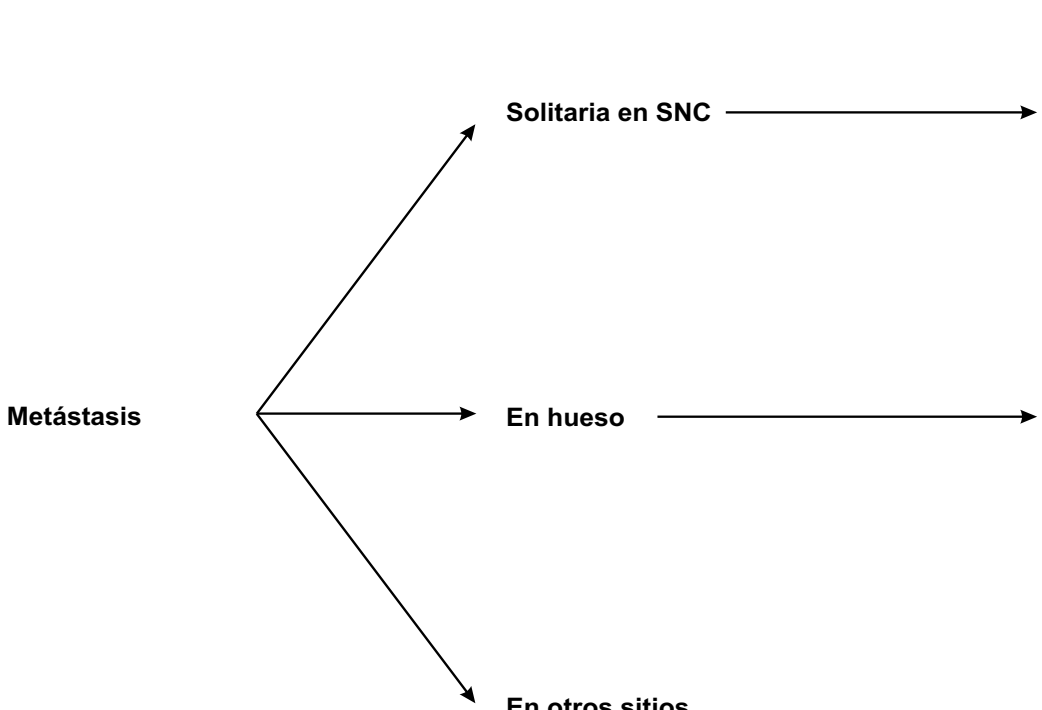
Regresar a Contenido Carcinoma de Tiroides

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

Carcinoma Papilar

Índice de Guías
Contenido Tiroides
Estadificación, MS, Referencias

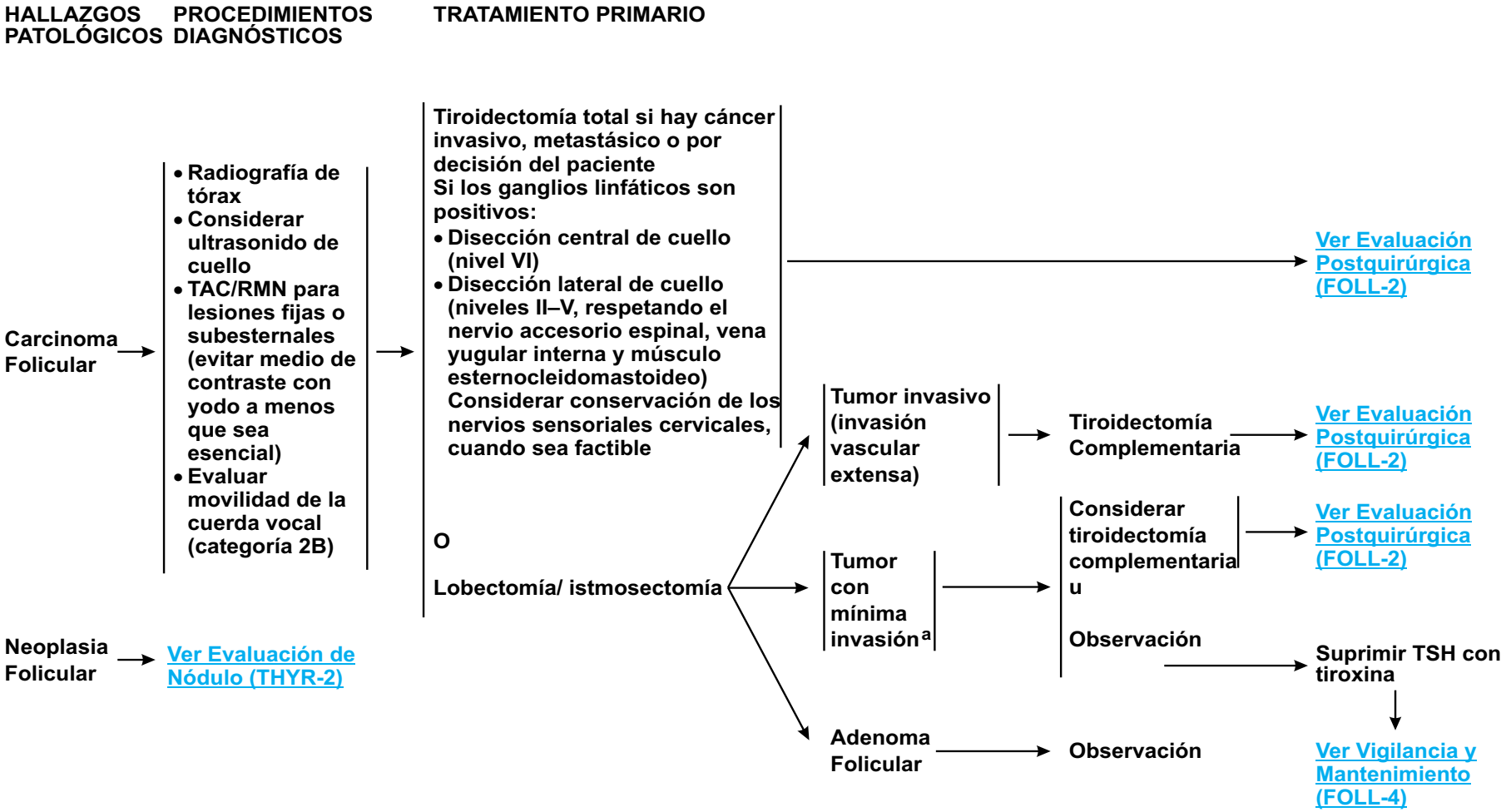
TRATAMIENTO DE METÁSTASIS



Regresar a Contenido Carcinoma de Tiroides

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, 01/31/05 © 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.**

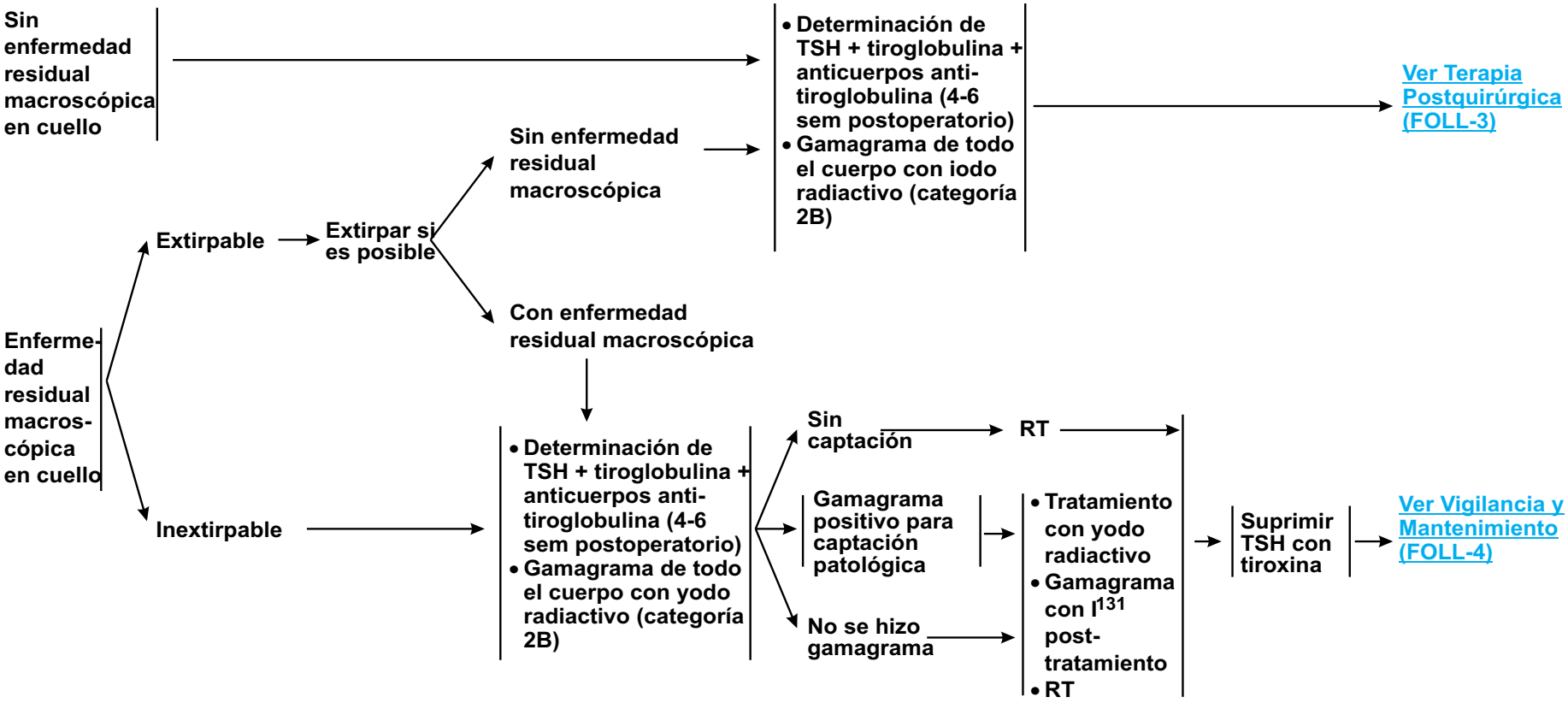


[a]El tumor con mínima invasión se caracteriza como un tumor bien definido con invasión microscópica capsular y/o unos cuantos focos de invasión vascular y con frecuencia requiere examinar al menos 10 cortes histológicos para evidenciarlo.

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, 01/31/05 © 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.**

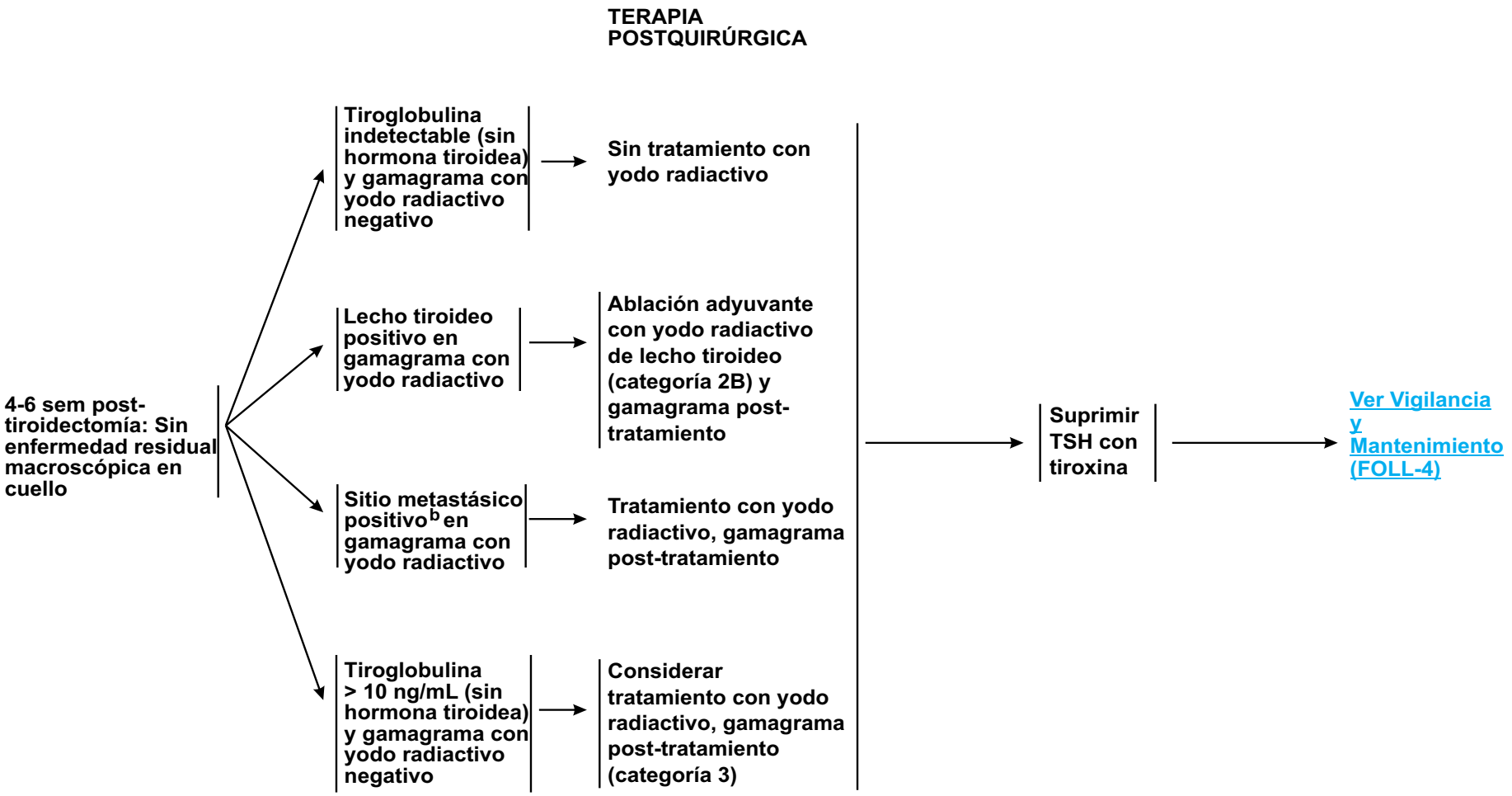
EVALUACIÓN POSTQUIRÚRGICA DESPUÉS DE TIROIDECTOMÍA



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, 01/31/05 © 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.**



[b]Todos los pacientes se deben examinar y si hay tumor palpable en cuello se debe extirpar quirúrgicamente antes de tratamiento con yodo radiactivo.

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.

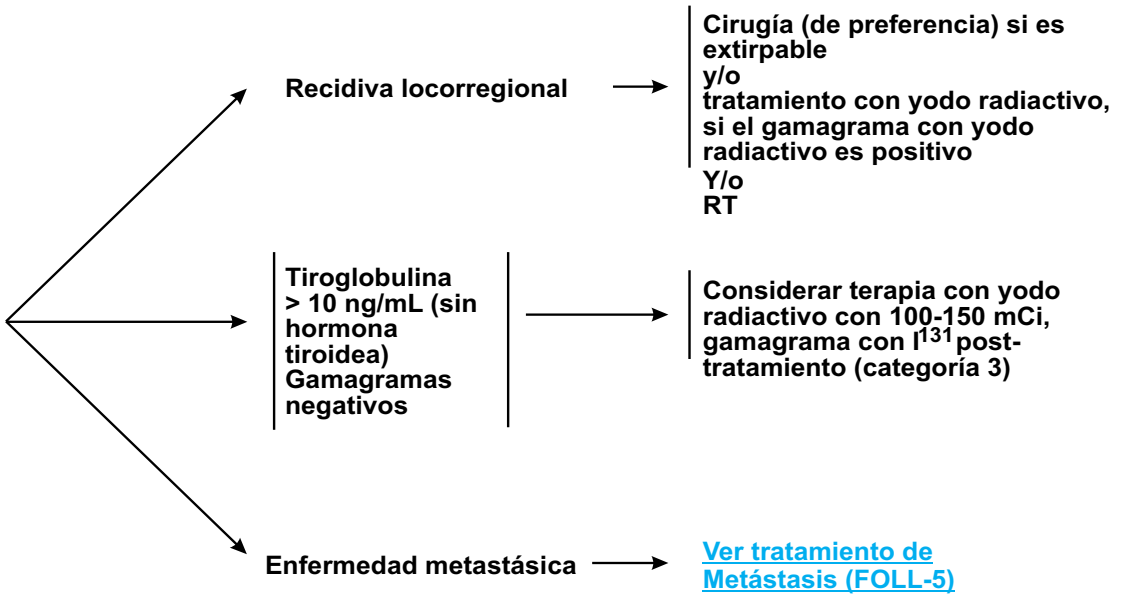
Versión 1.2005, 01/31/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Carcinoma Folicular

VIGILANCIA Y MANTENIMIENTO

- Exploración física cada 3-6 meses por 2 años, después cada año si no hay actividad tumoral
- Determinación de TSH y tiroglobulina + anticuerpos anti-tiroglobulina a los 6 y 12 meses, después cada año si no hay actividad tumoral
- Gamagrama con yodo radiactivo cada 12 meses hasta 1 gamagrama negativo (o abstención de hormona tiroidea o rhTSH) si se hace tiroidectomía total y ablación[c]
- Considerar ultrasonido de cuello periódico y radiografía de tórax
- Considerar imagenología sin yodo radiactivo adicional (por ejemplo, FDG PET ± TAC si Tg ≥ 10 ng/mL), si los gamagramas con I^{131} son negativos y Tg estimulada > 2-5 ng/mL
- Considerar tiroglobulina estimulada con rhTSH en pacientes de bajo riesgo con ultrasonido de cuello negativo

ENFERMEDAD RECIDIVANTE



[c]Si hay alta probababilidad de tratamiento, se sugiere abstención de hormona tiroidea; si no, se sugiere usar rhTSH.

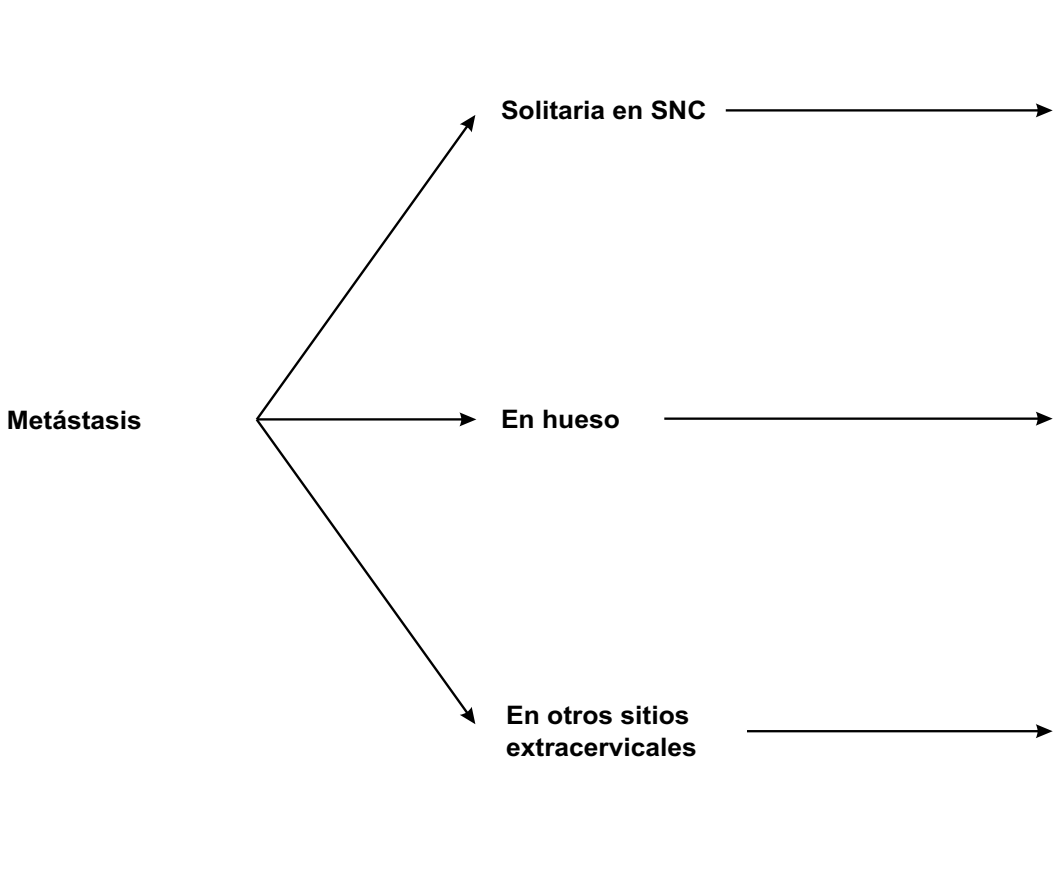
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Regresar a Contenido Carcinoma de Tiroides

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

Carcinoma Folicular

TRATAMIENTO DE METÁSTASIS

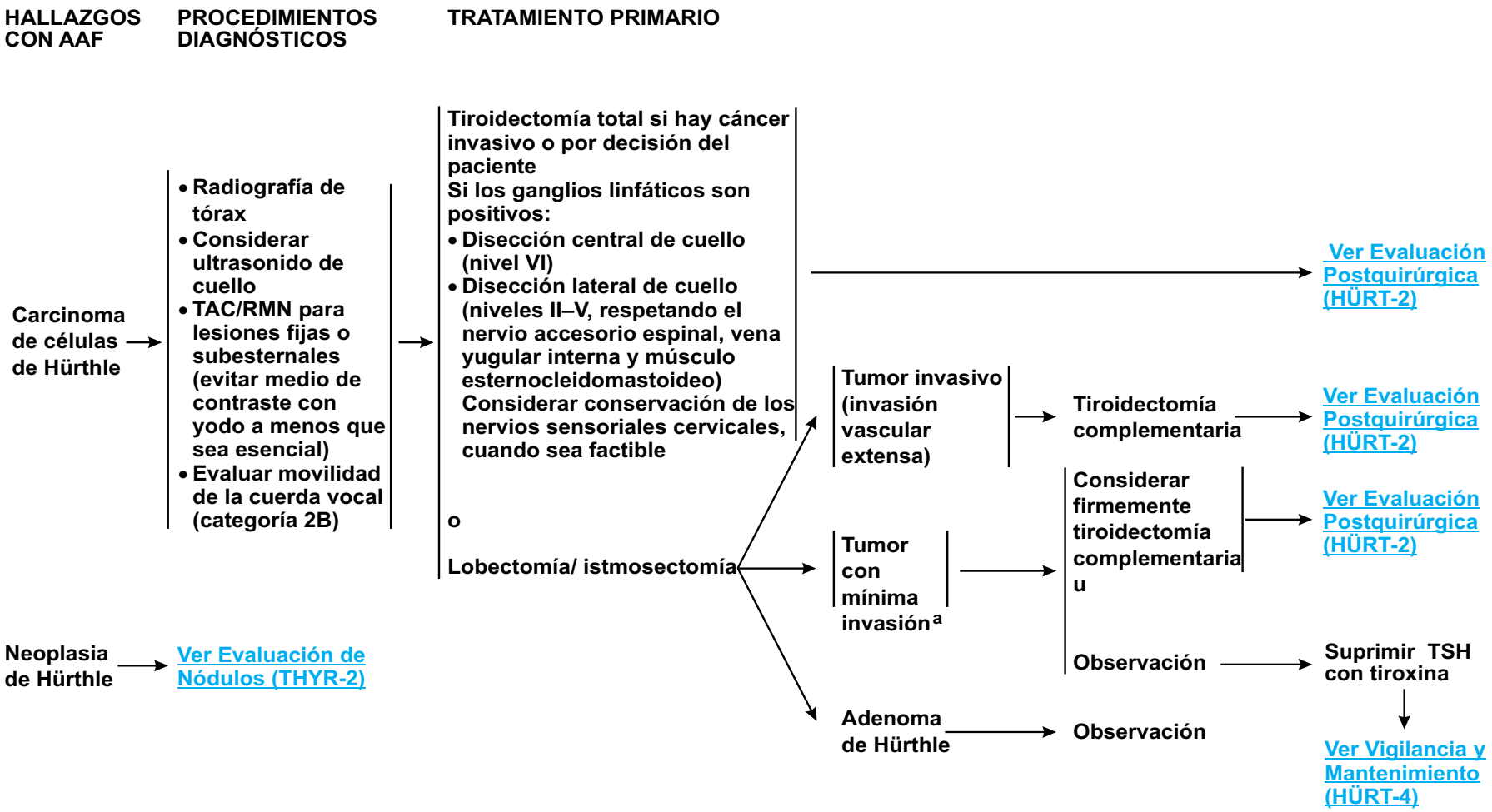


Regresar a Contenido Carcinoma de Tiroides

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, 01/31/05 © 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.**

Carcinoma de Células de Hürthle

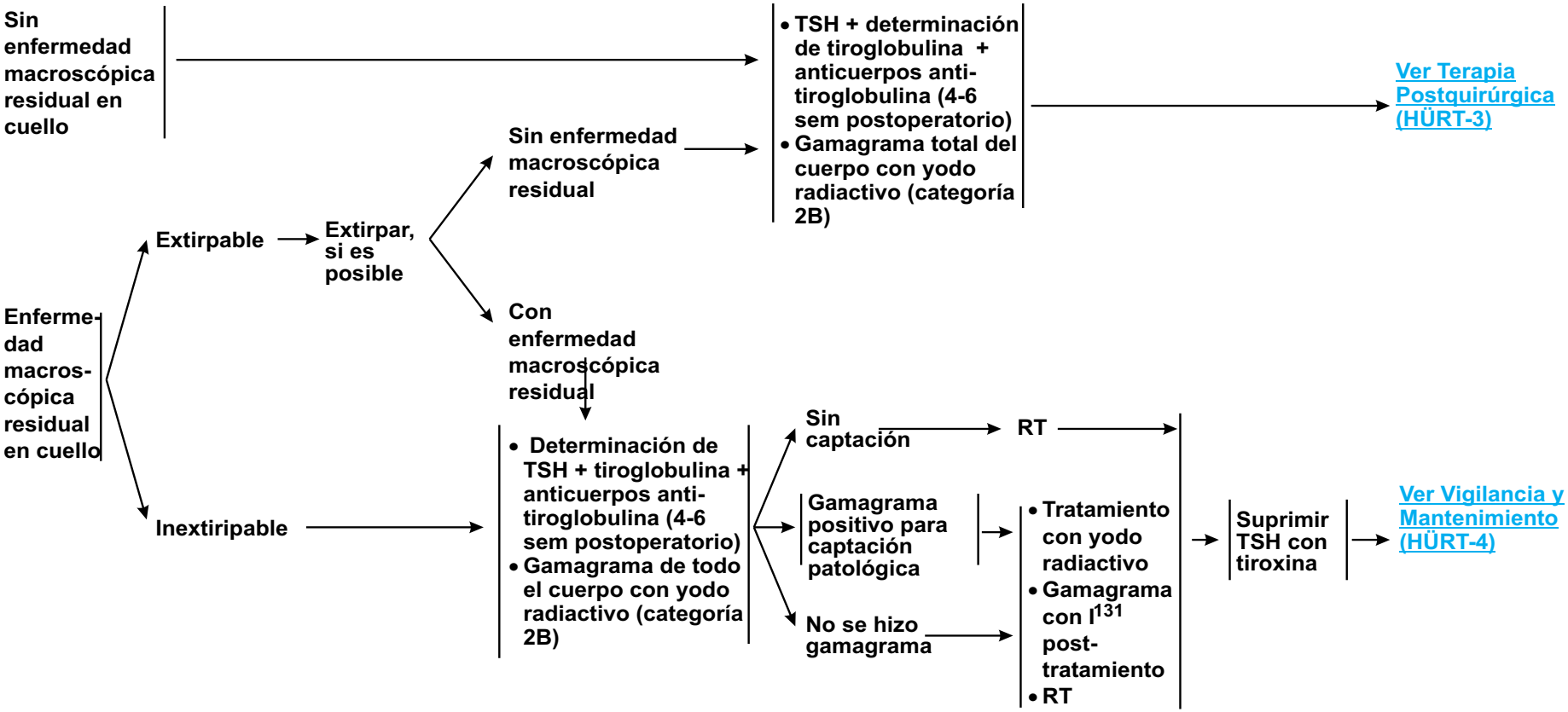


[a]El tumor con mínima invasión se caracteriza como un tumor bien definido con invasión microscópica capsular y/o unos cuantos focos de invasión vascular y con frecuencia requiere examinar al menos 10 cortes histológicos para evidenciarlo.

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.

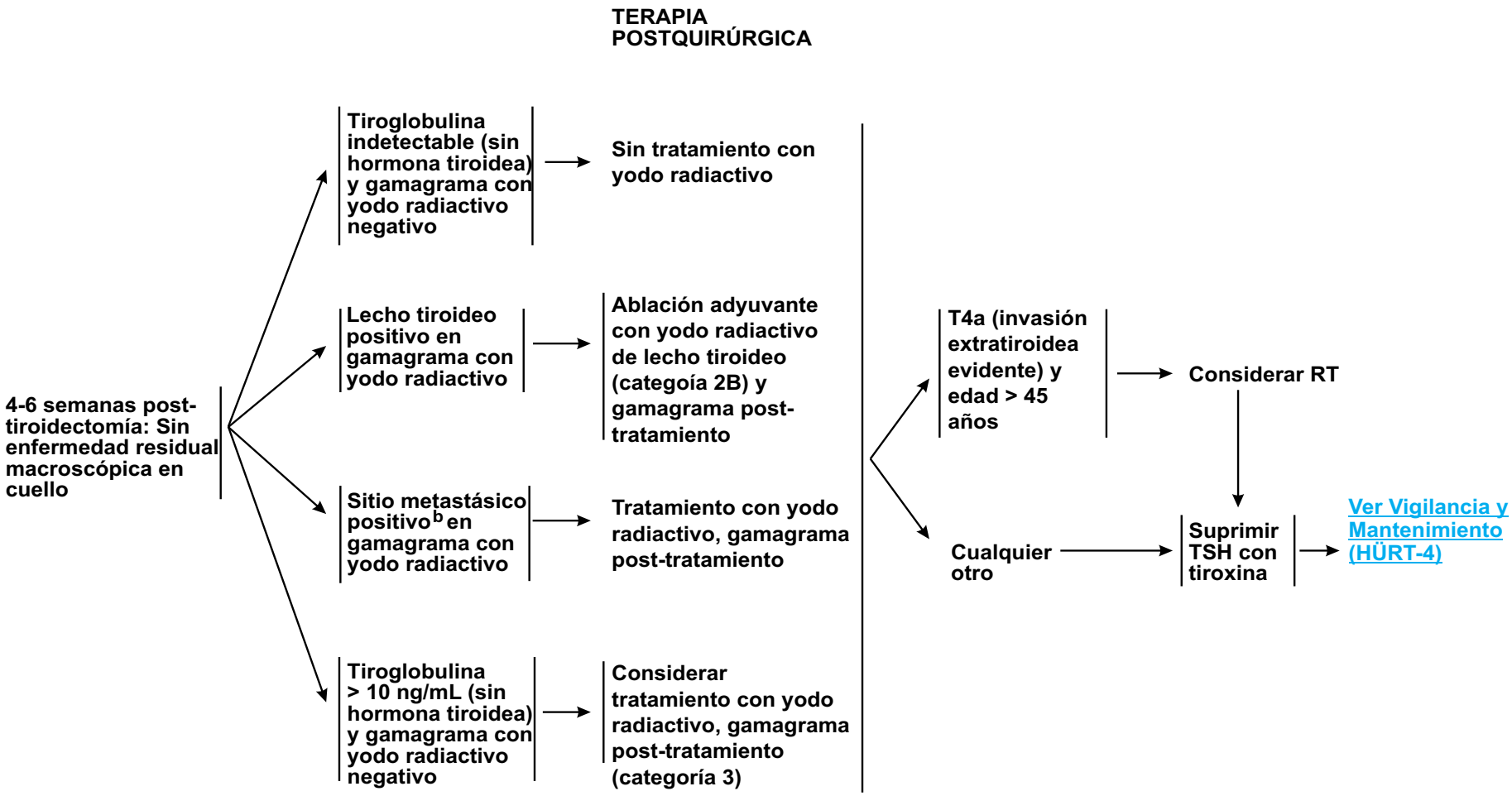
Versión 1.2005, 01/31/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

EVALUACIÓN POSTQUIRÚRGICA DESPUÉS DE TIROIDECTOMÍA



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, 01/31/05 © 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.**



[b]Todos los pacientes se deben examinar y el tumor palpable en cuello se debe extirpar quirúrgicamente antes de tratamiento con yodo radiactivo.

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, 01/31/05 © 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.**

Carcinoma de Células de Hürthle

VIGILANCIA Y MANTENIMIENTO

- Exploración física cada 3-6 meses durante 2 años, después cada año si no hay actividad tumoral
- Determinación de TSH y tiroglobulina + anticuerpos anti-tiroglobulina a los 6 y 12 meses, después cada año si no hay actividad tumoral
- Gamagrama con yodo radiactivo cada 12 meses hasta 1 gamagrama negativo (con abstención de hormona tiroidea o rhTSH) si se hace tiroidectomía y ablación[c]
- Considerar ultrasonido de cuello periódico y radiografía de tórax
- Considerar imagenología sin yodo radiactivo adicional (por ejemplo, FDG PET ± TAC si Tg ≥ 10 ng/mL), si los gamagramas de I^{131} son negativos y Tg estimulado > 2-5 ng/mL
- Considerar tiroglubulina estimulada con rhTSH en pacientes de bajo riesgo con ultrasonido de cuello negativo

ENFERMEDAD RECIDIVANTE

- **Recidiva locorregional** → Cirugía (de preferencia) si es extirpable y/o tratamiento con yodo radiactivo, si el gamagrama con yodo radiactivo es positivo Y/o RT si el gamagrama con yodo radiactivo es negativo
- **Tiroglobulina > 10 ng/mL (sin hormona tiroidea) Gamagramas negativos** → Considerar terapia con yodo radiactivo con 100-150 mCi, gamagrama con I^{131} post-tratamiento (categoría 2B)
- **Enfermedad Metástasica** → Ver tratamiento de Metástasis (HÜRT-5)

Regresar a Contenido Carcinoma de Tiroides

[c]Si hay alta probababilidad de tratamiento, se sugiere abstención de hormona tiroidea; si no, se sugiere usar rhTSH.

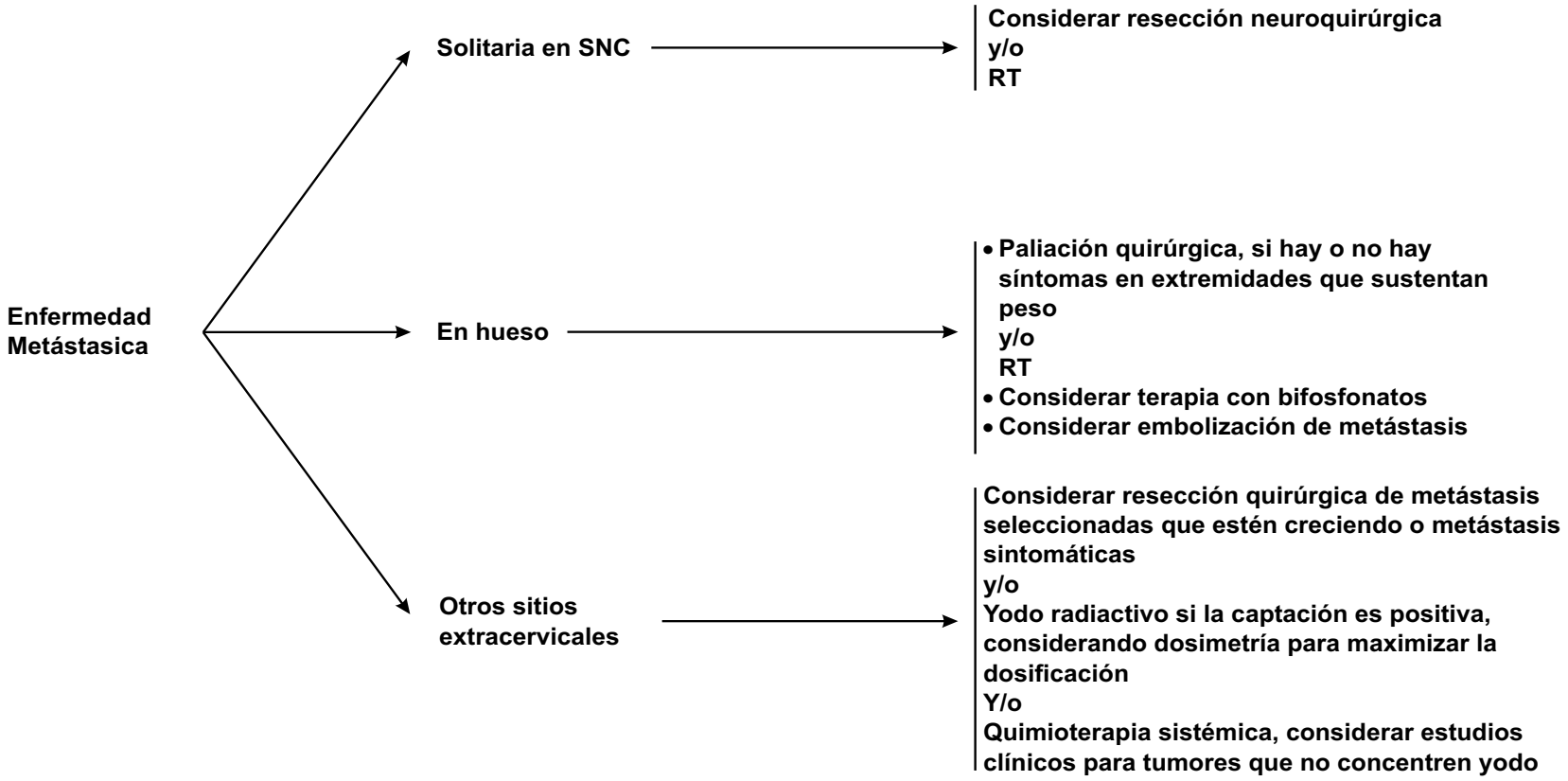
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

Carcinoma de Células de Hürthle

Índice de Guías
Contenido Tiroides
Estadificación, MS, Referencias

TRATAMIENTO DE METÁSTASIS

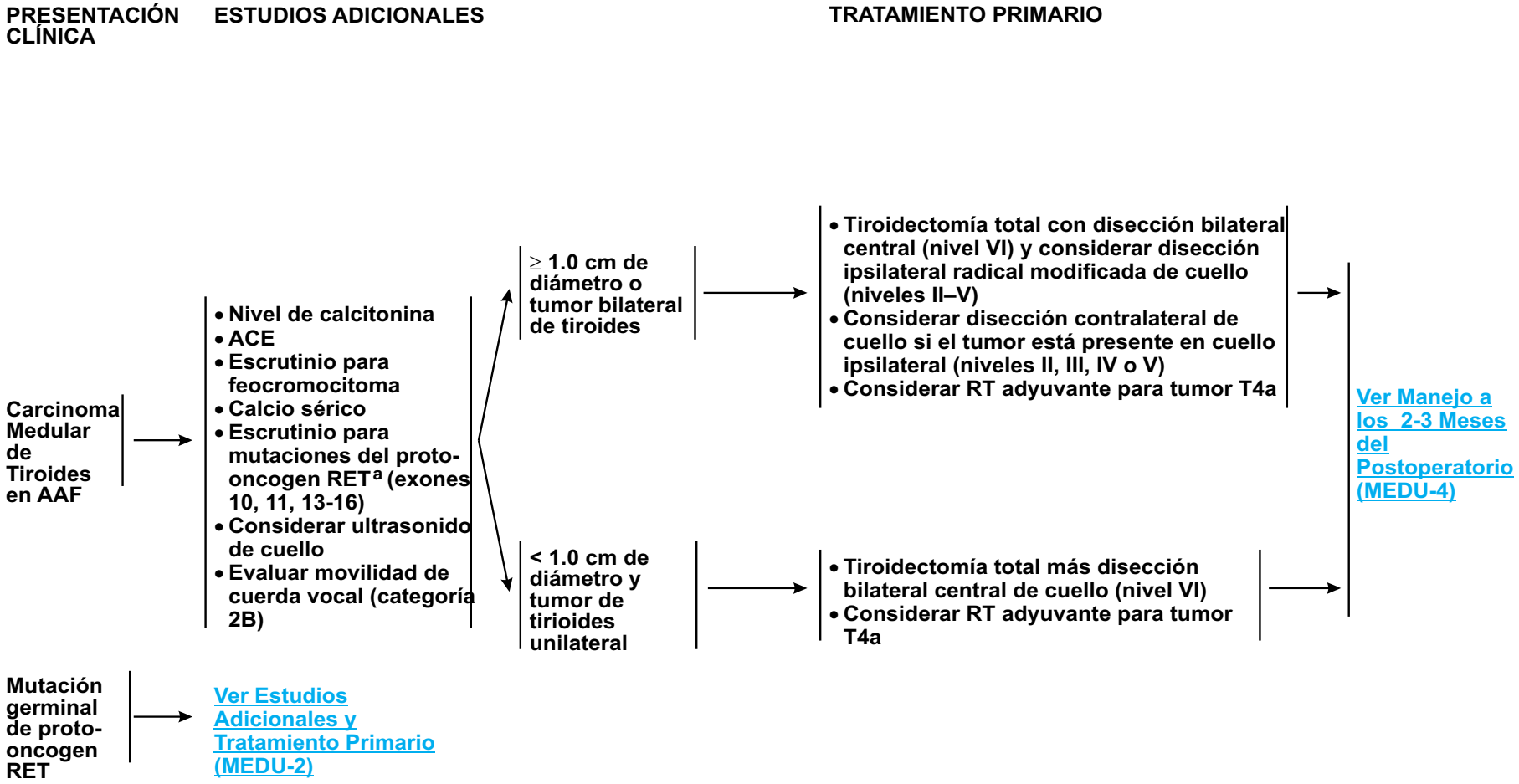


Regresar a Contenido Carcinoma de Tiroides

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, 01/31/05 © 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.**

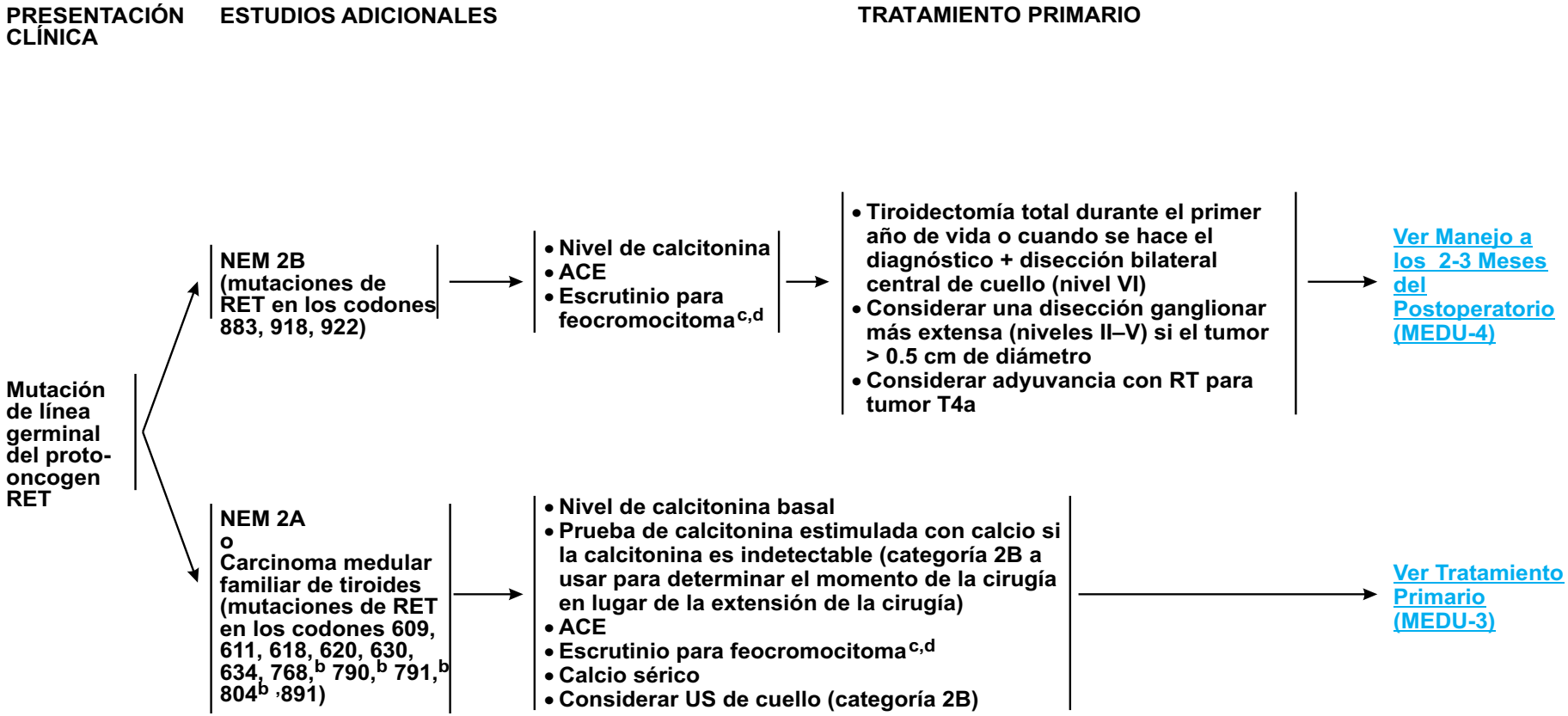
Carcinoma Medular



[a]La mutación de línea germinal requiere pruebas familiares en parientes de primer grado y asesoría.

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, 01/31/05 © 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.**



[b]La mortalidad del carcinoma medular de tiroides asociada con mutaciones de RET en los codones 768, 790, 791 y 804 puede ser menor que con otras mutaciones. En pacientes con estas mutaciones de RET, las pruebas anuales de provocación de calcitonina se pueden continuar (con calcio), con tiroidectomía total y diferir la disección ganglionar central hasta que las pruebas se vuelvan anormales después de la edad de 5 años. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Consenso: Lineamientos para diagnóstico y tratamiento de NEM tipo 1 y tipo 2. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(6)5658-71.

[c]La evidencia de feocromocitoma se debe evaluar y tratar apropiadamente antes de proceder al siguiente paso en la ruta.

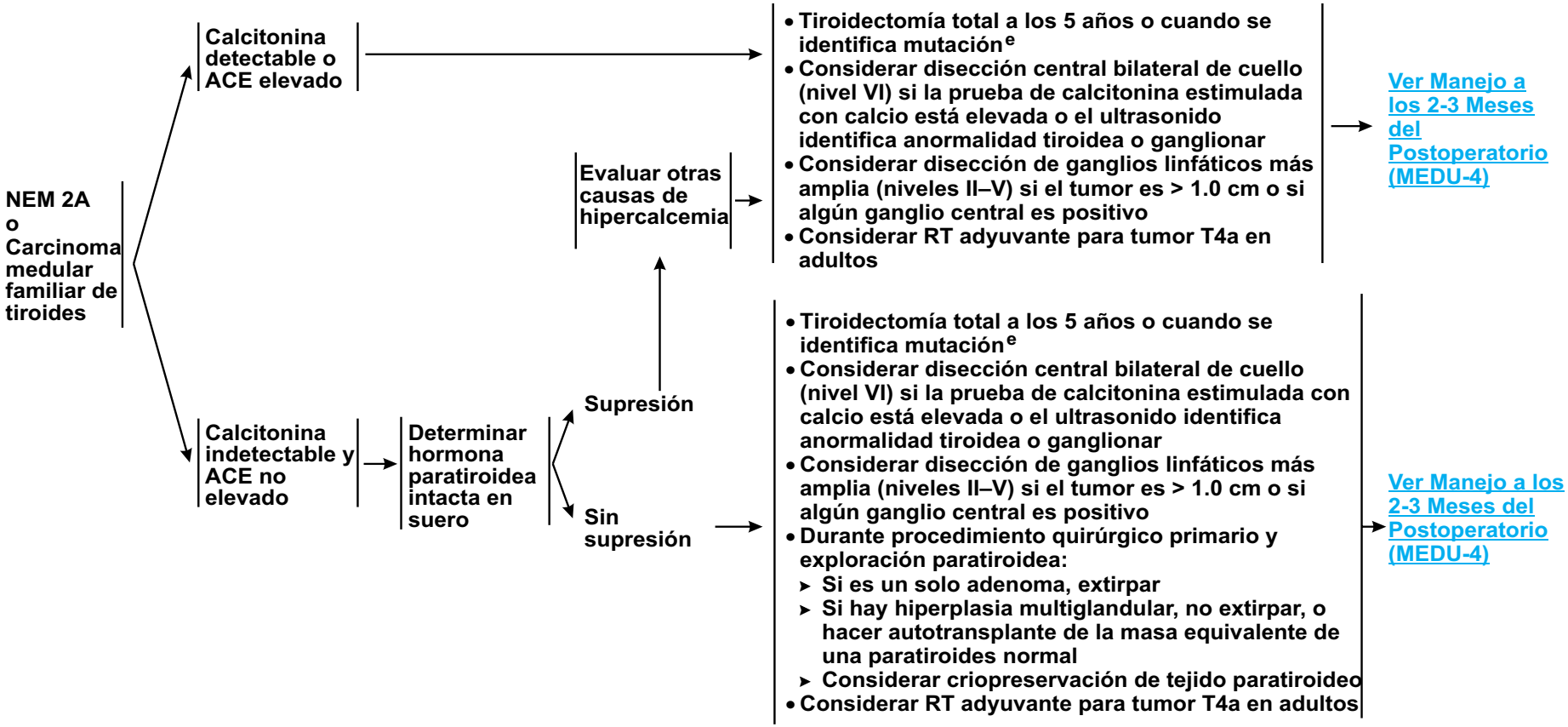
[d]El escrutinio para feocromocitoma (NEM 2A y 2B) e hiperparatiroidismo (NEM 2A) se deberá hacer anual. En algunas mutaciones de RET (codones 768, 790, V804M, u 891) puede ser apropiado el escrutinio menos frecuente.

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, 01/31/05 © 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.**

PRESENTACIÓN CLÍNICA

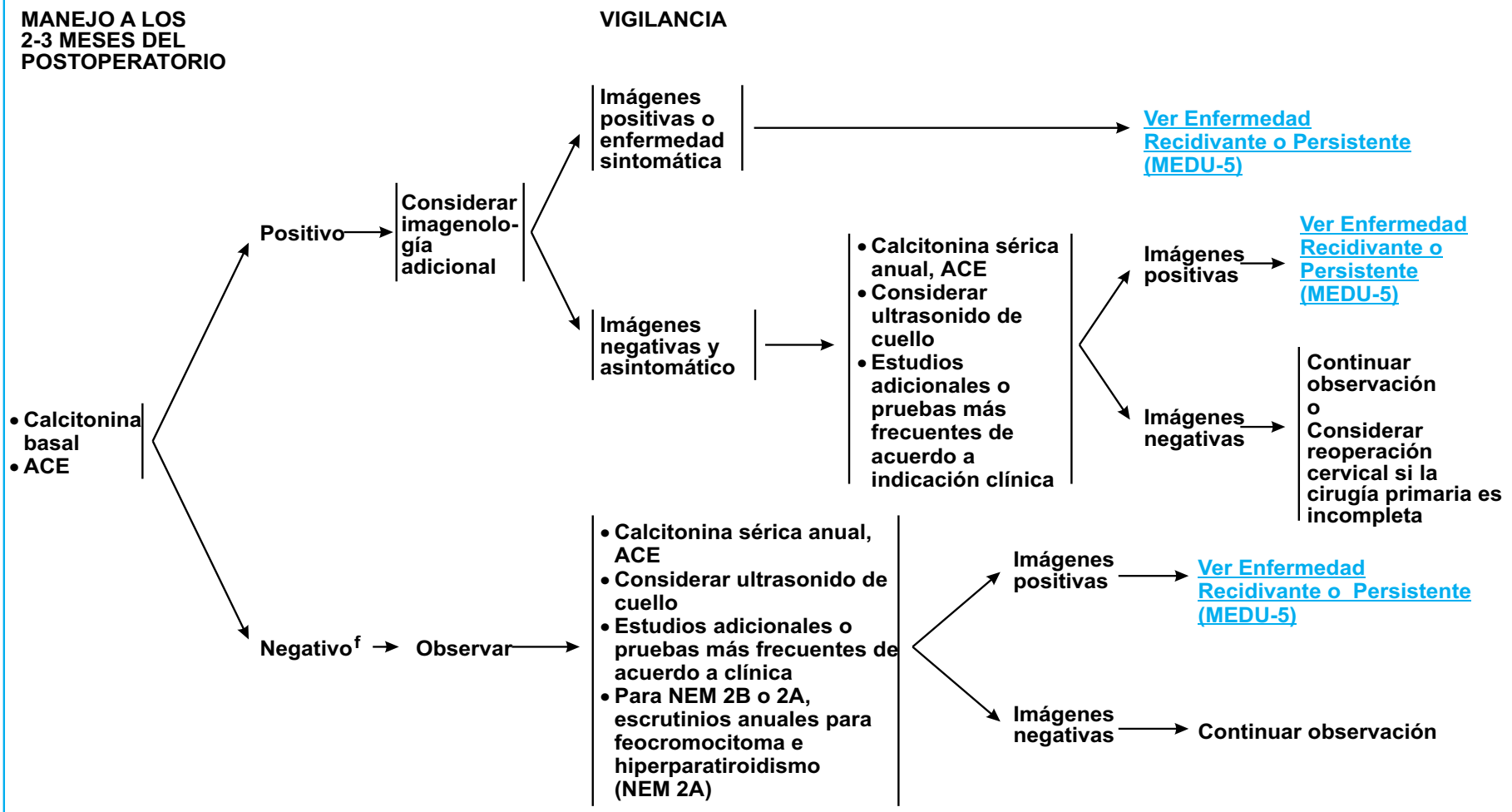
TRATAMIENTO PRIMARIO



[e]La mortalidad del carcinoma medular de tiroides asociada con mutación de los codones 768, 790, 791 y 804 de RET puede ser menor que con otras. En pacientes con estas mutaciones de RET, las pruebas anuales de provocación de calcitonina se pueden continuar (con calcio), con tiroidectomía total y disección ganglionar central diferidas hasta que las pruebas se vuelvan anormales después de la edad de 5 años. Puede ser adecuado retrasar la tiroidectomía hasta los 10 años en niños con mutaciones del codón 768, 790 y 791 por la presentación tardía del desarrollo de carcinoma medular de tiroides.

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, 01/31/05 © 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.**



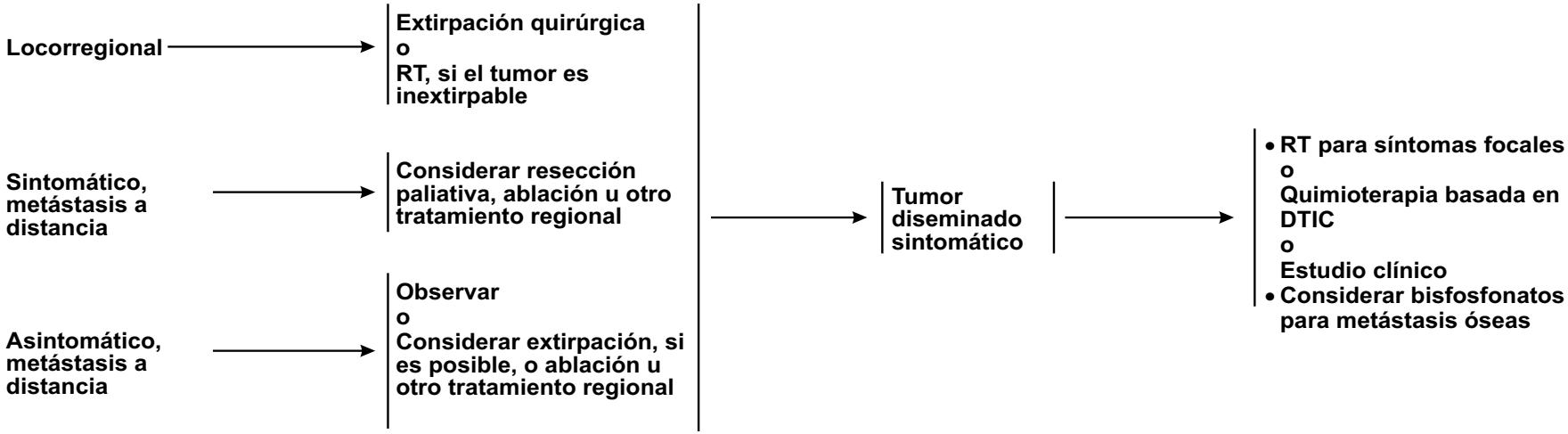
[f]La probabilidad de enfermedad residual significativa con calcitonina basal negativa es muy baja.

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 en Carcinoma de Tiroides

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

ENFERMEDAD RECIDIVANTE O PERSISTENTE



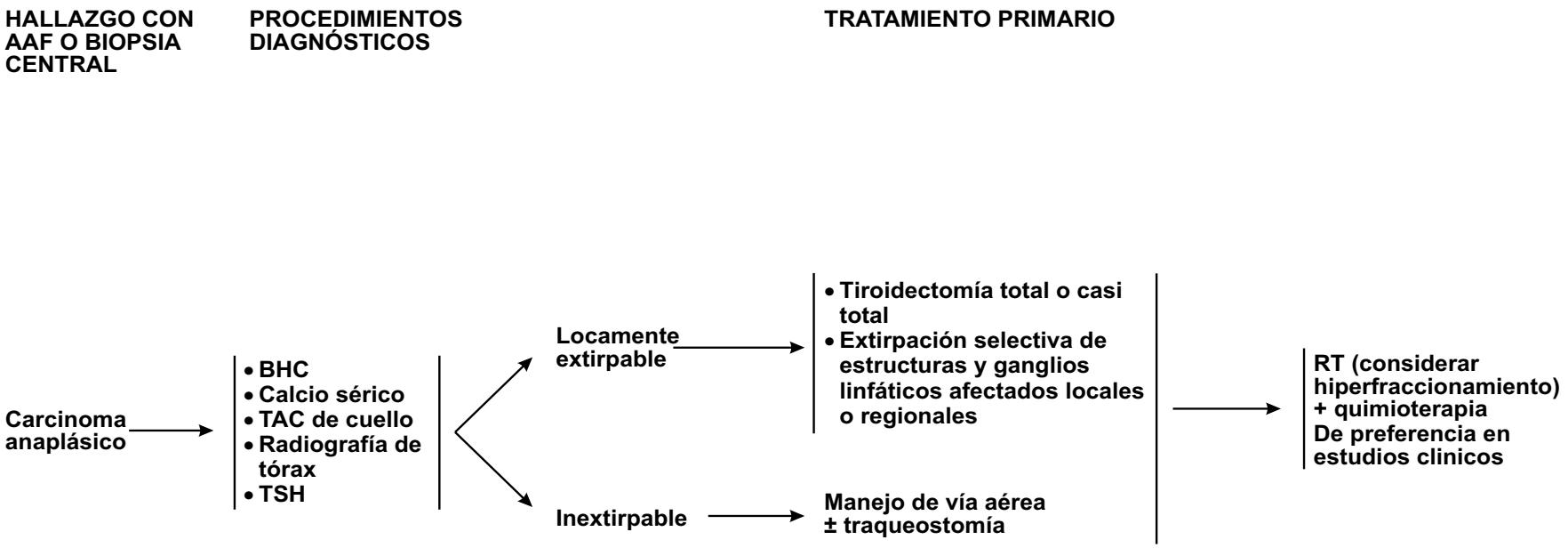
Regresar a Contenido en Carcinoma de Tirioides

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, 01/31/05 © 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.**

Carcinoma Anaplásico

Índice de Guías
Contenido Tiroides
Estadificación, MS, Referencias



Regresar a Contenido en Carcinoma de Tiroides

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, 01/31/05 © 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.**

Estadificación (2002 AJCC 6ª Edición)

Tabla 1

Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC)
Estadificación TNM para Cáncer de Tiroides

Tumor Primario (T)

Nota: Todas las categorías se pueden subdividir: (A) tumor solitario, (b) tumor multifocal (el de mayor tamaño determina la clasificación).

TX No se puede evaluar el tumor primario
T0 No hay evidencia de tumor primario
T1 Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor limitado a la tiroides
T2 Tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides
T3 Tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (por ejemplo, extensión al músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos)
T4a Tumor de cualquier tamaño que se extienda fuera del límite de la cápsula tiroidea para invadir los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente laríngeo
T4b El tumor invade la fascia prevertebral o encajona la arteria carótida o vasos del mediastino

Todos los carcinomas anasplásicos se consideran tumores T4.

T4a Carcinoma anaplásico intratiroideo –extirpable quirúrgicamente
T4b Carcinoma anaplásico extratiroideo – inextirpable quirúrgicamente

Ganglios Linfátidos Regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios linfáticos del compartimiento central, lateral cervical y del mediastino superior.

NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0 Sin metástasis de ganglios linfáticos regionales
N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1a Metástasis a Nivel VI (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeas/ganglios linfáticos Delfianos)
N1b Metástasis a ganglios linfáticos unilaterales, bilaterales o contralaterales cervicales o del mediastino superior

Metástasis a Distancia (M)

MX No se pueden evaluar metástasis a distancia
M0 Sin metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia

Grupos de Etapas:

Se recomiendan grupos de etapa por separado de carcinoma papilar o folicular, medular y anaplásico (indiferenciado).

Papilar o Folicular
Menos de 45 Años

Etapa I	Clq.T	Clq. N	M0
Etapa II	Clq.T	Clq. N	M1

Papilar o Folicular
45 Años o Más

Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Etapa IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Etapa IVB	T4b	Clq. N	M0
Etapa IVC	Clq. T	Clq. N	M1

Carcinoma Medular

Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Etapa IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Etapa IVB	T4b	Clq. N	M0
Etapa IVC	Clq. T	Clq. N	M1

Carcinoma anaplásico

Todos los carcinomas anaplásicos se consideran Etapa IV

Etapa IVA	T4a	Clq. N	M0
Etapa IVB	T4b	Clq. N	M0
Etapa IVC	Clq.T	Clq. N	M1

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.

Tipo Histopatológico

Existen cuatro tipos histopatológicos principales:

- Carcinoma Papilar (incluyendo la variante folicular del carcinoma papilar)
- Carcinoma Folicular (incluyendo carcinoma de células de Hurthle)
- Carcinoma Medular
- Carcinoma Indiferenciado (anaplásico)

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

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.

Panomara General

Epidemiología

Los nódulos tiroideos son aproximadamente cuatro veces más comunes en mujeres que en hombres. Estos nódulos aumentan en frecuencia a lo largo de la vida, llegando a una prevalencia de alrededor de 5% entre la población de Estados Unidos de 50 años y mayores de esa edad.[1] Los nódulos son aún más prevalentes cuando la glándula tiroides se examina en autopsia o cirugía, o cuando se usa ultrasonido; 50% de las tiroides estudiadas de esa manera tienen nódulos, que casi siempre son benignos.[1,2] Nuevos nódulos se desarrollan a una tasa de 1% al año empezando a edades tempranas, pero se desarrollan a una tasa mucho mayor (aproximadamente 2% al año) después de exposición a radiación en cabeza y cuello.[3,4]

En cambio, el carcinoma de tiroides es raro. Entre la población de Estados Unidos, el riesgo de por vida de tener un diagnóstico de carcinoma de tiroides es de aproximadamente 1% (0.84% en mujeres y 0.30% en hombres).[5] Aproximadamente 25,690 nuevos casos de carcinoma de tiroides se van a diagnosticar en Estados Unidos en el año 2005 y la prevalencia estimada es de alrededor de 292,555.[6,7] Igual que los nódulos tiroideos, este cáncer se presenta dos o tres veces más en mujeres que en hombres. Con una incidencia que aumenta 4% al año, el cáncer de tiroides es actualmente el octavo tumor maligno más común diagnosticado en mujeres. Entre personas de 15 a 24 años, el cáncer de tiroides abarca 7.5% a 10% de todos los tumores malignos.[8] Esta enfermedad también se diagnostica con mayor frecuencia entre norteamericanos blancos en comparación con afro-americanos. Aunque el carcinoma de tiroides se puede presentar a cualquier edad, la incidencia pico se presenta alrededor de los 50 a 54 años en mujeres y 65 a 69 años en hombres para el período de 1996 a 2000.[5]

La información de la Base Nacional de Datos de Cáncer (NCDB) indica que en 53,856 pacientes tratados por carcinoma de tiroides entre 1985 y 1995, 80% tuvieron carcinoma papilar, 11% tuvieron carcinoma folicular, 3% tuvieron carcinoma de células de Hürthle, 4% tuvieron carcinoma medular y 2% tuvieron carcinoma.[9] En 2005, habrán aproximadamente 1490 muertes por carcinoma de tiroides en Estados Unidos.[6] Es interesante que aunque el carcinoma de tiroides se presenta con mayor frecuencia en mujeres, las tasas de mortalidad son más altas en hombres probablemente porque en general al momento del diagnóstico tienen una edad mayor que las mujeres.[5,10]

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

La incidencia de carcinoma de tiroides aumentó casi 240% entre 1950 y 2000, pero las tasas de mortalidad disminuyeron más de 44%.[5] Aunque las causas de estos cambios estadísticamente significativos son inciertas, la incidencia en aumento puede tener como causa el aumento en carcinoma de tiroides inducido por radiación.[3] Por el contrario, la disminución en mortalidad puede estar relacionada a un diagnóstico más temprano, cuando la enfermedad supuestamente se presta más a la intervención, pero esta conclusión se confunde por un posible sesgo de tiempo de antelación.

El Reto de Manejar Carcinoma de Tiroides Diferenciado

El manejo del carcinoma de tiroides diferenciado (papilar y folicular) puede ser un reto porque no se han hecho estudios prospectivos y aleatorios de tratamiento. Los resultados de estudios prospectivos y aleatorios que se encuentran bajo consideración no van a estar disponibles en muchos años, considerando la característica larga evolución y relativa poca frecuencia de estos tumores. La mayor parte de la información acerca del tratamiento se deriva de estudios de cohortes grandes de pacientes en donde el tratamiento no se ha asignado aleatoriamente. Esto explica muchos de los desacuerdos acerca del manejo del carcinoma diferenciado. No obstante, la mayoría de los pacientes se pueden curar de esta enfermedad cuando reciben tratamiento apropiado de parte de médicos y cirujanos con experiencia.[11] El tratamiento de elección es la cirugía, siempre que sea posible, seguida en muchos pacientes por I^{131} y terapia con tiroxina. La radioterapia externa (RT) y la quimioterapia tienen menor utilidad en el manejo de estos tumores.

Carcinoma de Tiroides Inducido por Radiación

La exposición a radiación ionizante es la única causa ambiental conocida del carcinoma de tiroides, generalmente papilar. Las glándulas tiroideas de los niños son especialmente vulnerables a la acción carcinogénica de la radiación ionizante. La glándula tiroidea de un niño tiene uno de los más altos riesgos de desarrollo de cáncer que cualquier órgano. De hecho, la glándula tiroidea es el único órgano relacionado con riesgo a aproximadamente 0.10 Gy según evidencia convincente.[3] El riesgo de carcinoma de tiroides inducido por radiación es mayor en mujeres, ciertas poblaciones judías y pacientes con una historia familiar de carcinoma de tiroides.[12] Esto sugiere que los factores genéticos también son importantes en su desarrollo. Empezando en los primeros 5 años después de la radiación, se desarrollan nuevos nódulos a una tasa de alrededor de 2% anual, llegando a una incidencia pico dentro de 30 años de haber recibido la radiación, pero continúa siendo alta a 40 años.[3,4]

Previamente, la mayoría de los estudios demostraron que el I^{131} es menos efectivo que la radiación gamma externa para inducir carcinoma de tiroides.[13] Sin embargo, la mayoría de los estudios que llegaron a esta conclusión eran de adultos, en quienes el riesgo de desarrollar carcinoma de tiroides después de exposición a I^{131} parece ser pequeño o nulo.[14] Después del accidente del reactor nuclear de Chernobyl en 1986, muchos niños desarrollaron carcinoma papilar de tiroides después de haber quedado expuestos a la radiación. Se hizo evidente que el I^{131} y otros tipos de yodo radiactivo fueron potentes carcinógenos de tiroides en los niños, particularmente aquellos de menos de 10 años de edad cuando se expusieron a la radiación.[15] Aunque el cáncer de tiroides papilar inducido por radiación tiende a parecer más agresivo histológicamente y a tener altas tasas de recidiva, el pronóstico de sobrevida no es distinto que el de tumores que se presentan espontáneamente.[16,17]

Carcinoma de Tiroides Diferenciado

Presentación Clínica y Diagnóstico

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

El carcinoma de tiroides diferenciado (papilar o folicular) es generalmente asintomático durante un largo tiempo y comúnmente se presenta como un nódulo solitario en la tiroides. Sin embargo, es difícil evaluar si es maligno debido a que los nódulos benignos son muy prevalentes y el carcinoma de tiroides, en cambio, es muy raro.[1] Además, tanto los nódulos de tiroides benignos como malignos son generalmente asintomáticos, sin dar ninguna idea clínica de su causa. Alrededor de 50% de los nódulos malignos se descubren durante un examen clínico de rutina, por casualidad en estudios de imagen o durante cirugía por enfermedad benigna. El otro 50% lo nota primero el paciente, generalmente como un nódulo asintomático.[1] Lamentablemente, la naturaleza característicamente indolente del carcinoma de tiroides con frecuencia lleva a un prolongado retraso en el diagnóstico que puede empeorar substancialmente la evolución de la enfermedad.[10]

Factores que Afectan el Riesgo de Malignidad

El tamaño del nódulo tiene influencia en el riesgo de malignidad y la evaluación clínica. Los nódulos de tiroides menores a 1 cm se presentan con tal frecuencia en la población general asintomática que en muchos casos se encuentran por casualidad al hacer estudios de imagen por otros problemas de cabeza y cuello. Con frecuencia llamados “incidentalomas,” los nódulos menores a 1 cm casi invariablemente son clínicamente lesiones benignas y en general no requieren biopsia.[1,2,18] En cambio, los nódulos de más de 4 cm de diámetro son más sugerentes y conllevan un riesgo más alto de malignidad.

Aunque más del 50% de todos los nódulos malignos son asintomáticos, la probabilidad de que sea maligno antes de exámenes aumenta considerablemente cuando existen signos y síntomas (ver THYR-1).[19] Por ejemplo, la probabilidad de que un nódulo sea maligno aumenta aproximadamente siete veces si es muy firme, fijo a las estructuras adyacentes, está asociado con ganglios linfáticos crecidos, causa parálisis de cuerdas vocales o crece rápidamente o si están presentes síntomas de invasión a estructuras del cuello.[19,20] Si dos o más de estas características están presentes, la probabilidad de que se trate de cáncer de tiroides prácticamente es segura.[20]

La edad y sexo del paciente también afectan la probabilidad de que el nódulo sea maligno. El riesgo de malignidad es más alto en pacientes de menos de 15 años y de más de 60. En particular, un hombre de más de 60 años con un nódulo de tiroides tiene aproximadamente cuatro veces el riesgo de tener carcinoma de tiroides en comparación con una mujer de mediana edad con un nódulo de tiroides.[21] Otros factores que aumentan la sospecha de malignidad incluyen (1) historia de radiación a cabeza y cuello; (2) historia familiar de carcinoma de tiroides; (3) presencia de síndromes familiares asociados con carcinoma de tiroides (ver “Síndromes Familiares”); (4) evidencia de otras enfermedades asociadas con síndromes de neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (NEM 2), tales como hiperparatiroidismo, feocromocitoma, habitus marfanoide o neuromas de mucosa (NEM 2B); o (5) la presencia de características sospechosas detectadas por ultrasonido, tales como hipervascularidad central, nódulo hipoecoico, borde irregular y/o microcalcificaciones.[22]

Estudios Iniciales

Se recomienda aspiración con aguja fina (AAF) del nódulo o ganglios linfáticos clínicamente sospechosos como primera prueba diagnóstica en un paciente clínicamente eutiroideo antes de hacer algún estudio de imagen.[1] Idealmente, se deben conocer los resultados de tirotropina sérica (hormona estimulante de tiroides [TSH]) antes de

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

hacer la AAF. Esto con frecuencia resulta poco práctico; sin embargo, se puede hacer una AAF durante la consulta inicial. Algunos clínicos, especialmente en Europa,[23] recomiendan obtener niveles de calcitonina sérica en todos los pacientes con nódulos de tiroides, pero esta práctica probablemente no es económicamente efectiva y la Asociación Americana de Tiroides no la ha recomendado.[24] El ultrasonido se ha utilizado cada vez más para evaluar nódulos en cuanto riesgo de malignidad, pero todavía no es una práctica estandarizada.[25]

El examen citológico de una muestra de AAF con suficientes células recuperadas para asignar un diagnóstico la acostumbra categorizar como (1) maligna; (2) sospechosa de malignidad, incluyendo neoplasias foliculares y neoplasias de células de Hürthle; (3) benigna (tales como bocio nodular, nódulo hiperplásico o tiroiditis). Las laminillas de patología y citopatología se deberán revisar en la institución tratante por un patólogo con experiencia en el diagnóstico de alteraciones tiroideas. Aunque la AAF es un examen muy sensible, particularmente para carcinoma papilar, medular y anaplásico, a veces se obtienen resultados falsos negativos; por lo tanto, una AAF con buenos resultados no debe descartar el motivo de preocupación cuando existan hallazgos clínicos que lo ameriten.[26] En cambio, la AAF es mucho menos capaz de distinguir entre carcinomas foliculares y de células de Hürthle y adenomas benignos debido a que el criterio diagnóstico de estos tumores malignos requiere demostración de invasión vascular o capsular. Los nódulos de los que se obtienen abundantes células foliculares con poco coloide o sin coloide son casi imposibles de categorizar como benignos o malignos con base en AAF. Es aconsejable una biopsia quirúrgica porque aproximadamente 20% de todas esas lesiones son carcinomas foliculares.[19]

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 clínicamente útil y relevante. El Panel de Tiroides del NCCN está a favor de los reportes sinópticos de patología del (1) Colegio Americano de Patólogos (CAP) y (2) la Asociación de Directores de Patología Anatómica y Quirúrgica (ADASP). Algunos patólogos actualmente utilizan un formato modificado que se piensa que cumple con ambos tipos de reportes sinópticos. La información del protocolo del CAP está disponible en: http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/protocols_index.html

Las listas de cotejo de los reportes patológicos de la ADASP están disponibles en:
http://www.panix.com/~adasp/Checklists/checklists.htm

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

El sexo masculino, edad mayor en los pacientes y nódulos de tamaño más grande pueden aumentar la probabilidad de un diagnóstico maligno en la cirugía hasta en un 80%, mientras que el género femenino, edad más joven y nódulos de tamaño más pequeño pueden reducir el riesgo hasta el 5%. Repetir la AAF no resuelve el dilema diagnóstico. Antes de hacer tiroidectomía, sin embargo, el nivel sérico de TSH y el gamagrama tiroideo con I^{123} o tecnesio 99m pueden identificar pacientes con un nódulo con función autónoma o “caliente” que pueden no tener que operarse porque el diagnóstico de adenoma folicular es muy probable.[27] Pacientes clínicamente eutiroideos con

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

una TSH baja y un nódulo caliente en el gamagrama de tiroides se deben evaluar y tratar para tirotoxicosis como está indicado, aún cuando la citología sea sospechosa de neoplasia folicular; aquéllos con un nódulo "frío" deberán ir a cirugía. Aquellos pacientes con una TSH alta o normal y citología sospechosa de neoplasia folicular o de células de Hürthle se deberán someter a biopsia abierta con tiroidectomía. Se podría considerar un tratamiento prueba con tiroxina para una neoplasia pequeña, clínicamente benigna, folicular en una paciente femenina joven, aunque el panel no se puso de acuerdo acerca de esta recomendación (categoría 3). Si el paciente recibe terapia con tiroxina, se deberá volver a aspirar u operar si la lesión crece. Los nódulos que den como resultado una citología benigna no necesitan que se repita la AAF, a menos que los nódulos muestren evidencia de crecimiento.[19] El uso de hormona tiroidea para suprimir nódulos benignos de la tiroides es controvertido y son necesarios estudios clínicos adicionales para guiar su manejo.[28,29] Una AAF que no permita obtener material celular suficiente para el diagnóstico se deberá repetir, ya que aproximadamente 50% de las muestras posteriores son adecuadas para asignar un diagnóstico.[19] En pacientes con aspirados seriados no diagnósticos, 5% de mujeres y 30% de hombres pueden comprobar tener nódulos malignos.[30]

Cuando se establece rápidamente un diagnóstico de carcinoma de tiroides utilizando AAF, el tumor con frecuencia se encuentra confinado a tiroides o se ha diseminado solo a ganglios regionales, permitiendo tener amplia oportunidad de curación. Sin embargo, hasta 5% de pacientes con carcinoma papilar y hasta 10% de pacientes con carcinoma folicular o de células de Hürthle tienen tumores que invaden estructuras en el cuello de manera agresiva o que han producido metástasis a distancia. Esos tipos de cáncer son difíciles de curar.

Pronóstico y Recidiva de Carcinoma Diferenciado de Tiroides

En el estudio del NCDB, las tasas de sobrevida relativa a 10 años en pacientes con carcinoma papilar, folicular y de células de Hürthle fueron 93%, 85% y 76%, respectivamente.[9] Aunque el carcinoma anaplásico de tiroides es invariablemente fatal, la mayor parte de la mortalidad por cáncer de tiroides es por carcinoma papilar, folicular y de células de Hürthle, que abarcan casi el 95% de todos los casos de carcinoma de tiroides.

Dependiendo de la terapia inicial y otras variables pronósticas, aproximadamente 30% de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tienen recidivas tumorales durante varias décadas; 66% de estas recidivas se presentan dentro de la primera década después de la terapia inicial.[10] Aunque no es generalmente mortal, una recidiva en el cuello es seria y se debe considerar como la primera señal de un resultado clínico potencialmente fatal.[31,32] En un estudio grande, las recidivas centrales en cuello en su mayoría se vieron en ganglios linfáticos cervicales (74%), seguido del remanente tiroideo (20%) y después en tráquea o músculo (6%). Del grupo con recidivas locales, 8% murieron de cáncer.[10] Las metástasis a distancia fueron los sitios de recidiva en 21% de esta cohorte de pacientes, en su mayoría (63%) en los pulmones solamente. De los pacientes con metástasis a distancia, 50% murieron de cáncer.[10]

Edad, Etapa y Sexo al Establecer el Diagnóstico

Aunque son muchos los factores que influyen en el resultado clínico de los pacientes con carcinoma papilar y folicular de tiroides, los dos más importantes y consistentemente demostrables son la edad del paciente en el momento de la terapia inicial y la etapa del tumor.[10,33-35] La edad es la variable pronóstica más importante para mortalidad por cáncer de tiroides. El carcinoma de tiroides es más letal en pacientes de más de 40 años, y se incrementa con cada década de vida

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

posterior a esa edad. La tasa de mortalidad aumenta dramáticamente después de los 60 años (ver Figura 1). Sin embargo, la recidiva tumoral muestra una notable diferencia en comportamiento con respecto a la edad. Las frecuencias de recidivas son más altas (40%) en aquellos pacientes de menos de 20 años o mayores de 60; la recidiva en otras edades se presenta solamente en alrededor de 20% de pacientes.[10,33-36] Esta disparidad entre la mortalidad relacionada con cáncer y la frecuencia de recidivas tumorales probablemente explica la profunda disparidad de opinión entre los clínicos respecto al tratamiento óptimo en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. La manera como los clínicos evalúan la importancia de la recidiva tumoral (en contraposición a la sobrevida específica por cáncer) explica gran parte del debate sobre la influencia de la edad en el plan de tratamiento para niños y adultos jóvenes.

Los niños característicamente se presentan con enfermedad más avanzada y tienen más recidivas tumorales después del tratamiento que los adultos, pero su pronóstico de sobrevida es bueno.[37,38] Un estudio encontró, sin embargo, que aunque el pronóstico de niños con carcinoma de tiroides es favorable para sobrevida a largo plazo (90% a 20 años), el índice de mortalidad estandarizado fue ocho veces más alto que lo pronosticado.[39] Algunos autores consideran que el que un paciente sea joven tiene un impacto tan favorable en la sobrevida que se impone sobre la conducta esperada de las características del tumor. Por lo tanto, clasifican estos tumores de tiroides como de bajo riesgo que se pueden tratar con lobectomia solamente,[40-42] aunque la mayoría de los médicos que tratan la enfermedad consideran que la etapa del tumor y sus características histológicas deben ser tan significativas como la edad del paciente para determinar su manejo.[10,37,43,44]

El pronóstico es menos favorable en hombres que en mujeres, pero la diferencia es generalmente pequeña.[10,42] Un estudio encontró que el género fue una variable pronostica independiente para sobrevida y que el riesgo de muerte por cáncer fue aproximadamente el doble en hombres que en mujeres.[10] Debido a este factor de riesgo, los hombres con carcinoma de tiroides, especialmente aquellos que pasan de los 40 años, se deben considerar con cuidado especial.

Síndromes Familiares

El carcinoma de tiroides familiar no medular abarca aproximadamente 5% de carcinomas papilares y, en algunos casos, puede ser clínicamente más agresivo que la forma esporádica.[45] Un estudio encontró que el carcinoma de tiroides papilar familiar tiende a ser multifocal y bilateral, con frecuencia con invasión vascular, metástasis a ganglios linfáticos, al igual que con altas tasas de recidiva y metástasis a distancia.[46] Otros síndromes familiares asociados con carcinoma papilar de tiroides son síndrome de Gardner, poliposis adenomatosa familiar,[47] complejo Carney (neoplasia múltiple y síndrome de lentiginosis que afecta las glándulas endócrinas)[48] y síndrome de Cowden (hamartomas múltiples).[49] El pronóstico de todos estos síndromes no es distinto al pronóstico del carcinoma de tiroides papilar de presentación espontánea.

Variables Tumorales que Afectan el Pronóstico

Algunas características del tumor tienen una profunda influencia en el pronóstico.[36,50-52] Tal vez las características más importantes son la histología del tumor, tamaño del tumor primario, invasión local y metástasis.

Histología. Aunque las tasas de sobrevida con carcinoma papilar clásico son bastante buenas, las tasas de mortalidad específicas por

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

cáncer varían considerablemente con ciertos subgrupos histológicos de tumores.[1] Una cápsula tumoral bien definida, que se encuentra en aproximadamente 10% de carcinomas papilares de tiroides, es un indicador pronóstico particularmente favorable. Un pronóstico más grave se asocia con (1) transformación anaplásica del tumor; (2) variantes papilares de células altas, que tienen una mortalidad a 10 años de hasta 25%; (3) carcinoma papilar de variedad columnar (tumor de crecimiento rápido con una tasa de mortalidad alta); y (4) variantes esclerosantes difusas, que infiltran toda la glándula.[53] El carcinoma papilar de variante folicular, que se reconoce por su estructura folicular y clásica citología papilar, no parece tener peor pronóstico que las lesiones papilares puras.[36,53,54]

El carcinoma folicular es clásicamente un tumor solitario encapsulado que puede ser más agresivo que el carcinoma papilar. Generalmente tiene un patrón histológico microfolicular. Se identifica como cáncer por la invasión de células foliculares a la cápsula tumoral y/o vasos sanguíneos. Este último tiene un peor pronóstico que cuando sólo hay penetración capsular.[55] Muchos carcinomas foliculares son tumores que invaden mínimamente, mostrando solamente una ligera penetración de la cápsula tumoral sin invasión vascular. Se parecen mucho a los adenomas foliculares y tienen menos probabilidad de producir metástasis a distancia o causar la muerte.[56] Un estudio de AAF o corte congelado no puede diferenciar un carcinoma folicular de mínima invasión de un adenoma folicular. Por lo tanto, el tumor simplemente lo conoce el citopatólogo como una “neoplasia folicular”. El diagnóstico de cáncer se puede establecer solamente después de tiroidectomía y ciertamente sólo después de que el análisis de los cortes histológicos “permanentes” demuestre invasión de la cápsula tumoral con células foliculares.

Los carcinomas foliculares altamente invasivos son mucho menos comunes; a veces se reconocen en cirugía por su invasión de tejidos circundantes e invasión extensa de vasos sanguíneos. Hasta el 80% de estos tumores metastatizan, causando la muerte de hasta un 20% de pacientes, con frecuencia dentro de unos cuantos años del diagnóstico.[36] El mal pronóstico se relaciona con la edad mayor del paciente al momento del diagnóstico, etapa avanzada del tumor y tamaño grande del mismo.[10]

La mortalidad por carcinoma papilar y folicular es semejante en pacientes de edad y etapa de tumor comparable. Ambos tipos de cáncer tienen un excelente pronóstico si los tumores se limitan a la tiroides, son pequeños o presentan mínima invasión. Tanto el carcinoma papilar como folicular tienen un resultado clínico mucho menos favorable si son muy invasivos o desarrollan metástasis a distancia.[10,57] Se debe señalar que la etapificación de pacientes con carcinoma papilar o folicular que pasan de los 45 años se ha corregido en las guías de 2002 (6a edición) de la American Joint Commission on Cancer (AJCC) (ver Tabla 1).[58] Muchos estudios (incluyendo los dicutidos en este manuscrito) se han basado en las etapificaciones TNM-AJCC previas, como la 5a. edición[59] y no la 6a. edición.[58]

Cuando la células de Hürthle (oncocíticas) constituyen la mayor parte o toda la masa de un tumor maligno, la enfermedad con frecuencia se clasifica como carcinoma de células de Hürthle, aunque la clasificación de la Organización Mundial de la Salud lo considera como una variante de carcinoma folicular.[60] Sin embargo, estudios moleculares sugieren que este tumor puede ser más semejante a los carcinomas papilares que a los foliculares.[61] Los tumores benignos y malignos de Hürthle generalmente no se pueden distinguir con AAF o examen de corte congelado, aunque los tumores grandes (> 4 cm) tienen más probabilidad de ser malignos que los pequeños.[62] Los

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

carcinomas de células Hürthle pueden ser agresivos e impredecibles con una tasa de mortalidad hasta de 25% en 30 años cuando se identifican tumores grandes en pacientes mayores.[63,64] Algunos consideran que estos tumores no son mucho más agresivos que carcinomas foliculares de etapa similar sin células de Hürthle.[65] En el reporte NCDB, las tasas de sobrevida relativa a 10 años fueron 85% para carcinoma folicular y 76% para carcinoma de células de Hürthle.[9]

En dos grandes series, se presentaron metástasis pulmonares en 25% y 35% de pacientes con carcinoma de células de Hürthle, aproximadamente el doble en frecuencia que las metástasis de carcinoma folicular.[66,67] Los carcinomas de células de Hürthle concentran menos I^{131} que los papilares o foliculares. El Centro de Oncología M.D. Anderson de la Universidad de Texas reportó que en una serie de 100 pacientes con metástasis a distancia, la captación de I^{131}por metástasis pulmonares se vio en más del 50% de los carcinomas foliculares (64%) y papilares (60%), pero solamente en 36% de los carcinomas de células de Hürthle.[68]

Tamaño de Tumor Primario. Los carcinomas papilares menores de 1 cm, denominados "*microcarcinomas*", típicamente se encuentran de manera incidental después de cirugía por condiciones benignas de tiroides. Su recidiva y tasa de mortalidad específica por cáncer es de casi cero.[69,70]

Otros carcinomas papilares pequeños se vuelven clínicamente aparentes. Por ejemplo, alrededor de 20% de microcarcinomas son tumores multifocales que comúnmente metastatizan a ganglios linfáticos cervicales. Algunos investigadores reportan una tasa de 60% de metástasis ganglionares de microcarcinomas multifocales,[71] que puede ser la característica en su presentación y también pueden asociarse con metástasis a distancia.[70] Por otra parte, carcinomas papilares o foliculares pequeños (< 1.5 cm) limitados a la tiroides casi nunca son causa de metástasis a distancia. Además, las tasas de recidiva después de 30 años son una tercera parte de las que se asocian con tumores más grandes; la mortalidad específica a 30 años es de 0.4% comparada con 7% ($P < .001$) en tumores de 1.5 cm o más grandes.[10] De hecho, el pronóstico para carcinomas papilar y folicular es cada vez peor conforme los tumores aumentan de tamaño.[57,72] Hay una relación lineal entre el tamaño del tumor y la recidiva o mortalidad específica por cáncer tanto para carcinoma papilar como folicular (ver Figura 2).[10]

Invasión Local del Tumor. Hasta un 10% de carcinomas diferenciados de tiroides invaden a través del borde externo de la glándula y crecen directamente hacia los tejidos circundantes, aumentando tanto la morbilidad como la mortalidad. La invasión local puede ser microscópica o macroscópica y se puede presentar tanto con carcinoma papilar como folicular.[10,73] Las tasas de recidiva son dos veces más altas en tumores con invasión local y hasta un 33% de pacientes con tales tumores mueren de cáncer dentro de un lapso de diez años.[10,74]

Metástasis a Ganglios Linfáticos. En una revisión, se encontraron metástasis a ganglios en 36% de 8029 adultos con carcinoma papilar, en 17% de 1540 pacientes con carcinoma folicular y hasta en un 80% de niños con carcinoma papilar.[36] Un ganglio cervical crecido puede ser la única señal de carcinoma de tiroides. En estos pacientes, generalmente se encuentran múltiples metástasis ganglionares en la cirugía.[75] La importancia pronóstica de las metástasis a ganglios regionales es controvertida. Algunos estudios encuentran que la presencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales no tienen ningún efecto en recidiva o sobrevida.[40-42] Otros estudios encuentran que las metástasis a ganglios son un factor de riesgo para recidiva de

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

tumor local al igual que mortalidad específica por cáncer y que las metástasis ganglionares se correlacionan con metástasis a distancia, especialmente si hay metástasis cervicales bilaterales o metástasis a ganglios mediastinales, o si el tumor invade a través de la cápsula del ganglio.[10,35,76] En un estudio, 15% de pacientes con metástasis a ganglios cervicales murieron de carcinoma de tiroides ($P < .02$), mientras que todos los pacientes sin metástasis a ganglios cervicales sobrevivieron.[77] Otro estudio de pacientes con metástasis a distancia de carcinoma papilar reportó que 80% tuvieron metástasis a ganglios del mediastino cuando se hizo el diagnóstico de cáncer. [78] Todavía otro estudio encontró que pacientes con carcinoma papilar o folicular que tenían metástasis a ganglios cervicales o mediastinales tuvieron una mortalidad específica por cáncer a 30 años significativamente ($P < .01$) más alta (10%) que pacientes sin metástasis (6%).[10]

Metástasis a Distancia. Las metástasis a distancia son la causa principal de muerte por carcinoma papilar y folicular. Casi 10% de pacientes con carcinoma papilar y hasta 25% de aquellos con carcinoma folicular desarrollan metástasis a distancia. Alrededor de 50% de estas metástasis están presentes cuando se hace el diagnóstico.[36] Las metástasis a distancia se presentan con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de células de Hürthle (35%) y en aquellos pacientes diagnosticados después de los 40 años de edad.[66,68] Los sitios en que se reportan metástasis a distancia entre 1231 pacientes en 13 estudios fueron pulmón (49%), hueso (25%), pulmón y hueso (15%) y sistema nervioso central (SNC) u otros tejidos blandos (10%).[36] Los principales predictores de resultado clínico de pacientes con metástasis a distancia son la edad del paciente, el sitio en que se localiza la metástasis, la capacidad para concentrar I^{131} y la morfología en la radiografía de tórax.[66,68,79,80]

Aunque algunos pacientes con metástasis a distancia, especialmente los más jóvenes, sobreviven durante décadas, aproximadamente 50% mueren antes de los 5 años independientemente de la histología del tumor.[36] Aún así, algunas metástasis pulmonares son compatibles con una sobrevida a largo plazo. Por ejemplo, un estudio encontró que cuando las metástasis a distancia se limitan al pulmón, más del 50% de pacientes estaban vivos y sin actividad tumoral a 10 años, mientras que ningún paciente con metástasis esqueléticas sobrevivió ese tiempo.[81] Las más altas tasas de sobrevida se observan en pacientes jóvenes con metástasis difusas en pulmón que se ven solamente en imágenes de I^{131} y no en rayos X, [80,81] lo cual parece ser la característica más importante que determina una mejor tasa de sobrevida y un intervalo prolongado libre de enfermedad con metástasis a pulmón.[82] El pronóstico es peor con metástasis pulmonares grandes que no concentran I^{131} y resulta intermedio con metástasis nodulares pequeñas que se ven en radiografías pero que no concentran I^{131}.[66,68,79]

Etapificación Tumoral y Estrategias para Puntaje Pronóstico

Varias estrategias de puntaje y pronóstico clínico utilizan la edad de más de 40 años del paciente como una característica muy importante para identificar riesgo de mortalidad por cáncer del carcinoma diferenciado de tiroides.[34,40,58,83] Cuando se aplican a los datos de carcinoma papilar de la Clínica Mayo, cuatro de los esquemas que utilizan edad (EORTC [Organización Europea para Tratamiento de Cáncer], TNM 5a. edición [tumor, ganglios, metástasis], AMES [edad, metástasis, extensión y tamaño] y AGES [edad, grado tumoral, extensión y tamaño]) fueron efectivos para distinguir pacientes de bajo riesgo (en quienes la mortalidad específica por cáncer a 20 años fue de 1%) de pacientes de alto riesgo (en quienes la mortalidad específica por cáncer a 20 años fue de 30% a 40%).[72] MACIS (Metástasis, Edad, Resección Completa, Invasión y Tamaño) tiene puntajes que empeoran de manera incremental de menos de 6, 6 a

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

6.99, 7 a 7.99, y 8+; sin embargo, las tasas de sobrevida a 20 años disminuyeron de 99% a 89%, 56%, y 24%, respectivamente.[40] Es notable que solamente "Resección completa" es sujeto de intervención y su aportación al pronóstico es pequeña.

Desafortunadamente, un estudio que clasificó a 269 pacientes con carcinoma papilar según cinco distintos paradigmas pronósticos encontró que algunos pacientes en el grupo de bajo riesgo de cada abordaje murieron de cáncer.[43] Esto es particularmente cierto para esquemas de clasificación que simplemente categorizan pacientes de manera dicotómica como bajo o alto riesgo.[58,84] El abordaje de etapificación TNM del AJCC (ver Tabla 1), que tal vez es el indicador pronóstico utilizado más ampliamente, clasifica tumores en todos los pacientes menores de 45 años como etapa I o etapa II, incluso aquellos con metástasis a distancia. Aunque su pronóstico de mortalidad por cáncer es razonablemente bueno,[85,86] el sistema de etapificación TNM no quedó establecido para pronosticar recidiva y por lo tanto no anticipa con precisión las recurrencias que con frecuencia se presentan en pacientes que desarrollan cáncer de tiroides cuando son jóvenes. Actualmente, ningún sistema pronóstico se refiere a las variantes de carcinoma papilar y folicular cuyo comportamiento clínico afecta el resultado en el paciente. Dos estudios han demostrado el deficiente valor de predicción de la mayoría de los abordajes de etapificación para carcinoma de tiroides, incluyendo el sistema TNM.[34,87]

Los sistemas de etapificación de cáncer de tiroides diferenciado tienen desde luego un valor en estudios epidemiológicos y como herramientas para estratificar a pacientes para estudios prospectivos.[88] Los sistemas de etapificación, que están diseñados para segregar a pacientes sobre la base de sobrevida, ofrecen indicaciones evidentes de pronóstico para grupos de pacientes, pero probablemente son de mucha menor utilidad para determinar el tratamiento para pacientes en particular. Cuando se trata cáncer de tiroides diferenciado, donde la mayoría de los pacientes no mueren por cáncer, muchos clínicos han subrayado más la importancia de la posible morbilidad que la de la mortalidad.

Los sistemas diseñados para pronóstico de sobrevida proporcionan poca idea respecto a la morbilidad que tienen los pacientes que probablemente se curen con sus tratamientos. Aunque la clasificación TNM del AJCC y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) está disponible de manera universal y es ampliamente aceptada para otros sitios con cáncer, las Guías de Carcinoma de Tiroides del NCCN no utilizan las etapas TNM para guiar el tratamiento. En lugar de eso, muchas características del tumor y del paciente tienen un papel importante en estas guías del NCCN. Muchos especialistas en cáncer de tiroides también siguen este paradigma. Varias encuestas internacionales, incluyendo una de los miembros clínicos de la Asociación Americana de Tiroides, indican que la mayoría de los clínicos no incluyen la edad en sus decisiones terapéuticas.[89-91] Este punto de vista prevalece entre la mayoría de los participantes del Panel de Carcinoma de Tiroides del NCCN.

Manejo Quirúrgico del Carcinoma Diferenciado de Tiroides

Lobectomía ipsilateral contra tiroidectomía total o casi total. El continuo debate alrededor de la extensión apropiada de la resección tiroidea refleja las limitaciones de los puntajes pronósticos[42] y la morbilidad asociada con frecuencia a la tiroidectomía total hecha fuera de los centros de concentración de pacientes. Por ejemplo, Hay y cols. reportaron en 1987 que los pacientes tratados en la Clínica Mayo por carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo (puntaje MACIS 3.99) no presentaron ninguna mejoría en tasas de sobrevida después de someterse a procedimientos más extensos que una

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

lobectomía ipsilateral y, de acuerdo con ello, concluyeron que una cirugía más agresiva estaba indicada únicamente para aquellos pacientes con un puntaje MACIS más alto.[92] Sin embargo, en 1998, ese centro reportó los resultados de un estudio diseñado para comparar mortalidad específica por cáncer y tasas de recidiva después de lobectomía unilateral o bilateral. El estudio incluyó pacientes con carcinoma papilar considerados de bajo riesgo según los criterios AMES.[93] Los investigadores no encontraron diferencias significativas en tasas de mortalidad específica por cáncer o de metástasis a distancia entre los dos grupos, pero la frecuencia de recidivas locales y metástasis ganglionares a 20 años después de lobectomía unilateral fue de 14% y 19%, respectivamente, tasas significativamente más altas (P = .0001) que las tasas de frecuencia de 2% y 6% que se vieron después de resección bilateral de lóbulo tiroideo. Con base en estas observaciones, Hay y cols. concluyeron que la resección bilateral de tiroides es el abordaje inicial preferible para pacientes con carcinoma papilar de bajo riesgo según AMES.[93]

La mayoría de los panelistas del NCCN (y otros autores) aconsejan tiroidectomía total o casi total en todos los pacientes en quienes el diagnóstico de carcinoma de tiroides se establece preoperatoriamente [11,94,95] porque, aunque tiene poca influencia en la mortalidad por cáncer, tales procedimientos se asocian con mejor sobrevida sin actividad tumoral, incluso en niños y adultos con tumores de bajo riesgo.[31,44,93,96] Algunos centros reportan que los pacientes tratados únicamente con lobectomía tienen un 5 a 10% de tasa de recidiva en el lóbulo tiroideo contralateral[36,92] con una tasa de recidiva global a largo plazo de más de 30% (comparado con 1% después de tiroidectomía total y terapia con I^{131})[10] y la frecuencia más alta (11%) de metástasis pulmonares posteriores.[97] También se observaron tasas de recidiva más altas con metástasis a ganglios linfáticos cervicales y tumores multicéntricos, justificando adicionalmente una resección tiroidea inicial más completa.[10] Sin embargo, algunos prominentes oncólogos especialistas en tiroides (incluyendo algunos de instituciones del NCCN) se oponen a este punto de vista y preconizan lobectomía unilateral para la mayoría de los pacientes con carcinoma de tiroides papilar y folicular basados en la baja mortalidad entre estos pacientes categorizados como de bajo riesgo según la AMES y otros esquemas de clasificación pronóstica (es decir, la mayoría de los pacientes) y en las altas tasas de complicaciones reportadas con tiroidectomía más extensa. [41,83,98] No obstante, el tejido tiroideo residual abundante puede complicar el seguimiento a largo plazo con determinaciones de tiroglobulina sérica (Tg) y obstaculiza los gamagramas de todo el cuerpo con I^{131}. En la mayoría de las clínicas, las decisiones sobre la extensión de la tiroidectomía deberán individualizarse y tomarse consultando con el paciente. En las guías se detallan las circunstancias en que se considera que no es aconsejable la tiroidectomía unilateral.

Los panelistas del NCCN consideran que la lobectomía total por sí sola es adecuada para microcarcinomas papilares, siempre y cuando el paciente no se haya expuesto a radiación, no tenga otros factores de riesgo y tenga un tumor unifocal menor a 1 cm y limitado a la tiroides sin invasión vascular.[10,69,70] Lo mismo es cierto para tumores foliculares mínimamente invasivos de menos de 4 cm.

Tiroidectomía complementaria. Este procedimiento se debe considerar cuando se planea el seguimiento a largo plazo con determinaciones de Tg séricas y gamagramas con I^{131}de todo el cuerpo. La ablación de abundante tejido residual tiroideo es difícil de lograr con I^{131}. [97] La tiroidectomía complementaria tiene una tasa de complicaciones neta comparable a la de la tiroidectomía total. Algunos recomiendan completar la tiroidectomía como tratamiento

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

acostumbrado de tumores de 1 cm o mayores debido a que aproximadamente 50% de pacientes con tumores de este tamaño tienen cáncer adicional en el lóbulo tiroideo contralateral.[73,99-103] En pacientes con recidiva tumoral local o a distancia después de lobectomía, se encuentra cáncer en más de 60% de los lóbulos contralaterales extirpados.[101]

Miccoli y cols. estudiaron a niños de Chernobyl víctimas de radiación que desarrollaron carcinoma de tiroides y se trataron con lobectomía y encontraron que 61% tuvieron metástasis no identificadas en pulmón o ganglios linfáticos que solo se pudieron reconocer después de tiroidectomía complementaria.[44] En otro estudio, los pacientes que se sometieron a tiroidectomía complementaria dentro de los 6 meses de su operación primaria desarrollaron significativamente menos recidivas en ganglios linfáticos y hematógenas y sobrevivieron significativamente más tiempo que aquéllos en quienes la segunda operación se postergó más de 6 meses.[102]

Complicaciones quirúrgicas. Las complicaciones más temidas de la tiroidectomía son el hipoparatiroidismo y la lesión del nervio laríngeo recurrente. Estas complicaciones se presentan con mucha mayor frecuencia después de tiroidectomía total. Un hipoparatiroidismo clínico transitorio después de la cirugía es común en adultos[104] y aún más común en niños[44,105] que se someten a tiroidectomía total. Sin embargo, las tasas de hipocalcemia persistente se reportan mucho más bajas, al menos en manos de cirujanos de tiroides experimentados. En una revisión de siete series quirúrgicas, las tasas promedio de lesión al nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo, respectivamente, fueron 3% y 2.6% después de tiroidectomía total y 1.9% y 0.2% después de tiroidectomía subtotal.[106] Un estudio reportó hipocalcemia en 5.4% de pacientes inmediatamente después de tiroidectomía, con persistencia en sólo 0.5% de pacientes 1 año más tarde.[107]

Cuando cirujanos experimentados están a cargo de la operación, las complicaciones son menos frecuentes. Un estudio de 5860 pacientes tratados en el estado de Maryland encontró que los cirujanos que hacían más de 100 tiroidectomías al año tenían la tasa global de complicaciones más baja (4.3%), mientras que cirujanos que hacen menos de 10 tiroidectomías al año tenían cuatro veces más complicaciones.[108]

Iodo Radiactivo

Terapia adyuvante con yodo radiactivo. Se administra I^{131} en el postoperatorio para ablación del tejido tiroideo residual cuando el paciente tiene un tumor con posibilidad de recidiva.[109] Los estudios demuestran menores tasas de recidiva y mortalidad específica por la enfermedad cuando se administra tratamiento con I^{131} postoperatorio como parte del tratamiento inicial, pero los datos en que se apoyan corresponden en general a poblaciones de mayor riesgo.[10,35,43,110,111] En un estudio para evaluar los resultados clínicos en 1004 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, las recidivas tumorales fueron aproximadamente el triple en pacientes tratados ya sea con hormona tiroidea únicamente o que no recibieron terapia médica postoperatoria cuando se comparan con pacientes que se sometieron a ablación postoperatoria del tejido tiroideo residual por ablación con I^{131} ($P < .001$). Además, menos pacientes desarrollaron metástasis a distancia ($P < .002$) después de ablación del residual tiroideo con I^{131} que después de otras formas de tratamiento postoperatorio; sin embargo, este efecto se observa solamente en pacientes con tumores primarios de 1.5 cm de diámetro o más.[110] Algunos encuentran que la ablación del tejido tiroideo residual tiene menos efecto terapéutico, tal vez debido a haber hecho una tiroidectomía más extensa.[72]

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

Sigue habiendo discusiones acerca de la ablación del lecho tiroideo con I^{131} después de tiroidectomia casi total.[72,110] Los mecanismos propuestos para que la ablación del tejido tiroideo remanente pueda disminuir las recidivas y la mortalidad específica por la enfermedad incluyen la ablación de tejido normal destinado a volverse maligno, ablación de tumor maligno residual microscópico en el remanente tiroideo, ablación de tumor maligno microscópico residual fuera del remanente tiroideo, ablación de tumor maligno residual fuera del remanente tiroideo obscurecido por la captación en un abundante remanente tiroideo y la demostración de tumor maligno residual no sospechado en el gamagrama postoperatorio, lo cual altera la etapa de la enfermedad y promueve un manejo adicional del paciente. Otras razones que favorecen la ablación del tejido tiroideo remanente incluyen (1) un seguimiento del paciente simplificado porque la eliminación de la captación del "lecho tiroideo" descarta la posibilidad de una mala interpretación al pensar que es cáncer; (2) la ablación del remanente tiroideo elimina el tejido normal como una fuente de producción de Tg, lo cual facilita la identificación de pacientes que no tienen actividad tumoral permitiendo simplificar su cuidado, mientras que se identifican aquéllos con cáncer residual; y (3) la eliminación de tejido normal puede eliminar el nido de producción continua de anticuerpos anti-Tg que se presta a confusión. Sin embargo, la evaluación a largo plazo de riesgo de recidiva después de yodo radiactivo adyuvante puede verse confundida porque se acompaña de una mejor especificidad en pruebas diagnósticas después de eliminar el remanente tiroideo, al igual que la posibilidad de que los pacientes que reciben terapia adyuvante puedan con mayor probabilidad someterse a exámenes de seguimiento más intensivos.

Gamagramas diagnósticos de todo el cuerpo y aturdimiento tiroideo. Con frecuencia se hacen gamagramas con I^{131} de todo el cuerpo después de la cirugía para evaluar qué tan completa fue la tiroidectomía y la presencia de enfermedad residual. Sin embargo, puede presentarse un fenómeno llamado "aturdimiento" cuando las dosis de I^{131} para el gamagrama inducen daño a las células foliculares. El aturdimiento disminuye la captación en el remanente tiroideo o metástasis, de esta forma alterando la eficacia terapéutica del I^{131} administrado posteriormente.[112]

El uso de I^{123} o pequeñas dosis (2 o 3 mCi) de I^{131} y/o un intervalo abreviado de no más de 72 horas entre la dosis diagnóstica de I^{131} y la dosis de tratamiento se ha recomendado para evitar o reducir el efecto de aturdimiento; sin embargo, el I^{123} es más costoso y dosis más pequeñas de I^{131} han disminuido la sensibilidad cuando se compara con dosis mayores de I^{131}.[112,113] Algunos expertos recomiendan que los gamagramas diagnósticos con I^{131} se eviten totalmente y las decisiones se basen en la combinación de etapa tumoral y Tg sérico. Otros expertos indican que el gamagrama diagnóstico con I^{131} puede alterar el tratamiento, por ejemplo: (1) cuando se identifican metástasis insospechadas, o (2) cuando se identifica un remanente tiroideo inesperadamente grande que requiere cirugía adicional o una reducción en la dosis con yodo radiactivo para evitar tiroiditis por radiación importante.[114]

Administración de terapia con iodo radiactivo. Tres métodos para determinar actividades terapéuticas con I^{131} (dosis) incluyen: dosis fijas empíricas, dosimetría cuantitativa y límites superiores que se fijan con dosimetría sanguínea.[115] Anteriormente, se requería hospitalización para administrar dosis terapéuticas de I^{131} mayores de 30 mCi (1110 MBq). Sin embargo, ya no es necesaria la hospitalización en la mayoría de los estados, debido a un cambio en los reglamentos federales que permiten el uso de dosis mucho mayores de I^{131} en pacientes ambulatorios.[115]

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

Dosis Fijas de I^{131}. El método más ampliamente usado y el más sencillo es el de una dosis fija de I^{131}. La mayoría de las clínicas utilizan este método independientemente del porcentaje de captación de I^{131} en el remanente tiroideo o lesión metastásica. Se acostumbra tratar a los pacientes con captación en tumor con grandes cantidades fijas de I^{131}. Las metástasis a ganglios linfáticos que no son suficientemente grandes para extirpar se tratan con alrededor de 100 a 175 mCi (3700 a 6475 MBq) de I^{131}. El cáncer que crece a través de la cápsula y se extirpa de manera incompleta se trata con 150 a 200 mCi (5550 a 7400 MBq). Los pacientes con metástasis a distancia generalmente se tratan con 200 mCi (7400 MBq) de I^{131}, que típicamente no inducen malestares por radiación o producen daño serio a otras estructuras. Las metástasis pulmonares difusas que concentran 50% o más de la dosis diagnóstica de I^{131} (lo cual es muy raro) se tratan con 150 mCi de I^{131}(5550 MBq) o menos para evitar lesión pulmonar, que se presentan cuando más de 80 mCi permanecen en todo el cuerpo 48 horas después del tratamiento.

Dosimetría Cuantitativa de I^{131} para el Tumor. Un segundo método es utilizar métodos de dosimetría cuantitativa para calcular la cantidad de radiación administrada a la lesión por unidad de I^{131} administrada. Algunos favorecen este abordaje porque la exposición a radiación con dosis arbitrarias fijas de I^{131} puede variar considerablemente. Si la dosis calculada para el tumor es menor a 3500 cGy, es muy poco probable que el cáncer responda a la terapia con I^{131}.[115,116] Las actividades de yodo radiactivo que aplican más de 30,000 cGy al tejido residual normal y más de 8000 cGy a focos metastásicos probablemente sean efectivos. Es necesario mediar de manera seriada la actividad radiactiva en el blanco utilizando un rastreador de dosis y calcular el tamaño del tumor para hacer estos cálculos, lo cual es difícil de hacer y es imposible en el caso de metástasis pulmonares difusas o microscópicas.

Dosimetría de I^{131} en Sangre. Un tercer método es administrar una dosis calculada para administrar un máximo de 200 cGy en sangre, manteniendo la retención en todo el cuerpo menor a 120 mCi (4440 MBq) a 48 horas o menos de 80 mCi (2960 MBq) cuando hay captación pulmonar difusa.[117] La dosimetría y terapia con yodo radiactivo en cáncer de tiroides con dosis por arriba de 200 mCi se hace mejor en centros médicos con experiencia en el uso de estos tratamientos.

Gamagramas con I^{131} postoperatorios. Cuando se administra terapia con I^{131}, se debe hacer un gamagrama de todo el cuerpo para documentar la captación de I^{131} del tumor. El gamagrama de todo el cuerpo se debe hacer principalmente porque hasta 25% de los gamagramas post-tratamiento muestran lesiones que pueden ser clínicamente importantes que no se detectaron en el gamagrama diagnóstico.[115] En un estudio de gamagramas pretratamiento y post-tratamiento, los dos difirieron en 27% de los ciclos de tratamiento, pero solamente 10% de los gamagramas post-tratamiento demostraron nuevos focos de enfermedad metastásica clínicamente significativos.[118] Los gamagramas post-tratamiento tuvieron la mayor probabilidad de descubrir importante información clínica nueva en pacientes de menos de 45 años que habían recibido terapia con I^{131} con anterioridad. Por el contrario, en pacientes de mayor edad y pacientes que no habían recibido terapia con I^{131}, los gamagramas post-tratamiento rara vez dieron nueva información que pudiera haber alterado el pronóstico del paciente.[118]

Evaluación y Manejo después de Tratamiento Inicial

Las determinaciones séricas de Tg y las imágenes de todo el cuerpo con I^{131} detectan enfermedad recidivante o residual en la mayoría de

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

pacientes que se han sometido a ablación tiroidea total. Por el contrario, ninguno de los dos estudios es específico para pacientes que se han sometido a lobectomia. Cuando se ha completado la terapia de ablación inicial, se debe medir Tg sérica periódicamente; se debe hacer gamagrama con I^{131} de todo el cuerpo después de suspender terapia con tiroxina o que se administre TSH recombinante humana (rh-TSH). La determinación de Tg sérica se puede medir cuando el paciente está tomando tiroxina, pero la prueba es más sensible cuando se ha suspendido la tiroxina o cuando se administra rh-TSH para aumentar la TSH sérica.[119,120] Utilizando análisis actuales de Tg, los pacientes con niveles medibles de Tg durante supresión de TSH y los que tengan niveles estimulados de Tg de más de 2 ng/mL tienen la probabilidad de tener enfermedad residual o recidivante, aunque la importancia clínica a largo plazo es incierta cuando se detecta la enfermedad solamente con niveles de Tg mínimamente elevados después de estimulación.

TSH Recombinante Humana. Durante el período de seguimiento, se ha requerido tradicionalmente abstención periódica de terapia con hormona tiroidea para aumentar las concentraciones séricas de TSH de manera suficiente para estimular el tejido tiroideo permitiendo que se puedan hacer las determinaciones de Tg sérica y el gamagrama con I^{131} para detectar tejido tiroideo residual o carcinoma. Una alternativa a la abstención de hormona tiroidea es la administración de rh-TSH intramuscular, que estimula la captación tiroidea de I^{131} y liberación de Tg mientras que el paciente sigue con terapia supresora de hormona tiroidea evitando el hipotiroidismo sintomático.[121]

El fármaco se ha aprobado para uso diagnóstico y ha sido probado en dos grandes estudios multicéntricos internacionales. El primer estudio encontró que los gamagramas de todo el cuerpo con I^{131} fueron de buena calidad en pacientes que recibieron dos dosis de 0.9-mg de rh-TSH mientras seguían con la hormona tiroidea. Los resultados fueron equivalentes a los que se obtuvieron con gamagramas después de suspender la hormona tiroidea en 66% de los pacientes, superior en 5% de pacientes e inferior en 29%. Este estudio comprobó que la rh-TSH estimula la captación de I^{131} para captación en gamagramas de todo el cuerpo, pero que la sensibilidad de los gamagramas con I^{131} después de administración de rh-TSH fue menor que después de la abstención de hormona tiroidea.[121]

Un segundo estudio multicéntrico internacional se hizo para evaluar los efectos de dos programas de dosificación con rh-TSH en gamagramas con I^{131} de todo el cuerpo y niveles de Tg al comparar con gamagramas y niveles de Tg obtenidos después de abstención de hormona tiroidea. El método para hacer el gamagrama en este estudio estaba estandarizado con más cuidado y tomó en cuenta el hecho de que la retención de I^{131} fue mayor en pacientes que se hicieron hipotiroideos que en pacientes que recibieron rh-TSH.[120] Los gamagramas fueron concordantes en 89% de los pacientes, superiores en 4% de los pacientes después de rh-TSH y superiores en 8% de pacientes después de abstención de hormona tiroidea, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El principal hallazgo en este estudio fue que la combinación del gamagrama de todo el cuerpo estimulado con rh-TSH y las determinaciones séricas de Tg detectaron 100% de carcinoma metastásico.[120] En este estudio, se administraron 0.9 mg de rh-TSH por vía intramuscular diariamente durante 2 días, seguido por un mínimo de 4 mCi de I^{131} al tercer día. El quinto día se hizo gamagrama de todo el cuerpo y determinación de Tg. Las imágenes con I^{131} de todo el cuerpo se adquirieron después de 30 minutos del rastreo o después de obtener 140,000 cuentas, lo que ocurriera primero. Una Tg sérica de 2.0 ng/mL o más alta obtenida 72 horas después de la

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

última inyección de rh-TSH indica que está presente tejido tiroideo o carcinoma, independientemente de los hallazgos del gamagrama de todo el cuerpo.[120,122]

Este fármaco es bien tolerado. Náusea (10.5%) y una cefalea leve transitoria (7.3%) son sus principales efectos adversos.[120] Está asociado con significativamente menos síntomas y estados disfóricos emocionales que el hipotiroidismo inducido por abstención de hormona tiroidea.[121]

Determinación de Tg Sérica. La determinación de Tg sérica es la mejor forma de detectar tejido tiroideo. La Tg debe medirse cuando se ha estimulado la TSH con abstención de hormona tiroidea o rh-TSH, cuando la Tg sérica tiene una tasa más baja de falsas negativas que el gamagrama de todo el cuerpo con I^{131}.[119,120] Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de varios análisis de Tg varían mucho en distintos laboratorios, incluso cuando se usa un estándar internacional (CRM 457).[123] Por lo tanto se recomienda que el monitoreo de la Tg de los pacientes se haga con el mismo análisis de Tg hecho en el mismo laboratorio. Idealmente, el suero se congela y guarda para futuros análisis en caso necesario, especialmente si se requiere un cambio en análisis de Tg.

Aunque no existen otras fuentes conocidas de Tg para aumentar falsamente los niveles, se deben medir los anticuerpos anti-Tg en la misma muestra sérica tomada para análisis de Tg porque estos anticuerpos (que se encuentran hasta en 25% de pacientes con carcinoma de tiroides) invalidan las determinaciones de Tg sérico en la mayoría de los análisis.[124] Estos anticuerpos característicamente bajan falsamente el valor de Tg en análisis inmunoquimioluminométrico (AIQM) e inmunorradiométrico (AIRM) , mientras que elevan el valor en el radioinmunoensayo más antiguo (RIA). Aunque la importancia clínica de estos anticuerpos no está clara, su persistencia durante más de 1 año después de tiroidectomía y ablación con yodo radiactivo probablemente indica la presencia de tejido tiroideo residual y posiblemente un riesgo de recidiva mayor.[124] En un estudio, 49% de pacientes con concentraciones séricas de Tg indetectables y concentraciones de anticuerpos anti Tg de 100 U/mL o más tuvieron recidiva, comparado con solamente 3% de pacientes con concentraciones séricas de Tg indetectables y concentraciones de anticuerpos anti-Tg de menos de 100 U/mL.[125] En pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune coexistente al momento de la cirugía, los anticuerpos anti-Tg pueden persistir mucho más tiempo. En un estudio de 116 pacientes con anticuerpos anti-Tg antes de tiroidectomía, los anticuerpos siguieron siendo detectables hasta por 20 años en algunos pacientes sin tejido tiroideo detectable y el tiempo medio a la desaparición de los anticuerpos fue de 3 años.[126] Las estrategias basadas en detección de RNA (incluyendo el simporter sodio-yodo [NIS], receptor de TSH y mRNA de Tg) o estrategias basadas en DNA para detectar oncogenes de tiroides en sangre periférica, representan áreas actuales de investigación activa que pueden mejorar la detección de cáncer residual y el monitoreo de estos pacientes, especialmente durante tratamiento con tiroxina o cuando están presentes anticuerpos anti-Tg circulantes.[127,128]

Tratamiento de pacientes con Tg-positiva/gamagrama negativo. Los gamagramas post-tratamiento con I^{131} tienen gran probabilidad de dar información de localización cuando el nivel de Tg sérica está aumentado, pero no se puede encontrar un tumor a la exploración física o con técnicas de localización (tales como gamagramas con I^{131},ultrasonido de cuello, tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (RMN) o tomografía por emisión de positrones (PET). Las metástasis pulmonares se pueden encontrar solamente

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

después de administrar dosis terapéuticas de I^{131} y de obtener un gamagrama de todo el cuerpo a unos cuantos días del tratamiento.[129] En un estudio de 283 pacientes tratados con 100 mCi (3700 MBq) de I^{131}, 6.4% tuvo metástasis de pulmón y metástasis óseas detectadas después del tratamiento que se habían sospechado en base a las altas concentraciones séricas de Tg sérica solamente, pero que no se habían detectado con gamagramas diagnósticos con 2-mCi (74 MBq).[130]

En otro estudio, todos menos uno de 17 pacientes con concentraciones de Tg aumentadas y gamagramas diagnósticos de 5-mCi negativos (185 Mbq) demostraron captación de I^{131} después de 75 a 140 mCi (2775 to 5180 MBq) de I^{131}; más de 50% de estos pacientes tuvo metástasis pulmonares.[131] Desgraciadamente, la mayoría de los pacientes con gamagrama diagnóstico negativo/Tg positiva no eliminan la enfermedad con terapia de I^{131} ; sin embargo, puede disminuir la carga tumoral.[132] Los pacientes que no se benefician con este tratamiento se pueden considerar para estudios experimentales. Actualmente se está haciendo un estudio clínico multicéntrico fase II para probar la hipótesis de que un inhibidor de metilación de DNA, decitabina, puede inducir capacidad de concentración de yodo radiactivo en enfermedad metastásica no evidente en gamagramas diagnósticos. No obstante, los pacientes sin enfermedad residual voluminosa pueden tener una sobrevida prolongada sin recidiva clínica; por lo tanto, su necesidad de terapia antineoplásica sigue siendo incierta. Cuando no es visible un tumor grande en un gamagrama diagnóstico de todo el cuerpo, esto quiere decir que su capacidad para concentrar I^{131}por gramo de tejido es muy baja y de ahí que se puede anticipar su falta de respuesta a la terapia con I^{131}.

El nivel recomendado de Tg para tratamiento ha ido disminuyendo; hace como una década era de aproximadamente 30 o 40 ng/mL, pero ahora es aproximadamente de 10 ng/mL.[129,133] Sin embargo, todavía ningún estudio ha demostrado diminución en morbilidad o mortalidad en pacientes tratados con I^{131} solo basándose en determinaciones aumentadas de Tg. En un estudio de seguimiento a largo plazo, ninguna sugerencia de ventaja en sobrevida se asoció con yodo radiactivo en altas dosis empíricas en pacientes con gamagramas negativos.[134] Además, posibles efectos secundarios a largo plazo (tales como xerostomía, estenosis de conducto nasolagrimal, compromiso de médula ósea y gonadal y el riesgo de otras neoplasias sólidas o hematológicas) pueden anular cualquier beneficio.[109,135]

Supresión de hormona tiroidea de TSH. Algunos autores reportan menos recidivas y mortalidad específica de cáncer en pacientes tratados con terapia supresora de hormona tiroidea.[10,110,136-138] La dosificación promedio para obtener niveles de TSH sérica en el rango eutiroideo es más alto en pacientes con carcinoma de tiroides (2.11 mcg/kg por día) que en aquellos pacientes con hipotiroidismo primario de presentación espontánea (1.62 mcg/kg por día)[139] y se requieren todavía dosis más altas para suprimir TSH sérica en pacientes con carcinoma de tiroides. De cualquier manera el nivel de TSH óptimo a lograrse en pacientes con carcinoma de tiroides es incierto. Un estudio francés encontró que un nivel de TSH constantemente suprimido (0.05 mU/mL) se asociaba con una sobrevida sin recidivas más larga a comparación de niveles de TSH que siempre estaban en 1 mU/mL o más altos, además, el grado de supresión de TSH fue un predictor independiente de recidiva.[137] Un estudio prospectivo de Estados Unidos con 617 pacientes hecho por el Grupo Nacional Cooperativo de Estudio de Tratamiento de Cáncer de Tiroides encontró que la mayor supresión de TSH posiblemente mejoraba la sobrevida libre de progresión en pacientes de alto riesgo etapa III y IV,

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

pero no mejoró la sobrevida en pacientes de bajo riesgo etapa I y II.[138] Estos datos no dan apoyo al concepto de que se requiere supresión excesiva de TSH (hacia un rango tirotóxico e indetectable) para prevenir la progresión de la enfermedad en todos los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. De manera práctica, la dosis más apropiada de hormona tiroidea para la mayoría de los pacientes de bajo riesgo con carcinoma diferenciado de tiroides es la dosis que disminuye la concentración sérica a justo por debajo del límite inferior del rango normal en el análisis que se esté usando. En general se recomienda un mayor grado de supresión para pacientes de riesgo más alto.

Radioterapia externa adyuvante. No se han completado estudios prospectivos controlados utilizando RT externa adyuvante. Un intento reciente para llevar a cabo dicho estudio encontró una resistencia marcada a la división aleatoria entre la mayoría de los pacientes candidatos a participar en tal estudio.[140] Un estudio retrospectivo demostró una ventaja con RT externa adyuvante después de yodo radiactivo en pacientes de más de 40 años que tienen cáncer papilar invasivo de tiroides (T4) y compromiso ganglionar (N1).[141] Las recidivas locales al igual que la falla locorregional y a distancia mejoraron significativamente. Un segundo estudio demostró tasa de sobrevida específica a la causa y sin recidiva en pacientes seleccionados tratados con RT externa adyuvante (además de tiroidectomía total y terapia de supresión de TSH con hormona tiroidea) para carcinoma papilar de tiroides con residual microscópico. No todos los pacientes recibieron terapia con yodo radiactivo.[35] No se demostró ninguna ventaja en pacientes con carcinoma folicular de tiroides u otros subgrupos de carcinoma papilar de tiroides. Los pacientes con carcinoma papilar residual microscópico después de cirugía eliminan más completamente la enfermedad después de recibir RT (90%) que cuando no la reciben (26%).[142] Los pacientes con carcinoma microscópico folicular invasivo después de cirugía también eliminan con mayor frecuencia la enfermedad cuando se administra RT externa (53%) que cuando no se administra (38%).[142] Sin embargo, estos pacientes no habían recibido yodo radiactivo. Una ventaja similar se ha demostrado nada más con yodo radiactivo en pacientes comparables tratados con yodo radiactivo después de cirugía.[142]

Quimioterapia, radioterapia externa y extirpación quirúrgica de metástasis. Las lesiones que no concentran I^{131} adecuadamente y las metástasis esqueléticas aisladas se deben considerar para extirpación quirúrgica o radioterapia externa. Las metástasis cerebrales presentan un problema especial debido a que la terapia con I^{131} puede inducir edema cerebral. Una vez que se diagnostican metástasis cerebrales, la mortalidad específica de la enfermedad es muy alta (67%), con una sobrevida media reportada de 12.4 meses en un estudio retrospectivo. La sobrevida mejoró significativamente con resección quirúrgica de uno o más focos tumorales.[143]

Los tumores que ponen en peligro la vida refractarios a todas las otras formas de tratamiento pueden ser tratados paliativamente con doxorrubicina, aunque la tasa de respuesta es mala.[36] La experiencia con quimioterapia en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides es limitada porque la mayor parte de los tumores recidivantes responden bien a la cirugía, tratamiento con I^{131} o RT externa. El uso principal de la quimioterapia es para tumores que no son extirpables quirúrgicamente, que no responden al I^{131} y que se han tratado o no se puedan tratar con RT externa. Entre 49 pacientes con carcinoma diferenciado metastásico de tiroides que se trataron con cinco protocolos de quimioterapia, solamente dos pacientes (3%) tuvieron respuestas objetivas.[144] En una revisión de series publicadas, 38% de pacientes presentó respuesta (definida como una disminución en masa tumoral) con doxorrubicina.[145] La quimio-

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

terapia combinada no es claramente superior a la terapia con doxorrubicina sola.[36] Además del estudio fase II de decitabina descrito previamente, actualmente se están haciendo estudios clínicos de pacientes con enfermedad metastásica que incluyen: (1) estudio fase II de celecoxib; (2) estudio fase II de cisplatino, doxorrubicina y tamoxifeno y (3) estudio fase I de depsipeptide.

Se han propuesto otros estudios fase II que incluyen medicamentos en investigación tales como (1) el inhibidor histona deacetilasa disponible por via oral, SAHA; (2) el inhibidor de proteasoma, bortezomib; (3) un novedoso inhibidor de cinasa raf y (4) inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

Carcinoma Papilar de Tiroides

Tratamiento Quirúrgico

Los estudios antes de la cirugía deberán incluir una radiografía de tórax. Se debe hacer una TAC/RMN si la lesión es fija o subesternal (se debe evitar el medio de contraste con yodo a menos que sea esencial). Un ultrasonido de cuello también puede proporcionar información adicional. En un reporte, el ultrasonido cervical antes de cirugía primaria para enfermedad de diagnóstico reciente identificó sitios metastásicos no apreciados en la exploración física de 20% de pacientes y la estrategia quirúrgica se modificó en muchos pacientes.[146] La recomendación del panel de las guías para evaluar la movilidad de las cuerdas vocales resultó en un consenso no unánime (categoría 2B).

Los miembros del panel están de acuerdo en las características de pacientes que requieren tiroidectomía total y linfadenectomía (si los ganglios son positivos) como tratamiento primario (ver PAP-1). Sin embargo, hubo un desacuerdo importante acerca del tipo de cirugía de preferencia en pacientes que se consideran de bajo riesgo para mortalidad específica por cáncer. La mayoría de los miembros del panel optaron por tiroidectomía total en cualquier paciente en quien se identificara carcinoma papilar de tiroides preoperatoriamente o durante la cirugía, mientras que una minoría de los miembros del panel consideraron firmemente que, inicialmente, una lobectomía con istmectomía es una cirugía adecuada para pacientes con menor riesgo (categoría 3). En pacientes que se someten a lobectomía con istmectomía (pacientes de menor riesgo), la enfermedad con variante agresiva, enfermedad multifocal, márgenes positivos o metástasis a ganglios cervicales hacen necesario considerar una tiroidectomía complementaria (categoría 3); sin embargo, hubo un desacuerdo importante respecto a esta recomendación. Se debe señalar que la *enfermedad de variante agresiva* se define como la que presenta características de células altas, columnares, insulares, oxifílicas o mal diferenciadas.

El panel acordó que la tiroidectomía complementaria es apropiada en caso de cualquier tumor grande (> 4 cm) con márgenes positivos o con invasión extratiroidea macroscópica (T3 o T4). El carcinoma papilar descubierto incidentalmente de 1 cm o mayor puede necesitar una tiroidectomía complementaria (categoría 3) si se presenta un ganglio clínicamente sospechoso, lesión contralateral o ganglio peritiroideo, alguna variante agresiva o enfermedad multifocal (categoría 3) (ver PAP-2). También se puede considerar la determinación de Tg y anticuerpos anti-Tg y ultrasonido de cuello como una alternativa a la tiroidectomía complementaria (categoría 3). Las guías indican que la lobectomía es suficiente para tumores extirpados con márgenes negativos, sin lesión contralateral y sin ninguna evidencia de factores adversos o carcinomas papilares pequeños (< 1 cm) aunque tengan una o más características adversas encontrados incidentalmente en los cortes patológicos

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

finales cuando se hace cirugía de tiroides para enfermedad benigna. También se puede considerar la determinación de Tg y anticuerpos anti-Tg y el ultrasonido de cuello para vigilar tumores de menos de 1 cm de diámetro con márgenes negativos, sin lesión contralateral y sin ganglios linfáticos sospechosos. La terapia con hormona tiroidea para reducir TSH sérica a concentraciones bajas o normales bajas también se debe considerar en estos pacientes.

Yodo Radiactivo

Gamagramas postoperatorios de todo el cuerpo con I^{131}. Llevar a cabo un gamagrama diagnóstico de todo el cuerpo con I^{131} antes de la terapia con I^{131} es una recomendación categoría 2B. El panel recomienda que esta decisión se considere contra el problema de aturdimiento que se presenta con los gamagramas diagnósticos con I^{131}.[147] Un gamagrama diagnóstico de todo el cuerpo con I^{123} no implica riesgo de aturdimiento. Las alternativas a llevar a cabo un gamagrama diagnóstico con I^{131} son obtener un gamagrama con I^{123} antes de tratamiento con I^{131} o un gamagrama de todo el cuerpo algunos días después del tratamiento con I^{131}, denominado "gamagrama post-tratamiento con I^{131}" en las guías. Si se administra yodo radiactivo después de un estudio diagnóstico con I^{131}, se debe minimizar el intervalo entre las dosis de yodo radiactivo.

Ablación del remanente tiroideo con yodo radiactivo. La decisión de hacer una ablación de la captación en el lecho tiroideo se relaciona estrechamente con la extensión de la cirugía de tiroides y no se recomienda para pacientes que se han sometido a lobectomía o lobectomía e istmectomía como tratamiento inicial. Aunque existe un debate acerca del uso de I^{131} para hacer una ablación del lugar de captación en el lecho tiroideo después de tiroidectomía total, las guías recomiendan (categoría 2B) ablación adyuvante con yodo radiactivo si el paciente se ha sometido a tiroidectomía total y si el lecho tiroideo es positivo en un gamagrama diagnóstico. La administración empírica de yodo radiactivo sin un gamagrama diagnóstico no se recomienda por parte del panel para uso rutinario. En pacientes con Tg detectable pero en niveles de más de 10 ng/mL que no están recibiendo hormona tiroidea y que tienen gamagramas con yodo radiactivo negativos, algunos miembros del panel piensan que es necesario considerar terapia con yodo radiactivo con un gamagrama post-tratamiento, mientras que otros no están de acuerdo con ello (categoría 3).[148]

Tratamiento con Yodo Radiactivo. Se aconseja terapia con I^{131} en pacientes con tumores que se encuentran en la exploración, estudios de imagen o por niveles de Tg sérica aumentados si es que estos tumores no se pueden extirpar quirúrgicamente y sí concentran I^{131}. Las recomendaciones de tratamiento post-quirúrgico incluyen cuatro opciones, basadas en el nivel de Tg sérico y los resultados de un gamagrama de todo el cuerpo con I^{131}, al igual que en el nivel general de acuerdo entre los miembros del panel respecto a sus recomendaciones de la terapia con I^{131} (ver PAP-4). En pacientes con aumento en el nivel de Tg a más de 10 ng/mL y gamagrama de todo el cuerpo negativo, se debe considerar tratamiento con I^{131} y rastreo post-tratamiento con I^{131} (categoría 3). En pacientes con un sitio metastásico que sea positivo en el gamagrama con yodo radiactivo, el panel recomienda tratamiento con I^{131} y un gamagrama post-tratamiento con I^{131}; sin embargo, se asume que el tumor palpable en cuello se habría extirpado quirúrgicamente antes de cualquier tratamiento con yodo radiactivo. Un tercer grupo de pacientes incluye aquellos con un lecho tiroideo positivo en el gamagrama con yodo radiactivo; el panel recomienda tratamiento adicional con yodo radiactivo (categoría 2B) y un gamagrama post-tratamiento en estos pacientes como se mencionó previamente. El panel está de acuerdo que para pacientes con Tg

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

indetectable y gamagramas con yodo radiactivo negativos, no se necesita tratamiento con yodo radiactivo. Las dosis de I^{131} no se especifican en las guías, excepto cuando se sospecha enfermedad recidivante basándose en valores altos de Tg sérica y estudios negativos de imagen. En este caso, se recomienda considerar una dosis empírica fija de 100 a 150 mCi de I^{131}. Las guías recomiendan que se haga un gamagrama de todo el cuerpo post-tratamiento para evaluar la concentración del isótopo en focos tumorales e identificar nuevas áreas de crecimiento tumoral no vistas en los gamagramas diagnósticos después de que se administra la terapia con I^{131}.

Radioterapia Externa Adyuvante

Las guías recomiendan que se considere RT externa en pacientes mayores de 45 años con T4a (con invasión extratiroidea quirúrgicamente evidente) y sin enfermedad residual macroscópica en cuello.

Supresión de TSH con Tiroxina

Después de resección tiroidea total, se requiere terapia con tiroxina y es aconsejable aún después de lobectomía e istmectomía. El nivel de supresión de TSH no está estipulado debido a que los datos son conflictivos al respecto. De manera práctica, la dosis más apropiada de hormona tiroidea para la mayoría de los pacientes de bajo riesgo con cáncer diferenciado de tiroides es una dosis que disminuye la concentración de TSH sérica a justo por debajo del límite inferior del rango normal. Como mínimo requisito, no se debe permitir que los pacientes tengan niveles aumentados de TSH debido a que esto representaría un tratamiento inadecuado tanto de hipotiroidismo postquirúrgico como de carcinoma diferenciado de tiroides. Generalmente se recomienda un grado mayor de supresión de TSH en pacientes con riesgo más alto.

Vigilancia y Mantenimiento

Las guías recomiendan lo siguiente (ver PAP-5): (1) vigilancia a largo plazo y mantenimiento con una exploración física cada 3 a 6 meses durante 2 años, después cada año si los pacientes siguen libres de actividad tumoral; (2) gamagramas diagnósticos de todo el cuerpo con I^{131} cada 12 meses hasta un gamagrama negativo (con abstención de hormona tiroidea o rh-TSH) si los pacientes se sometieron a tiroidectomía total y ablación (con una alta probabilidad de terapia, se sugiere abstención de hormona tiroidea; (3) si no hay tratamiento, se sugiere el uso de rh-TSH); (4) determinaciones séricas de TSH y Tg con anticuerpos anti-Tg a los 6 y 12 meses, posteriormente cada año si no hay actividad tumoral; (5) considerar ultrasonido periódico de cuello y radiografías de tórax y (6) considerar imagenología adicional sin yodo radiactivo (FDG PET CT si Tg 10 ng/mL) si los gamagramas con I^{131} son negativos y la Tg estimulada aumenta más de 2 a 5 ng/mL. Los clínicos también deben considerar Tg estimulada con rh-TSH en pacientes de bajo riesgo con ultrasonido de cuello negativo. El panel reconoce que los niveles de Tg establecidos como límite continuarán evolucionando conforme se vayan introduciendo nuevos análisis de Tg.

Los niveles séricos de Tg recomendados en las guías tienen distintos puntos límite en respuesta al aumento en TSH sérico después de la abstención de hormona tiroidea o estimulación con rh-TSH. La Tg sérica generalmente no se eleva tanto después de rh-TSH como después de abstención de hormona tiroidea; por lo tanto, los puntos límite de Tg son más bajos después de estimulación con rh-TSH que después de abstención de hormona tiroidea. Las condiciones para realizar gamagramas de todo el cuerpo con I^{131} estimulados con rh-TSH estipulan el uso de dosis de 4-mCi ^{131}(basadas en las dosis utilizadas en el estudio pivote fase III)[120] y un tiempo de rastreo de 30

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

minutos o hasta que se obtengan 140,000 cuentas.

Enfermedad Recidivante

El panel está de acuerdo en que la primera opción de tratamiento para enfermedad recidivante es cirugía si el tumor se puede localiza y es extirpable (ver PAP-5). En caso de recidivas locorregionales que no se puedan operar, se recomienda terapia con I^{131} combinada con RT para tumores que concentran I^{131}y radioterapia externa sola para aquéllos que no concentran I^{131}. Se recomiendan varios abordajes terapéuticos para enfermedad metastásica (ver PAP-6), dependiendo del sitio y número de focos tumorales. Se deberá considerar cirugía para metástasis esqueléticas con tumores sintomáticos o aquéllos que se localicen en extremidades que sustenten peso. Otras opciones terapéuticas son tratamiento con I^{131} (si el gamagrama de todo el cuerpo es positivo) y/o RT externa. Se puede considerar terapia con bifosfonatos intravenosa para metástasis óseas sintomáticas. También se puede considerar embolización de metástasis.[149] Para metástasis solitarias al SNC, se debe considerar extirpación quirúrgica en casos apropiados y/o tratamiento con yodo radiactivo (con profilaxis de rh-TSH y esteroides) si es positivo el gamagrama con yodo radiactivo y/o RT externa. Para otros sitios extracervicales, se recomienda extirpación quirúrgica de metástasis seleccionadas, que estén creciendo o sintomáticas; para otros tumores diseminados, se deberá considerar dosimetría con I^{131} si el tumor concentra el radioisótopo o quimioterapia sistémica si el tumor no lo concentra.[150] Como la quimioterapia ha sido en general desalentadora, las guías recomiendan considerar estudios clínicos para tumores que no concentran I^{131}. El panel no recomendó ningún estudio específico debido a que el rango de opciones disponible para pacientes es variable.

Carcinoma Folicular de Tiroides

Debido a que el diagnóstico y tratamiento de carcinoma papilar y folicular es semejante, solamente se señalan las diferencias importantes en el manejo del carcinoma folicular de tiroides. La AAF no es tan específica para carcinoma folicular de tiroides como lo es para carcinoma papilar y explica las principales diferencias en el manejo de los dos tipos de tumores. El diagnóstico citológico de la AAF de "neoplasia folicular" comprobará ser un adenoma folicular benigno en 80% de los casos. Sin embargo, 20% de pacientes con "neoplasia folicular" se diagnostica finalmente como carcinoma folicular de tiroides cuando se evalúa la patología final. El diagnóstico de carcinoma folicular requiere evidencia de invasión del nódulo transcapsular o invasión vascular. Debido a que la mayoría de los pacientes con "neoplasia folicular" tiene enfermedad benigna, solamente se recomienda tiroidectomía total si es aparente un cáncer invasivo o metastásico en el momento de la cirugía o si el paciente opta por tiroidectomía total para evitar un segundo procedimiento si se encuentra cáncer al hacer la revisión patológica. De otra manera, se aconseja lobectomía e istmectomía como procedimiento quirúrgico inicial cuando la citología de AAF se interprete como "neoplasia folicular". Si se encuentra carcinoma folicular invasivo (invasión vascular extensa) en los cortes histológicos definitivos, se recomienda completar rápidamente la tiroidectomía.

Se deberá considerar tiroidectomía complementaria para tumores que, en los cortes histológicos definitivos, sean carcinomas foliculares de mínima invasión de más de 4 cm. El cáncer *mínimamente invasivo* se caracteriza como un tumor bien definido con unos cuantos focos microscopios capsulares y/o de invasión vascular y con frecuencia requiere que se examinen por lo menos 10 cortes histológicos.[151] A estos tumores también sencillamente se les

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

puede dar seguimiento, porque los carcinomas foliculares de mínima invasión tienen un excelente pronóstico. Sin embargo, la mortalidad atribuida al carcinoma folicular de mínima invasión ocasionalmente llega a ocurrir. Las otras características del manejo y seguimiento del carcinoma folicular son idénticas a aquellas del carcinoma papilar con la excepción de que la RT adyuvante no se usa como una medida adyuvante postoperatoria para lesiones avanzadas (es decir, T4a). Sin embargo, la RT se usa para enfermedad irresecable que está creciendo en el cuello. Puede usarse ablación adyuvante con yodo radiactivo del lecho tiroideo (categoría 2B), tratamiento con yodo radiactivo y gamagrama post-tratamiento (ver FOLL-3) igual que en caso de carcinoma papilar. La decisión de hacer un gamagrama de todo el cuerpo con I^{131} antes de administrar terapia con I^{131} es una recomendación categoría 2B tanto para carcinoma folicular como papilar.

Carcinoma de Células de Hürthle

Este tumor (también conocido como carcinoma de células oxifílicas) generalmente se considera una variante de carcinoma de folicular de tiroides, aunque el pronóstico de carcinoma de células de Hürthle es peor. La variante de células de Hürthle del carcinoma papilar es rara y parece tener un pronóstico semejante al del carcinoma folicular de tiroides.[152] El manejo de este carcinoma de células de Hürthle es casi idéntico al del carcinoma folicular excepto que (1) con frecuencia se presentan metástasis ganglionares locorregionales y (2) los tumores metastásicos de células de Hürthle tienen menos probabilidad de concentrar I^{131}. La RT adyuvante se utiliza postoperatoriamente para lesiones de Hürthle avanzadas (es decir, T4a), semejante al manejo de carcinoma papilar (ver HÜRT-3). No obstante, se ha reportado que el tratamiento adyuvante con terapia de yodo radiactivo disminuye el riesgo de recidiva locorregional y se debe considerar después de tiroidectomía.[64] Las metástasis ganglionares cervicales también son más comunes que en carcinoma folicular y por lo tanto pueden ser apropiadas las linfadenectomías regionales en presencia de la enfermedad. Se puede utilizar RT postoperatoria para lesiones avanzadas. El panel recomienda (categoría 2B) que se haga un gamagrama diagnóstico de todo el cuerpo (categoría 2B) con I^{131} antes de que se administre terapia con I^{131}.

Carcinoma Medular de Tiroides

El carcinoma medular de tiroides (CMT) se deriva de las células neuroendócrinas parafoliculares o células C de la tiroides.[153] El CMT esporádico abarca 80% de todos los casos de la enfermedad. El resto de los casos consiste en síndromes hereditarios como la neoplasia endócrina múltiple tipo 2A (NEM 2A), NEM 2B, o carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). Debido a que las células C predominantemente se localizan en la porción superior de cada lóbulo tiroideo, los pacientes con enfermedad esporádica característicamente se presentan con nódulos en el polo superior. La adenopatía cervical metastásica aparece aproximadamente en 50% de pacientes en su presentación inicial. Los síntomas de compresión o invasión de la vía aerodigestiva superior se reporta en aproximadamente 15% de pacientes con enfermedad esporádica.[154]

Los síntomas por metástasis a distancia en pulmón o hueso se presentan en 5% a 10% de pacientes. La capacidad del tumor de secretar cantidades medibles de calcitonina junto con otros péptidos activos en hormonas (como hormona adrenocorticotrófica [ACTH] o péptido relacionado con el gen de calcitonina [CGRP]) ocasionalmente pueden contribuir al desarrollo de diarrea, síndrome de Cushing o sonrojamiento facial en muchos pacientes con enfermedad avanzada. La enfermedad esporádica

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

característicamente se presenta en la quinta o sexta década de la vida. Puede haber una ligera preponderancia femenina. Las formas familiares de la enfermedad tienden a presentarse en edades tempranas y el riesgo de desarrollo concomitante o posterior de feocromocitoma e hiperparatiroidismo siempre debe ser una consideración.

Evaluación y Diagnóstico del Nódulo

Los pacientes con carcinoma medular se pueden identificar usando diagnóstico patológico o tamizaje genético prospectivo. En el algoritmo de las guías se incluyen rutas por separado (ver MEDU-1) dependiendo del método de identificación que se utilice.

El CMT generalmente se sospecha después de AAF de un nódulo solitario. La determinación rutinaria de concentración de calcitonina sérica no se recomienda como escrutinio para CMT en un paciente con un nódulo solitario. Sin embargo, los reportes sugieren que tal vez hasta 3% de pacientes con enfermedad nodular tiroidea tendrán nivel de calcitonina sérica aumentada cuando se determine mediante un análisis inmunométrico sensible; 40% de estos pacientes tendrán un CMT en la tiroidectomía.[155-157] Debido al gasto (el costo estimado es de $12,500 por diagnóstico de cada caso de CMT que no se pudiera identificar por otro medio), la determinación rutinaria de concentración de calcitonina sérica no se recomienda para evaluar a un paciente con enfermedad nodular tiroidea.[158,159]

En pacientes con familiares conocidos con CMT, un escrutinio familiar prospectivo puede identificar portadores de la enfermedad mucho tiempo antes de que se observen signos y síntomas.[160] Al usar el abordaje tradicional de secreción estimulada de calcitonina con pentagastrina o infusión de calcio, 65% de portadores del gen de NEM 2A tendrán niveles de calcitonina anormales para cuando lleguen a la edad de 20 años; 95% tendrán un nivel aumentado de calcitonina al llegar a los 35 años.[161] Comparado con la enfermedad esporádica, la edad clásica de presentación para la enfermedad familiar es la tercera década, sin ninguna preferencia de sexo. En NEM 2A, rara vez se presentan signos o síntomas de hiperparatiroidismo o feocromocitoma antes que los de CMT, aún cuando no se haga escrutinio. Todas las formas familiares de CMT, y NEM 2 se heredan de manera autosómica dominante.

Las mutaciones en el proto-oncogen RET se encuentran por lo menos en 95% de familiares con NEM 2A y 88% de CMTF.[160] El proto-oncogen RET codifica para un receptor de tirosin-cinasa asociado a la membrana celular asociado con un factor neutrófico derivado de línea celular glial. Las mutaciones asociadas con NEM 2A y CMTF se han identificado principalmente en varios codones de los dominios extracelulares ricos en cisteína de los exones 10, 11 y 13, mientras que NEM 2B y algunas mutaciones de CMTF se encuentran dentro de los exones intracelulares 14-16 (ver Tabla 2). Mutaciones somáticas en los exones 11, 13 y 16 también se han encontrado por lo menos en 25% de tumores de CMT esporádicos, particularmente la mutación del codón 918 que activa la función de tirosin-cinasa del receptor y se asocia con un pronóstico más malo para el paciente. Aproximadamente 6% de pacientes con CMT esporádico clínicamente son portadores de una mutación de línea germinal en RET, llevando a la identificación de nuevos familiares con múltiples individuos afectados sin diagnóstico previo.[162] Las pruebas genéticas de mutaciones del proto-oncogen RET se deben fomentar para todos los pacientes con diagnóstico reciente de CMT aparentemente por clínica de tipo esporádico, al igual que las pruebas de tamizaje para niños y adultos entre familiares conocidos con formas hereditarias de CMT. Basándose en la frecuencia relativa de mutaciones en ciertos exones, el análisis mutacional debe empezar con el exón 11, seguido en

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

forma secuencial de los exones 10, 16, 13, 14, y 15.[160] Aunque se pueden identificar mutaciones comunes con pruebas comerciales disponibles, solamente un número limitado de centros lleva a cabo los análisis más detallados que se requieren para identificar las mutaciones menos comunes. Generalmente se reporta una tasa de error de 3% a 5%, subrayando la importancia de repetir las pruebas de por lo menos dos muestras de sangre obtenidas independientemente en más de un laboratorio para minimizar la probabilidad de resultados tanto falsos positivos como falsos negativos.[163]

Los abordajes generalmente aceptados para los estudios preoperatorios incluyen determinación de marcadores séricos (calcitonina y antígeno carcinoembrionario [ACE]) con tamizaje de los pacientes con mutaciones del proto-oncogen RET de línea germinal para feocromocitoma (NEM 2A y 2B) e hiperparatiroidismo (NEM 2A). El panel subraya la importancia de diagnosticar y tratar prospectivamente un feocromocitoma coexistente antes de llevar a cabo el tratamiento quirúrgico para CMT. También se debe evaluar la movilidad de las cuerdas vocales (categoría 2B). El ultrasonido preoperatorio se puede utilizar en adultos con enfermedad clínica para evaluar adenopatía locorregional, pero el panel no tuvo acuerdo respecto a su uso en pacientes jóvenes identificados con tamizaje genético prospectivo, en quienes la frecuencia de metástasis a ganglios es bastante baja.

Etapificación

En comparación con el carcinoma de tiroides diferenciado, existen menos abordajes para la etapificación de CMT. Los criterios TNM para etapificación clinicopatológica se basan en el tamaño del tumor, la presencia o ausencia de invasión extratiroidea, metástasis ganglionares locorregionales y metástasis a distancia (ver Tabla 1) (estos criterios corresponden a la 6a. edición del manual de etapificación de la AJCC).[58] Un CMT de menos de 2 cm de diámetro sin evidencia de enfermedad fuera de la glándula tiroides se considera etapa I. Cualquier tumor grande (> 2 cm pero 4 cm) limitado a la tiroides sin metástasis ganglionares o a distancia se clasifica como etapa II. La presencia de metástasis al nivel 6 de cuello, invasión extratiroidea mínima o tamaño de tumor mayor de 4 cm coloca al paciente en etapa III. El tumor que se extiende fuera de los tejidos blandos peritiroideos, afectando ganglios más allá del nivel VI, o que se disemina a distancia se clasifica como etapa IV.

Se debe señalar que todos los estudios de seguimiento recientes (mencionados en este manuscrito) que reportan sobre la etapificación TNM de la AJCC se refieren a la 5a. edición y no a la 6a.[58] En un estudio con un periodo de seguimiento medio de sólo 4 años, la mortalidad por CMT fue de 0% para etapa I, 13% para etapa II, 56% para etapa III y 100% para etapa IV.[164] Otra clasificación para etapificación propuesta por DeGroot define la enfermedad etapa I como localizada en la tiroides y la etapa II limitada a la tiroides o ganglios locorregionales.[165] La extensión extratiroidea o extraganglionar caracterizan la etapa III y las metástasis a distancia la etapa IV. Al usar este método, la sobrevida disminuye significativamente con la asignación de mayor etapa. En particular, la presencia de tumor etapa III o IV aumenta el riesgo de mortalidad por CMT por lo menos a siete veces más y tiene una sobrevida media específica de la enfermedad de 3 a 5 años.[154] Un tercer método, utilizado por el National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group,[34] define la enfermedad etapa I como la lesión premaligna por hiperplasia de células C, generalmente identificada sólo como un hallazgo incidental excepto cuando se encuentra al hacer un escrutinio familiar. La enfermedad etapa II es un tumor primario de

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

menos de 1 cm sin metástasis locorregionales o a distancia. El tumor etapa III es un tumor mayor de 1 cm o con metástasis ganglionares locorregionales. La presencia de metástasis a distancia define la enfermedad etapa IV.

Sin embargo, a estas clasificaciones les faltan otros factores pronósticos importantes. Es notable la falta de consideración de la edad en el momento del diagnóstico. Los pacientes menores de 40 años al momento del diagnóstico tienen una tasa de sobrevida a 5 y 10 años específica de enfermedad de aproximadamente 95% y 75%, respectivamente, comparada con 65% y 50% en pacientes de más de 40 años.[154] Al controlar el efecto de la edad al hacer el diagnóstico, el pronóstico de los pacientes con enfermedad hereditaria (que clásicamente se diagnostican a una edad anterior) resulta probablemente similar al de aquellos con enfermedad esporádica.[166,167] Sin embargo, a pesar de una edad incluso más joven al momento del diagnóstico, los pacientes con NEM 2B que tienen CMT tienen más probabilidad de tener enfermedad localmente agresiva que aquellos que tienen NEM 2A o CMTF.[167] Otros factores que pueden ser importantes para anticipar un peor pronóstico incluyen: (1) la heterogeneidad y escasez de calcitonina en una tinción inmunológica del tumor;[168] (2) un nivel de ACE que se eleva rápidamente, particularlmente cuando el nivel de calcitonina es estable[169] y (3) hipercalcitoninemia residual postoperatoria. [164] El valor predictivo de la etapificación TNM puede mejorar con la incorporación del tipo de enfermedad (esporádica o familiar) y la presencia de adenopatía, bilateral o unilateral.[170] Con mayor estudio, mutaciones específicas de línea germinal o somáticas en RET también pueden ser factores predictivos útiles del resultado de la enfermedad. Desde luego, la presencia de una mutación en el exón 16 en un tumor esporádico o asociado con NEM 2B se asocia con enfermedad más agresiva.[171]

Manejo Quirúrgico

Aún en pacientes que aparentemente tienen enfermedad esporádica, la posibilidad de NEM 2 amerita que se compruebe que no está presente una mutación del proto-oncogen RET o que preoperatoriamente se excluya un hiperparatiroidismo y feocromocitoma. La tiroidectomía total está indicada en todos los pacientes con CMT, especialmente en consideración de la alta frecuencia de bilateralidad tanto en enfermedad esporádica como familiar.[154] Si un paciente con enfermedad hereditaria se diagnostica suficientemente pronto, la recomendación es hacer una tiroidectomía total para cuando se llega a los 5 años. Se recomienda tiroidectomía total en el primer año de vida o al diagnosticar a pacientes con NEM 2B con mutaciones de los codones 883, 918 o 922 en RET. En pacientes con mutaciones en los codones 768, 790, 791 y 804, la mortalidad del carcinoma medular de tiroides puede ser más baja. En pacientes con estas mutaciones en RET se pueden continuar las pruebas anuales de provocación de calcitonina (calcio); se puede diferir la tiroidectomía total y la disección ganglionar central hasta que las pruebas se vuelvan anormales después de la edad de 5 años.[172] Puede ser pertinente retrasar la tiroidectomía hasta los 10 años de edad en niños con mutaciones en los codones 768, 790 y 791 debido a la presentación tardía del desarrollo de carcinoma medular de tiroides.[173]

Las variaciones en la estrategia quirúrgica dependen del riesgo de metástasis ganglionares locorregionales y la incorporación de resección paratiroidea simultánea por hiperparatiroidismo. Se prefiere una disección bilateral central de cuello (nivel VI) en todos los pacientes con CMT demostrado por patología y en aquellos con NEM 2B. En los pacientes con NEM 2A que tengan tiroidectomía profiláctica, se debe considerar la disección bilateral central de cuello

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

(nivel VI) si los pacientes tienen una prueba de calcitonina estimulada con calcio elevada o si el ultrasonido demuestra una anormalidad tiroidea o ganglionar. De manera similar, las linfadenectomías radicales de cuello (niveles II a V) se consideran para pacientes con tumores primarios de 1 cm de diámetro o mayores (> 0.5 cm en pacientes con NEM 2B) o para pacientes con metástasis a ganglios linfáticos del compartimento central. Con un diagnóstico concurrente de hiperparatiroidismo en NEM 2A, el cirujano debe dejar o autotrasplantar el equivalente de una glándula paratiroidea si hay hiperplasia multiglandular. La criopreservación del tejido paratiroideo extirpado debe ser una consideración para permitir implantes futuros en caso de hipoparatiroidismo iatrogénico. Las linfadenectomías radicales desfigurantes no mejoran el pronóstico y no están indicadas. En la presencia de tumor macroscópicamente invasivo, pueden ser apropiados procedimientos más extensos con resección de estructuras afectadas en el cuello. De preferencia se deben emplear abordajes que conserven la función. La terapia con hormona tiroidea postoperatoria está indicada, pero la supresión de TSH no es apropiada porque las células C carecen de receptores TSH.

Radioterapia Adyuvante

La RT externa no se ha estudiado adecuadamente como terapia adyuvante en carcinoma medular. Se han reportado pequeños adelantos en sobrevida libre de actividad tumoral local después de RT externa en pacientes seleccionados, como aquellos con invasión extratiroidea o compromiso ganglionar locorregional extenso. Sin embargo, la mayoría de los centros no tienen experiencia con RT adyuvante para esta enfermedad. Cuando se usa RT externa, es característico administrar 40 Gy en 20 fracciones en los ganglios linfáticos cervicales, supraclaviculares y mediastinales a lo largo de 4 semanas, con dosis de refuerzo posteriores de 10 Gy en cinco fracciones al lecho tiroideo.[115] Se puede considerar RT adyuvante en pacientes con enfermedad T4a. En lo que respecta al carcinoma diferenciado, también puede administrarse RT externa para paliar metástasis óseas dolorosas o en progresión.

Calcitonina Persistentemente Elevada

Las concentraciones séricas de calcitonina y ACE se deberán medir 2 a 3 después de cirugía. Los pacientes con un nivel de calcitonina bajo o que no se pueda determinar se pueden considerar para pruebas de estimulación con infusión de calcio;[174] sin embargo, la importancia clínica de la enfermedad residual identificada solamente mediante estimulación con niveles basales normales es incierta. Aproximadamente 80% de pacientes con CMT palpable y 50% con CMT no palpable pero macroscópico que se someten a supuesta resección curativa tienen valores de calcitonina sérica estimulada o basal que indican enfermedad residual. Los pacientes con enfermedad residual se pueden beneficiar de mayor evaluación para detectar o enfermedad residual extirpable en el cuello o la presencia de metástasis a distancia. Los pacientes con un valor de calcitonina sérica basal mayor a 1000 pg/mL y sin CMT evidente en el cuello y mediastino superior probablemente tienen metástasis a distancia, muy probablemente en el hígado. Sin embargo, ocasionalmente los pacientes presentan niveles séricos relativamente bajos de ACE y calcitonina, pero con enfermedad metastásica extensa; por lo tanto, no es irracional usar imagenología postoperatoria de etapificación inicial a pesar de la ausencia de marcadores séricos muy altos.

El pronóstico de pacientes con hipercalcitoninemia postoperatoria depende primariamente de la extensión de la enfermedad al momento de la cirugía inicial. En un estudio de 31 pacientes (10 pacientes con aparente enfermedad esporádica, 15 pacientes con NEM 2A y 6 pacientes con NEM 2B), las tasas de sobrevida a 5 y 10 años fueron 90% y 86% respectivamente.[175] Dos estudios han reportado tasas

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

más altas de mortalidad en pacientes con valores altos de calcitonina sérica postoperatoria, con más de 50% de pacientes presentando recidiva durante un seguimiento promedio de 10 años.[164,176] Una linfadenectomía de rutina o la extirpación de tumor palpable generalmente no logran normalizar las concentraciones de calcitonina sérica en esos pacientes; por lo tanto, algunos han concentrado la atención en la erradicación de depósitos de tumor microscópico con intención curativa en pacientes sin metástasis a distancia. Una disección extensa para extirpar todo el tejido ganglionar y perigangliónar del cuello y mediastino superior se reportó por primera vez para normalizar los niveles de calcitonina sérica en 4 de 11 pacientes al menos a 2 años postoperatorios.[177] En estudios posteriores más grandes, 20% a 40% de pacientes que se sometieron a microdisección de los compartimentos bilaterales del cuello se curaron bioquímicamente, con mínima morbilidad perioperatoria.[178,179]

Cuando se planea repetir la cirugía con intención curativa, la evaluación preoperatoria deberá incluir imagenología locorregional (como ultrasonido del cuello y mediastino superior) tratando de excluir pacientes con metástasis a distancia, lo cual podría incluir TAC de tórax y TAC o RMN de abdomen. Se puede hacer evaluación laparoscópica del hígado si no se detectan metástasis a distancia con estos métodos diagnósticos.[179] Sin embargo, en ausencia de resultados clínicos a largo plazo, la aplicación de este abordaje probablemente deberá estar limitado a aquellos centros con experiencia en estos casos. Otros procedimientos de imagen ocasionalmente incluyen centellografía ósea[111] In-pentetreótido, 6-^{18}F-flourodopamina y ^{18}F-FDG PET; ácido dimercaptosuccínico marcado con Tc^{99m} pentavalente, Tc^{99m}-sestamibi, o tetrofosmina y muestras de venas sistémicas mediante cateterización de las venas hepáticas, ambas venas yugulares internas y las venas innominadas, con determinaciones de calcitonina sérica antes y después de estimulación. Solamente pacientes con enfermedad evidente en cuello y sin metástasis a distancia se deben someter a una segunda cirugía.

Manejo y Vigilancia Postoperatoria

Las determinaciones de calcitonina sérica y niveles de ACE son la piedra angular de la evaluación postoperatoria de enfermedad residual (ver MEDU-4). Si un nivel basal o de calcitonina no estimulada es indetectable en un inmunoanálisis sensible, entonces se debe considerar estimular con calcio. Los pacientes con niveles indetectables de calcitonina después de estimulación pueden vigilarse posteriormente con determinaciones anuales de marcadores séricos y considerando imagenología periódica y/o pruebas de estimulación. No obstante, la probabilidad de enfermedad residual significativa es muy baja en pacientes con un nivel de calcitonina basal negativo en un análisis sensible. Si el paciente presenta NEM 2B o 2A, también se debe hacer un escrutinio anual para feocromocitoma e hiperparatiroidismo. En algunas mutaciones de RET (p.ej., codones 768, 790, V804M, u 891), puede ser apropiado un escrutinio menos frecuente. En cambio, si los marcadores séricos no estimulados son anormales, no tienen ninguna función las pruebas de estimulación. Los pacientes con marcadores séricos anormales se deben considerar para imagenología diagnóstica adicional para identificar la localización de tumor. El panel reconoce que se pueden tomar en cuenta muchas modalidades de imagen para examinar tumor residual o metastásico, pero no se cuenta con suficiente evidencia para recomendar ninguna en particular o en combinación con otras.

En el paciente asintomático con marcadores anormales en quien la imagenología no logra identificar focos de enfermedad, el panel recomienda vigilancia anual conservadora repitiendo la determinación de marcadores séricos.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

Se puede considerar repetir los estudios de imagen de manera periódica, incluyendo estudios de ultrasonido de cuello de alta resolución para examinar el mediastino superior, el compartimento central bilateral y los compartimentos laterales bilaterales de cuello. En pacientes asintomáticos con marcadores anormales e imágenes repetidas negativas, se recomienda observación o consideración de una segunda operación cervical si la cirugía primaria fue incompleta. En el paciente con marcadores séricos en aumento, se puede considerar imagenología más frecuente. Fuera de estudios clínicos, no se recomienda ninguna intervención terapéutica basada en marcadores anormales por sí solos.

Enfermedad Recidivante o Persistente

Cuando se identifica tumor locorregional en ausencia de metástasis a distancia, se recomienda extirpación quirúrgica; si el tumor es inextirpable, se recomienda RT. En presencia de metástasis a distancia, se puede todavía considerar extirpar el tumor locorregional o aplicar RT en casos bien seleccionados. De manera similar, las metástasis a distancia que estén provocando síntomas (como las de hueso) se podrían considerar para resección, RT, ablación con radiofrecuencia, quimioembolización u otro tratamiento regional (ver MEDU-5). Estas intervenciones se pueden considerar para metástasis a distancia asintomáticas, pero es aceptable la observación conservadora, dada la falta de datos respecto a la alteración del resultado clínico. En caso de metástasis sintomáticas múltiples o diseminadas, las guías recomiendan varias opciones. Se puede administrar RT externa en caso de síntomas focales. Se puede administrar quimioterapia utilizando dacarbazina o combinaciones que incluyan dacarbazina. Cuando esté disponible, se debe considerar un protocolo de investigación como opción para estos pacientes. Un estudio actual fase II está estudiando la efectividad de terapia con mesilato de imatinib (Glivec). Otros estudios que se pueden iniciar incluyen los de mesilato de imatinib combinado con quimioterapia citotóxica y estudios dirigidos a inhibidores de otros receptores de tirosin-cinasa, incluyendo el mismo RET. La terapia con bifosfonatos se puede considerar para metástasis óseas.

Carcinoma Anaplásico de Tiroides

Los carcinomas anaplásicos de tiroides son tumores indiferenciados agresivos, con una mortalidad específica de la enfermedad que se acerca al 100%. Los pacientes con carcinoma anaplásico son de edad más avanzada que aquéllos con carcinomas diferenciados, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 65 años. Menos del 10% de pacientes son menores de 50 años y 60 a 70% de pacientes son mujeres.[33] Aproximadamente 50% de pacientes con carcinoma anaplásico tienen carcinoma diferenciado previo o coexistente. El carcinoma anaplásico se desarrolla de tumores más diferenciados como resultado de uno o varios pasos de desdiferenciación, particularmente pérdida de la proteína supresora p53.[180] No se han identificado eventos precipitantes y el mecanismo que lleva a la transformación anaplásica de carcinomas es incierto. Los pacientes con carcinoma anaplásico se presentan con invasión local extensa, y las metástasis a distancia se encuentran inicialmente en 15% a 50% de pacientes.[181]

Pulmones y la pleura son el sitio más común de metástasis a distancia, presentes hasta en 90% de pacientes con enfermedad a distancia. Aproximadamente 5% a 15% pacientes tienen metástasis óseas; 5% tienen metástasis cerebrales y algunos pacientes las presentan en piel, hígado, riñones, páncreas, corazón y suprarrenales. Todos los carcinomas anaplásicos se consideran etapa IV (A, B, o C) (ver Tabla 1).

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

La categoría T4 incluye: (1) tumores T4a que son intratiroideos y extirpables quirúrgicamente; (2) tumores T4b que son extratiroideos e irresecables.

El diagnóstico de carcinoma anaplásico generalmente se hace con AAF o biopsia quirúrgica. Los procedimientos diagnósticos incluyen una biometría hemática completa, calcio sérico y nivel de TSH. Las tomografías de cuello y mediastino pueden determinar con precisión la extensión del tumor tiroideo e identificar invasión tumoral de los grandes vasos y estructuras del tracto aerodigestivo superior.[182] La mayor parte de las metástasis pulmonares son nódulos que se pueden detectar con radiografías de tórax de rutina. Las lesiones óseas son generalmente líticas.

Tratamiento y Pronóstico

No existe ninguna terapia efectiva para el carcinoma anaplásico y la enfermedad es uniformemente fatal. La sobrevida media a partir del diagnóstico tiene un rango de 3 a 7 meses. Las tasas de sobrevida a 1 y 5 años son aproximadamente de 25% a 5% respectivamente.[181] La mortalidad es atribuible a obstrucción de vías aéreas superiores y asfixia (frecuentemente a pesar de taqueostomía) en 50% de este tipo de pacientes y a una combinación de complicaciones de enfermedad local y a distancia y/o del tratamiento en el resto de los casos. Los pacientes con tumor limitado al cuello al momento del diagnóstico tienen una sobrevida media de 8 meses comparado con 3 meses si la enfermedad se disemina fuera del cuello.[183] Otras variables que pueden anticipar un peor pronóstico incluyen edad más avanzada al momento del diagnóstico, sexo masculino y disnea como síntoma de presentación.

A excepción de pacientes cuyos tumores son pequeños y limitados totalmente a la tiroides o estructuras fácilmente extirpadas, la tiroidectomía total con extirpación completa del tumor no ha demostrado prolongar la sobrevida.[183, 184] La radioterapia externa, administrada en dosis convencionales, tampoco prolonga la sobrevida. Aunque hasta 40% pueden inicialmente responder a la RT, la mayoría presentan recidiva local. El tratamiento con quimioterapia de un solo fármaco tampoco mejora la sobrevida o el control de la enfermedad en cuello, aunque tal vez 20% de pacientes tienen alguna respuesta en metástasis a distancia. La introducción de RT hiperfraccionada, combinada con dosis radiosensibilizadoras de doxorrubicina, puede aumentar la respuesta local a aproximadamente 80%, con una sobrevida media posterior de 1 año. Las metástasis a distancia entonces se convierten en la causa principal de muerte.[185] Se han reportado adelantos similares en control local de la enfermedad con una combinación de RT hiperfraccionada y doxorrubicina, seguida de cirugía para reducir volumen tumoral en pacientes con respuesta. Sin embargo, al agregar dosis mayores de otros fármacos quimioterapéuticos no hay ninguna asociación con mejor control de la enfermedad a distancia o con mejor sobrevida. El paclitaxel se ha probado en pacientes con diagnóstico reciente y podría conferir algún beneficio paliativo.[186]

Un paciente con carcinoma anaplásico de tiroides presentó respuesta completa durable en un estudio fase 1 del agente combretastatin A4 fosfato (CA4P), y ha estado libre de enfermedad por más de 3 años.[187] El CA4P se está estudiando actualmente en estudios fase II tanto como (1) monodroga para pacientes con carcinoma

anaplásico metastásico o que no responde, y (2) en combinación con doxorrubicina, cisplatino, y radioterapia para pacientes recién diagnosticados con enfermedad localmente avanzada. El CA4P, un agente de blano vascular, provoca la suspensión rápida y selectiva de vasos sanguíneos tumorales provocando necrosis masiva. El CA4P puede ser eficaz cuando se combina con medicamentos

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

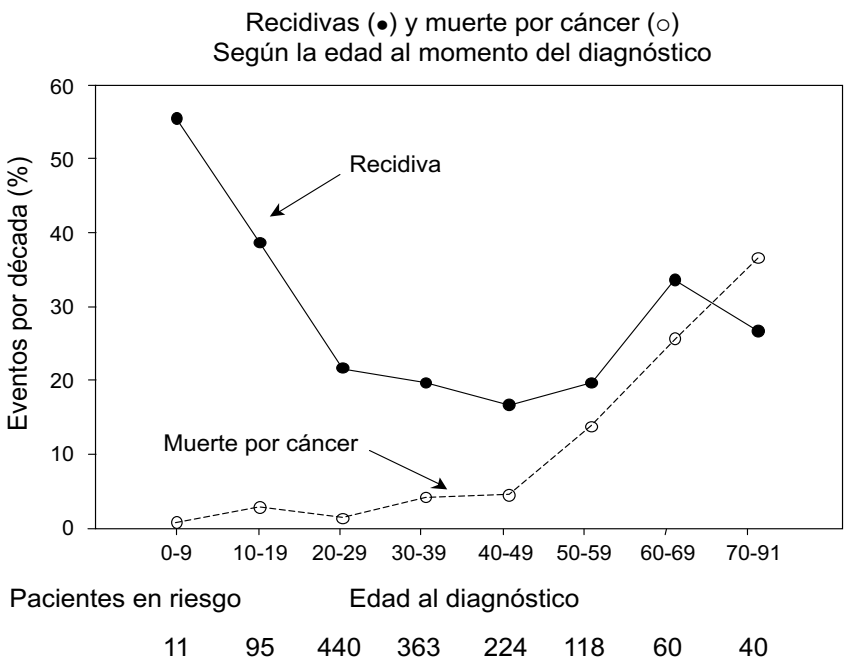
convencionales quimioterapéuticos o radiación.[188] Sin embargo, el CA4P está asociado con cierta toxicidad cardiovascular; por lo tanto, los pacientes deben seleccionarse cuidadosamente.[189]

Una vez que el diagnóstico de carcinoma anaplásico se identifica patológicamente, el panel reconoce la importancia de determinar el potencial de extirpación local rápidamente ya que el 50% de pacientes muere de enfermedad incontrolable en el cuello. Los pacientes deben someterse a un TAC y radiografía de tórax. Si la enfermedad se considera irresecable, debe hacerse un intento de tiroidectomía total o casi total, con extirpación selectiva de todas las estructuras y ganglios comprometidos. Estas guías también recomiendan que los pacientes con tumores que no pueden extirparse completamente reciban, en cambio, intentos de proteger sus vías respiratorias, incluyendo la posibilidad de traqueostomía profiláctica. Todos los pacientes, independientemente de la resección quirúrgica, deben entonces someterse a tratamiento multimodal. Aunque se han reportado resultados óptimos con RT hiperfraccionada combinada con quimioterapia, el panel reconoció que dicho tratamiento está asociado con una toxicidad considerable y que es raro un reporte de remisión prolongada. Las guías no recomiendan agentes quimioterapéuticos en particular, ya sea para radiosensibilización o para terapia de dosis completa por falta de evidencia de la eficacia de algún esquema en particular. Por lo tanto, se recomienda considerar abordajes alternativos a RT y quimioterapia, especialmente en estudios clínicos.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

Figura 1:

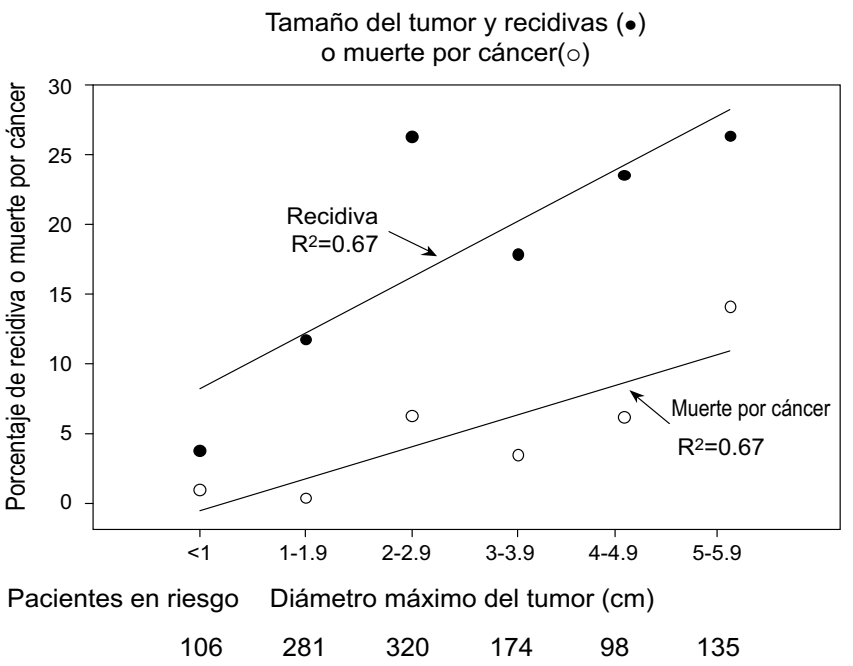
Relación entre recidivas y mortalidad por cáncer y la edad del paciente al momento del diagnóstico



(Reimpreso y adaptado de AM J Med, 97, Mazzaferri EL and Jhiang SM, Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer, pp 418-428, 1994, con el permiso de Excerpta Medica Inc.).

Figura 2:

Relación entre recidivas y mortalidad por cáncer y tamaño del tumor



(Reimpreso y adaptado de AM J Med, 97, Mazzaferri EL and Jhiang SM, Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer, pp 418-428, 1994, con el permiso de Excerpta Medica Inc.).

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

Tabla 2

Mutaciones del proto-oncogene RET asociadas con NEM 2 y Carcinoma Medular de Tiroides Familiar (CMTF)

Codón/Exón Afectado	Síndrome (s) Clínico (s)	Porcentaje de todas las mutaciones de NEM 2
609/10	NEM 2A, CMTF	0 - 1%
611/10	NEM 2A, CMTF	2 - 3%
618/10	NEM 2A, CMTF	3 - 5%
620/10	NEM 2A, CMTF	6 - 8%
630/11	NEM 2A, CMTF	0 - 1%
634/11	NEM 2A	80-90%
635/11	NEM 2A	Raro
637/11	NEM 2A	Raro
768/13	CMTF	Raro
790/13	NEM 2A, CMTF	Raro
791/13	CMTF	Raro
804/13	NEM 2A, CMTF	0 - 1%
883/15	NEM 2B	Raro
891/15	CMTF	Raro
918/16	NEM 2B	3 - 5%
922/16	NEM 2B	Raro

Con el permiso del *Annual Review of Physiology*, Volumen 62:377-411 ©2000 por Annual Reviews www.AnnualReviews.org

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

Referencias

1. Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: Papillary and follicular. In: Mazzaferri EL, Samaan N, eds. Endocrine Tumors. Cambridge: Blackwell Scientific Publications 1993:278-333.

2. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas: Prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med 1994;154:1838-1840.

3. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995;141:259-277.

4. Schneider AB, Bekerman C, Leland J, et al. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: Comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:4020-4027.

5. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/, 2004.

6. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.

7. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Oncologist 2003;8:541-552.

8. Wu XC, Chen VW, Steele B, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992-1997. J Adolesc Health 2003;32:405-415.

9. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the United States, 1985-1995. Cancer 1998;83:2638-2648.

10. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418-428.

11. Sherman SI. Thyroid carcinoma. The Lancet 2003;361:501-511.

12. Wong FL, Ron E, Gierlowski T, et al. Benign thyroid tumors: General risk factors and their effects on radiation risk estimation. Am J Epidemiol 1996;144:728-733.

13. Hall P, Holm LE. Radiation-associated thyroid cancer---facts and fiction. Acta Oncol 1998;37:325-330.

14. Ron E, Doddy MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. JAMA 1998;280:347-355.

15. Jacob P, Goulko G, Heidenreich WF, et al. Thyroid cancer risk to children calculated. Nature 1998;392:31-32.

16. Schneider AB. Radiation-induced thyroid tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 1990;19:495-508.

17. Nikiforov YE, Nikiforova M, Fagin JA. Radiation-induced post-Chernobyl pediatric thyroid carcinomas. Oncogene 1998;17:1983-1988.

18. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997;126:226-231.

19. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: Finding a needle in the haystack (editorial). Am J Med 1992;93:359-362.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

20. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, et al. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. Arch Intern Med 1990;150:113-116.

21. Belfiore A, La Rosa GL, LaPorta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am J Med 1992;93:363-369.

22. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, et al. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. J Ultrasound Med 2003;22:1083-1090.

23. Henry JF, Denizot A, Puccini M, et al. Early diagnosis of sporadic medullary cancer of the thyroid: Contribution of routine calcitonin assay. Presse Med 1996;25:1583-1588.

24. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. Arch Intern Med 1996;156:2165-2172.

25. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. Arch Surg 2001;136:334-337.

26. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, et al. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. Thyroid 2004;14:207-215.

27. Cersosimo E, Gharib H, Suman VJ, et al. "Suspicious" thyroid cytologic findings: Outcome in patients without immediate surgical treatment. Mayo Clin Proc 1993;68:343-348.

28. Richter B, Neises G, Clar C. Pharmacotherapy for thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31:699-722.

29. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4154-4159.

30. McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. Am Surg 1993;59:415-419.

31. Newman KD, Black T, Heller G, et al. Differentiated thyroid cancer: Determinants of disease progression in patients < 21 years of age at diagnosis--a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. Ann Surg 1998;227:533-541.

32. Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM, et al. The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. J Pediatr Surg 1998;33:1134-1138.

33. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma: A population-based study of 15,698 cases from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program, 1973-1991. Cancer 1997;79:564-573.

34. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of treatment of thyroid carcinoma: Initial analysis of staging and outcome. Cancer 1998;83:1012-1021.

35. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1998;82:375-388.

36. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993;328:553-559.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

37. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: A 37-year experience in 85 patients. J Nucl Med 1997;38:669-675.

38. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1998;39:1531-1536.

39. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: Long-term follow-up of 72 patients. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:1088-1094.

40. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery 1993;114:1050-1058.

41. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. Surgery 1995;118:1131-1138.

42. Cady B. Staging in thyroid carcinoma. Cancer 1998;83:844-847.

43. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, et al. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? World J Surg 1994;18:123-130.

44. Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C, et al. Completion total thyroidectomy in children with thyroid cancer secondary to the Chernobyl accident. Arch Surg 1998;133:89-93.

45. Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, et al. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. Am J Surg 1990;160:341-343.

46. Agostini L, Mazzi P, Cavaliere A. Multiple primary malignant tumours: Gemistocytic astrocytoma with leptomeningeal spreading and papillary thyroid carcinoma: A case report. Acta Neurol (Napoli) 1990;12:305-310.

47. Soravia C, Sugg SL, Berk T, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: A clinical, pathological, and molecular genetics study. Am J Pathol 1999;154:127-135.

48. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2037-2043.

49. Marsh DJ, Dahia PLM, Caron S, et al. Germline PTEN mutations in Cowden syndrome-like families. J Med Genet 1998;35:881-885.

50. Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: Factors influencing prognosis and current therapy. Semin Oncol 1987;14:315-332.

51. LiVolsi VA. Follicular lesions of the thyroid. In: LiVolsi VA, ed. Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: WB Saunders 1990:173-212.

52. LiVolsi VA. Papillary lesions of the thyroid. In LiVolsi VA, ed. Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: WB Saunders 1990:136-172.

53. LiVolsi VA. Unusual variants of papillary thyroid carcinoma. In: Mazzaferri EL, Kreisberg RA, Bar RS, eds. Advances in Endocrinology and Metabolism. St. Louis: Mosby-Year Book 1995:39-54.

54. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study. Cancer 1994;73:424-431.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

55. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: A nonthreatening malignancy. Surgery 1992;112:1130-1138.

56. LiVolsi V, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. Thyroid 1994;4:233-236.

57. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, et al. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Proc 1991;66:11-22.

58. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002:77-87.

59. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997:59.

60. Hedinger CE. Problems of classification of thyroid tumors and their bearing on prognosis and therapy. Schweiz Med Wochenschr 1993;123:1673-1681.

61. Belchetz G, Cheung CC, Freeman J, et al. Hürthle cell tumors: using molecular techniques to define a novel classification system. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:237-240.

62. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, et al. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: Are there factors predictive of malignancy? Ann Surg 1998;227:542-546.

63. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, et al. Hürthle cell lesions of the thyroid gland. Surg Gynecol Obstet 1973;139:555-560.

64. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. Cancer 2003;97:1186-1194.

65. Khafif A, Khafif RA, Attie JN. Hürthle cell carcinoma: A malignancy of low-grade potential. Head Neck 1999;21:506-511.

66. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:501-558.

67. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. Well-differentiated thyroid carcinoma and the results of various modalities of treatment: A retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:714-720.

68. Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, et al. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: Treatment results in 101 patients. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:376-380.

69. Moosa M, Mazzaferri EL. Occult thyroid carcinoma. Cancer J 1997;10:180-188.

70. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 1998;83:553-559.

71. Sugino K, Ito K Jr, Ozaki O, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid. J Endocrinol Invest 1998;21:445-448.

72. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol Metabol Clin North Am 1990;19:545-576.

73. Emerick GT, Duh Q-Y, Siperstein AE, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. Cancer 1993;72:3287-3295.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

74. Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA, et al. Papillary thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. Eur J Surg 1992;158:583-589.

75. Pingpank JF Jr, Sasson AR, Hanlon AL, et al. Tumor above the spinal accessory nerve in papillary thyroid cancer that involves lateral neck nodes: a common occurrence. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1275-1278.

76. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. Cancer 1997;80:2268-2272.

77. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, et al. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. Am J Surg 1992;164:578-581.

78. Lindegaard MW, Paus E, Hie J, et al. Thyroglobulin radioimmunoassay and 131 I scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Acta Chir Scand 1988;154:141-145.

79. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Treatment of distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest 1995;18:170-172.

80. Sisson JC, Giordano TJ, Jamadar DA, et al. 131-I treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. Cancer 1996;78:2184-2192.

81. Brown AP, Greening WP, McCready VR, et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden Hospital experience. Br J Radiol 1984;57:323-327.

82. Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. J Nucl Med 1993;34:1626-1631.

83. Cady B. Our AMES is true: How an old concept still hits the mark, or risk group assignment points the arrow to rational therapy selection in differentiated thyroid cancer. Am J Surg 1997;174:462-468.

84. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, et al. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. Cancer 1979;43:810-820.

85. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, et al. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: A retrospective analysis of 700 patients. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3553-3562.

86. Lin JD, Kao PF, Weng HF, et al. Relative value of thallium-201 and iodine-131 scans in the detection of recurrence or distant metastasis of well differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 1998;25:695-700.

87. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, et al. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome: Thyroid carcinoma as an example. Cancer 1997;79:2414-2423.

88. Sherman SI. Toward a standard clinicopathologic staging approach for differentiated thyroid carcinoma. Semin Surg Oncol 1999;16:12-15.

89. Van De Velde CJH, Hamming JF, Goslings BM, et al. Report of the consensus development conference on the management of differentiated thyroid cancer in the Netherlands. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24:287-292.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

90. Baldet L, Manderscheid JC, Glinoer D, et al. The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988: Results of an international survey. Acta Endocrinol (Copenh) 1989;120:547-558.

91. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Current trends in the management of well-differentiated papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:333-339.

92. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al. Ipsilateral lobectomy vs bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery 1987;102:1088-1095.

93. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, et al. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? Surgery 1998;124:958-966.

94. Schlumberger MJ. Medical progress---papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998;338:297-306.

95. Dackiw AP, Zeiger M. Extent of surgery for differentiated thyroid cancer. Surg Clin North Am 2004;84:817-832.

96. Mazzaferri EL. Treating differentiated thyroid carcinoma: Where do we draw the line? Mayo Clin Proc 1991;66:105-111.

97. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, et al. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma: Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. Cancer 1984;53:982-992.

98. Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. Laryngoscope 2004;114:393-402.

99. DeGroot LJ, Kaplan EL. Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. Surgery 1991;110:936-940.

100. Mettlin C, Lee F, Drago J, et al. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Cancer 1991;67:2949-2958.

101. Pasieka JL, Thompson NW, McLeod MK, et al. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. World J Surg 1992;16:711-716.

102. Scheumann GFW, Seeliger H, Musholt TJ, et al. Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg 1996;162:677-684.

103. Chao TC, Jeng LB, Lin JD, et al. Completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118:896-899.

104. Burge MR, Zeise TM, Johnsen MW, et al. Risks of complication following thyroidectomy. J Gen Intern Med 1998;13:24-31.

105. Dralle H, Gimm O, Simon D, et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. World J Surg 1998;22:744-751.

106. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. World J Surg 1996;20:88-93.

107. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. World J Surg 1998;22:718-724.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

108. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. Ann Surg 1998;228:320-328.

109. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1447-1463.

110. Mazzaferri EL. Thyroid remnant 131-I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 1997;7:265-271.

111. Taylor T, Specker B, Robbins J, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non--Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. Ann Intern Med 1998;129:622-627.

112. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185- MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 1998;25:242-246.

113. Muratet JP, Giraud P, Daver A, et al. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1997;38:1362-1368.

114. Mazzaferri EL. Carcinoma of follicular epithelium: Radioiodine and other treatment outcomes. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:922-945.

115. Brierley J, Maxon HR. Radioiodine and external radiation therapy in the treatment of thyroid cancer. In: Fagin JA, ed. Thyroid Cancer. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic 1998:285-317.

116. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer---a quantitative radiation dosimetric approach: Outcome and validation in 85 patients. J Nucl Med 1992;33:1132-1136.

117. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, et al. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. Am J Roentgenol 1962;87:171-178.

118. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, et al. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:629-634.

119. Pacini F, Lari R, Mazzeo S, et al. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol 1985;23:405-411.

120. Haugen B, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3877-3885.

121. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. N Engl J Med 1997;337:888-896.

122. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH (rhTSH) useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1490-1498.

123. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. Clin Chem 1996;42:164-173.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

124. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1121-1127.

125. Chung JK, Park YJ, Kim TY, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Clin Endocrinol 2002;57:215-221.

126. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Intern Med 2003;139:346-351.

127. Ringel M, Ladenson P, Levine MA. Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4435-4442.

128. Ringel MD. Molecular detection of thyroid cancer: differentiating "signal" and "noise" in clinical assays. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:29-32.

129. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, et al. 131-I therapy for elevated thyroglobulin levels. Thyroid 1997;7:273-276.

130. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:960-967.

131. Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. J Nucl Med 1987;28:1888-1891.

132. Pineda JD, Lee T, Ain K, et al. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1488-1492.

133. Mazzaferri EL. Treating high thyroglobulins with radioiodine: A magic bullet or a shot in the dark? J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1485-1487.

134. Pacini, F, Agate L, Elisei R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic 131-I whole body scan: comparison of patients treated with high 131-I activities versus untreated patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4092-4097.

135. Burns JA, Morgenstern KE, Cahill KV, et al. Nasolacrimal obstruction secondary to I(131) therapy. Ophthal Plast Reconstr Surg 2004;20:126-129.

136. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. Ann Med 2002;34:554-564.

137. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:4318-4323.

138. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid 1999;8:737-744.

139. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, et al. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:344-350.

140. Biermann M, Pixberg MK, Schuck A, et al. Multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). Diminished acceptance of adjuvant external beam radiotherapy. Nuklearmedizin 2003;42:244-250.

141. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, et al. Differentiated thyroid cancer: Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). Cancer 1996;77:172-180.

142. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, et al. Papillary and follicular thyroid cancer: Impact of treatment in 1578 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:1063-1075.

143. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3637-3642.

144. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, et al. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: Experience at the Institut Gustave-Roussy. Tumori 1990;76:480-483.

145. Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest 1987;10:303-310.

146. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. Surgery 2003;134:946-954; discussion 954-955.

147. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. Thyroid 2003;13:333-340.

148. Fatourechi V, Hay ID. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including comments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance. Semin Nucl Med 2000;30:107-114.

149. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3184-3189.

150. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, et al. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. Thyroid 2002;12:121-134.

151. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, et al. A clinicopathologic study of minimal invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. Cancer 2001;91:505-524.

152. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, et al. Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. World J Surg 1992;16:669-674.

153. Ball DW, Baylin SB, de Bustros AC. Medullary thyroid carcinoma. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's The Thyroid, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996:946-960.

154. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. Medicine 1984;63:319-342.

155. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:826-829.

156. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. Interest of routine

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

measurement of serum calcitonin: Study in a large series of thyroidectomized patients. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:338-341.

157. Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. Thyroid 1999;9:579-582.

158. Horvit PK, Gagel RF. The goitrous patient with an elevated serum calcitonin: What to do? J Clin Endocrinol Metab 1997;82:335-337.

159. Hodak SP, Burman KD. The calcitonin conundrum---is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules [Editorial]? J Clin Endocrinol Metab 2004;89:511-514.

160. Gagel RF, Cote GJ. Pathogenesis of medullary thyroid carcinoma. In: Fagin JA, ed. Thyroid Cancer Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic 1998:85-103.

161. Ponder BA, Ponder MA, Coffey R, et al. Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. Lancet 1988;1:397-401.

162. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MMJ, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3740-3745.

163. Gagel RF, Cote GJ, Martins Bugalho MJ, et al. Clinical use of molecular information in the management of multiple endocrine neoplasia type 2A. J Intern Med 1995;238:333-341.

164. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, et al. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma: Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. Cancer 1996;77:1556-1565.

165. DeGroot LJ. Thyroid carcinoma. Med Clin North Am 1975;59:1233-1246.

166. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC. Medullary thyroid carcinoma: Prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:801-805.

167. O'Riordain DS, O'Brien T, Weaver AL, et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. Surgery 1994;116:1017-1023.

168. Lippman SM, Mendelsohn G, Trump DL, et al. The prognostic and biological significance of cellular heterogeneity in medullary thyroid carcinoma: a study of calcitonin, L-dopa decarboxylase, and histaminase. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:233-240.

169. Mendelsohn G, Wells SA, Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. Cancer 1984;54:657-662.

170. Maldonado MR, Sherman SI. Predictive value of clinicopathologic staging for medullary thyroid carcinoma. 72nd Annual Meeting of the American Thyroid Association. 1999; Palm Beach, FL.

171. Romei C, Elisei R, Pinchera A, et al. Somatic mutations of the ret protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1619-1622.

172. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5658-5671.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

173. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med 2003;349:1517-1525.

174. Wells SA Jr, Dilley WG, Farndon JA, et al. Early diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. Arch Intern Med 1985;145:1248-1252.

175. van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, et al. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. Ann Surg 1990;212:395-401.

176. Scopsi L, Sampietro G, Boracchi P, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid. Cancer 1996;78:2173-2183.

177. Tisell LE, Hansson G, Jansson S, et al. Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. Surgery 1986;99:60-66.

178. Moley JF, Debenedetti MK, Dilley WG, et al. Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. J Intern Med 1998;243:521-526.

179. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. Ann Surg 1999;230:697-707.

180. Moretti F, Farsetti A, Soddu S, et al. p53 re-expression inhibits proliferation and restores differentiation of human thyroid anaplastic carcinoma cells. Oncogene 1997;14:729-740.

181. Sherman SI. Anaplastic carcinoma: Clinical aspects. In: Wartofsky L, ed. Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management. Totowa, NJ: Humana Press 1999:319-325.

182. Takashima S, Morimoto S, Ikezoe J, et al. CT evaluation of anaplastic thyroid carcinoma. Am J Roentgenol 1990;154:1079-1085.

183. Venkatesh YSS, Ordonez NG, Schultz PN, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. Cancer 1990;66:321-330.

184. Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. Eur J Surg Oncol 1992;18:83-88.

185. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. Cancer 1987;60:2372-2375.

186. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma. Behavior, biology, and therapeutic approaches. Thyroid 1998;8:715-726.

187. Dowlati A, Robertson K, Cooney M, et al. A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. Cancer Res 2002;62:3408-3416.

188. Thorpe PE. Vascular targeting agents as cancer therapeutics. Clin Cancer Res 2004;10:415-427.

189. Cooney MM, Radivoyevitch T, Dowlati A, et al. Cardiovascular safety profile of combretastatin a4 phosphate in a single-dose phase I study in patients with advanced cancer. Clin Cancer Res 2004;10:96-100.

Versión 1.2005, 01/31/05 © 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.**

NCCN National Comprehensive Cancer Network

Guías de Práctica Clínica en Oncología – v.1.2006

Leucemia Mieloide Aguda

Versión 1.2006

Miembros del Panel de Leucemia Mieloide Aguda del NCCN

*Margaret R. O'Donnell, MD/Chair ‡ ξ
City of Hope Cancer Center

Frederick R. Appelbaum, MD † Þ
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

*Maria R. Baer, MD ‡
Roswell Park Cancer Institute

John C. Byrd, MD ‡
Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute at The Ohio State University

Steven E. Coutre, MD ‡
Stanford Hospital and Clinics

Lloyd E. Damon, MD ‡ ξ
UCSF Comprehensive Cancer Center

Harry P. Erba, MD, PhD † ‡
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Eli Estey, MD ‡
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

James Foran, MD †
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

Jeffrey Lancet, MD ‡ † Þ
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute at the University of South Florida

Lori J. Maness, MD ‡ Þ
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Peter G. Maslak, MD ‡ † Þ ξ
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Michael Millenson, MD ‡ Þ
Fox Chase Cancer Center

Joseph O. Moore, MD †
Duke Comprehensive Cancer Center

Donna Przepiorka, MD, PhD ‡
St. Jude Children's Research Hospital/University of Tennessee Cancer Institute

Paul Shami, MD ‡
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

B. Douglas Smith, MD † Þ
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Richard M. Stone, MD ‡
Dana-Farber/Partners CancerCare

* Martin S. Tallman, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

‡ Hematología/Hematología oncológica
† Oncología médica
Þ Medicina interna
ξ Transplante de médula ósea

* Miembro del Comité de Redacción

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Contenido

Miembros del Panel de Leucemia Mieloide Aguda del NCCN

Estudios y Clasificación (AML-1)
LPA, Terapia de inducción y respuesta (AML-2)
LMA, Terapia de inducción (AML-4)
LMA, Terapia post-inducción (Citarabina en dosis convencional) (AML-5)
LMA, Terapia post-inducción (Citarabina en dosis altas) (AML-6)
LMA, Vigilancia (AML-8)
LMA, Recidiva (AML-8)
Evaluación y tratamiento de leucemia en SNC (AML-A)
Terapia de apoyo (AML-B)
Criterios de respuesta para Leucemia Mieloide Aguda (AML-C)
Monitoreo durante el tratamiento (AML-D)

Índice de guías
Imprimir la guía de Leucemia Mieloide Aguda

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

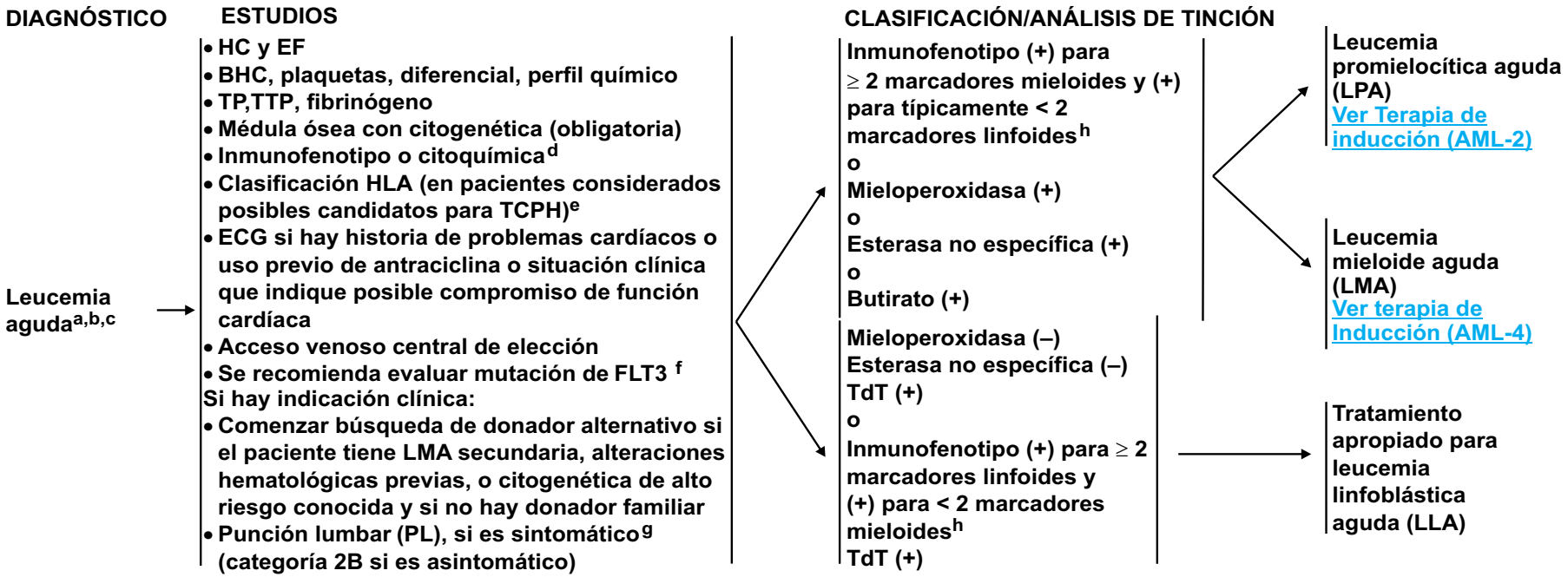
Resumen de actualizaciones a las guías

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, traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con permiso de NCCN.Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN. ©2005.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Leucemia Mieloide Aguda

Índice de Guías
Contenido LMA
MS LMA, Referencias



[a] La nueva clasificación de la OMS define a la Leucemia Aguda como ≥ 20% de blastos en médula o sangre. Estudios clínicos en proceso para tanto LMA como SMD de alto riesgo pueden seguir utilizando los criterios FAB al menos hasta que se completen dichos estudios. La LMA que evoluciona a partir de SMD (LMA-SMD) muchas veces es más resistente a la quimioterapia citotóxica que la LMA que aparece sin antecedente de alteraciones hematológicás y puede tener un curso más indolente. Algunos estudios clínicos diseñados para SMD de alto grado pueden permitir la inclusión de pacientes con LMA-SMD.

[b] Los adultos jóvenes pueden ser candidatos para estudios pediátricos con esquemas de inducción más intensivos y opciones de transplante.

[c] Los pocos pacientes que se presentan con enfermedad extramedular deben ser tratados con terapia sistémica. Puede utilizarse terapia local (cirugía/RT) para enfermedad residual.

[d] Se deben tomar muestras para ambas técnicas al momento del muestreo inicial. La prioridad de los dos procedimientos diagnósticos complementarios se dejará al criterio de los departamentos de patología de las instituciones individuales. El papel del inmunofenotipo en la detección de enfermedad residual mínima aún no se ha validado.

[e] La clasificación HLA para transfusión queda a discreción de las instituciones individuales. TCMH = transplante de células madre hematopoyéticas.

[f] Actualmente, la evaluación de mutaciones de FLT3 no está ampliamente disponible en la comunidad. Se debe considerar enviar una muestra de médula a diagnóstico por un laboratorio de referencia para pacientes jóvenes sin antecedente de SMD o LMA secundaria.

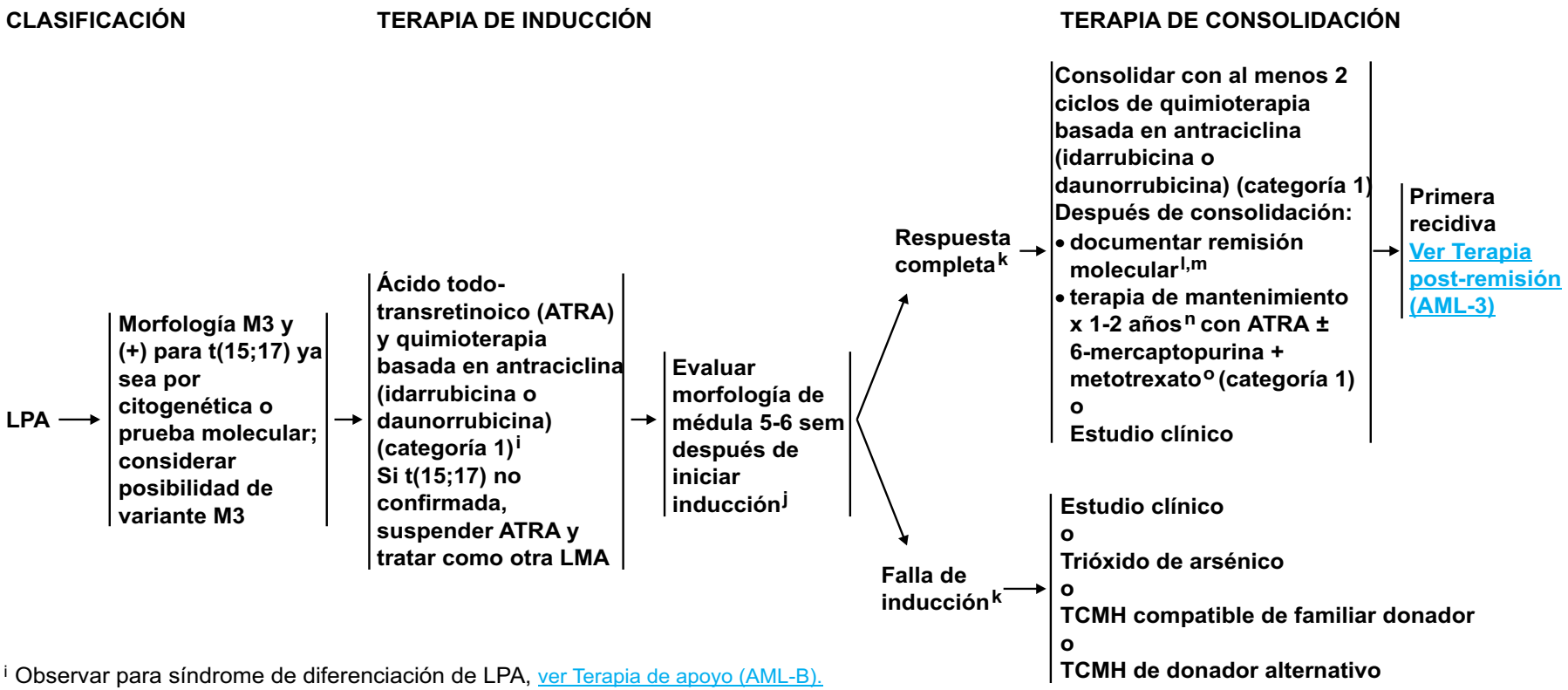
[g] En pacientes con signos o síntomas neurológicos mayores al diagnóstico, deben llevarse a cabo los estudios de imagen apropiados para detectar tumor en meninges, cloromas, o sangrado del SNC. Debe llevarse a cabo la PL si no se detecta masa/lesión en el estudio de imagen. Si hay trombocitopenia antes de PL, transfundir plaquetas. Se debe considerar PL de escrutinio en la primera remisión en pacientes con morfología M5 o M4 o leucocitos > 100,000/mcL al diagnóstico.

Ver Evaluación y tratamiento de leucemia del SNC (AML-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

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**



[i] Observar para síndrome de diferenciación de LPA, ver Terapia de apoyo (AML-B).

[j] La evaluación temprana puede ser engañosa. Los pacientes pueden seguir siendo molecularmente positivos al terminar la inducción.

[k] Ver Criterios de respuesta para Leucemia Mieloide Aguda (AML-C).

[l] Se debe utilizar reacción en cadena de polimerasa (PCR) rutinariamente para monitorizar enfermedad residual mínima. En el nivel actual de resolución, un cambio de PCR negativa a positiva se debe confirmar en un laboratorio confiable 4 sem después y si se confirma recaída molecular en una segunda prueba, se debe considerar una intervención (p. ej., trióxido de arsénico). Si la segunda prueba fue negativa, se recomienda de manera especial el monitoreo frecuente (cada 3 m durante 1-2 años) para confirmar que el paciente sigue siendo negativo.

[m] Si el paciente es molecularmente positivo, tratar como recidiva (AML-3).

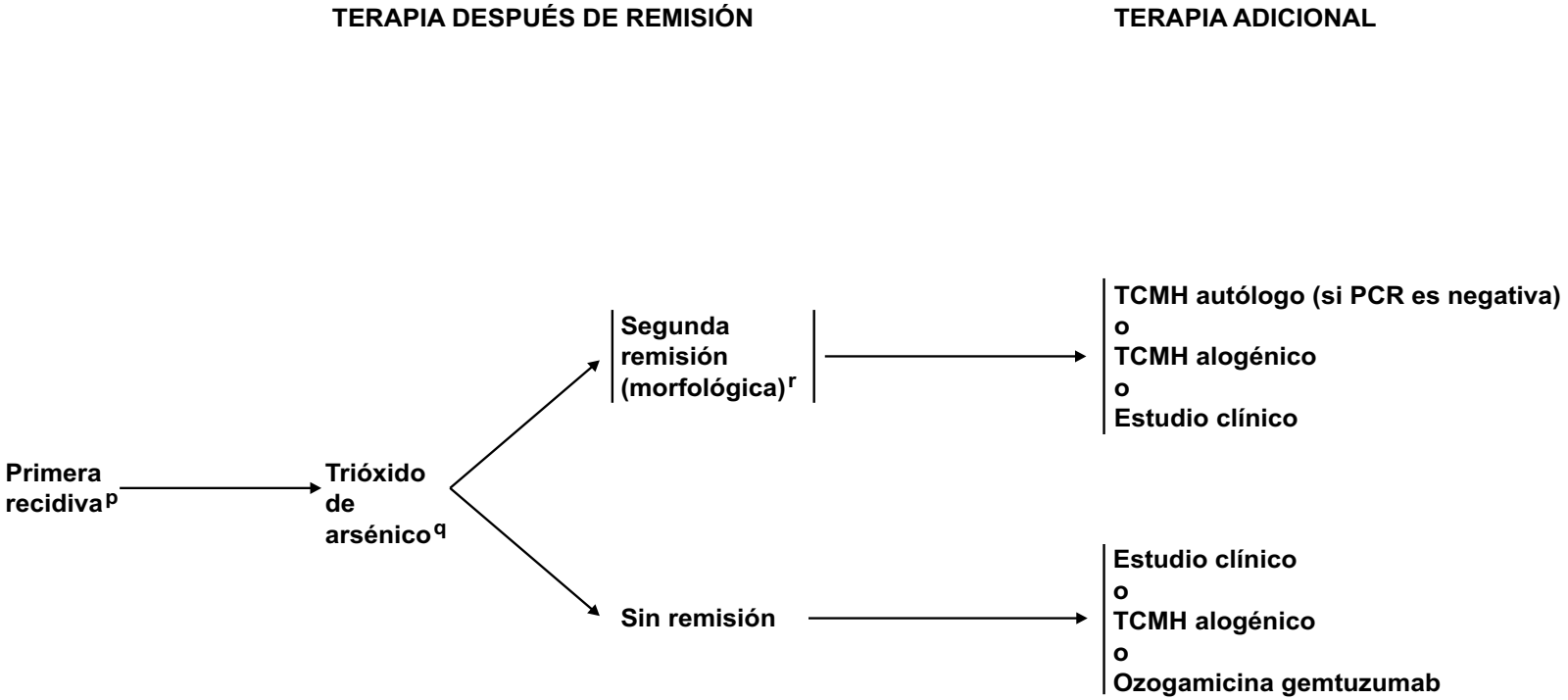
[n] La información sugiere que los pacientes que se presentan con leucocitos > 10,000/mcL o plaquetas < 40,000/mcL presentan mayor riesgo de recidiva. Existe un sistema de clasificación de riesgo que puede influenciar las decisiones de tratamiento. Sanz MA, Martin G, Rayon C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. Blood 1999;94:3015-3021.

[o] Hay datos de que ATRA + 6-mercaptopurina + metotrexate mejoran la sobrevida libre de enfermedad, pero están pendientes los resultados de estudios confirmatorios.

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

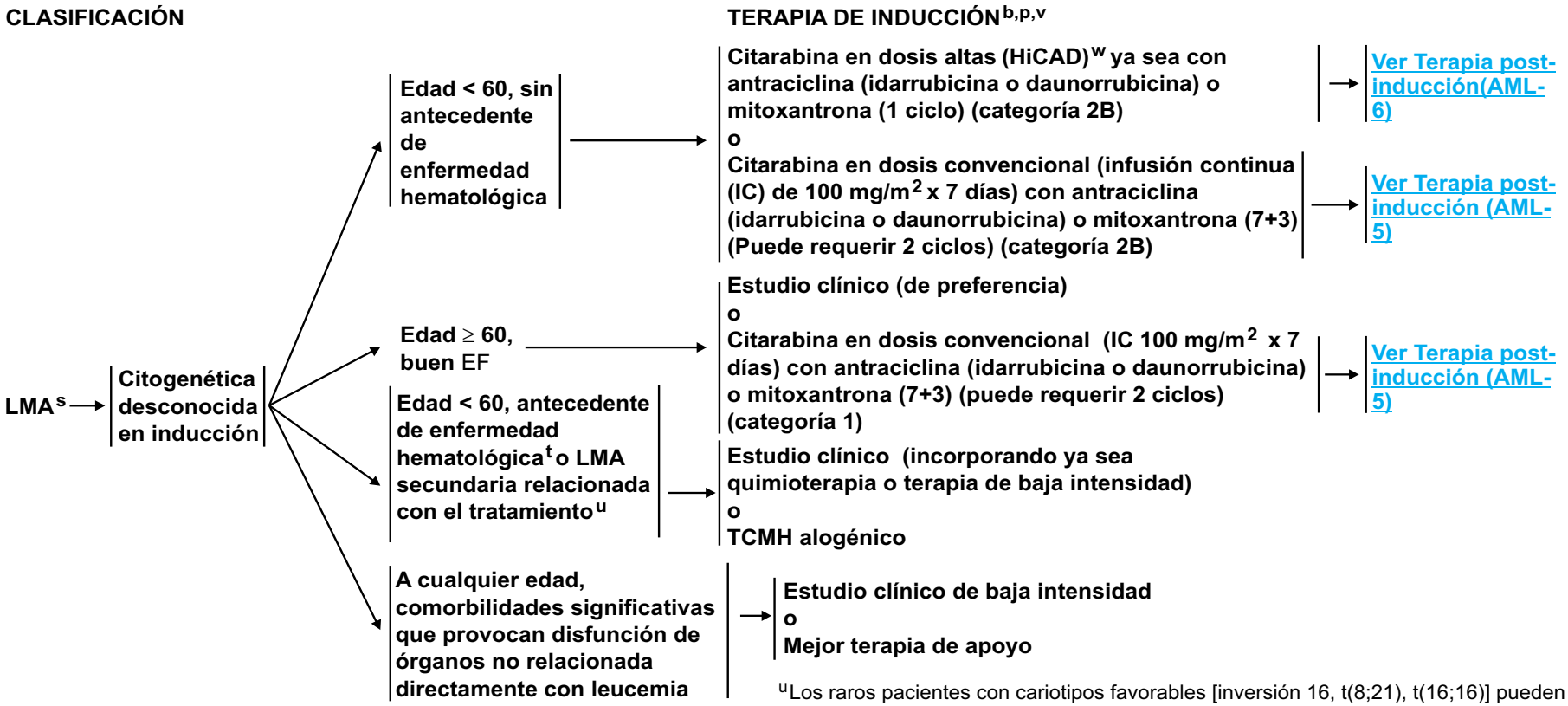


[p] Ver Terapia de apoyo (AML-B).
[q] Después de 2 ciclos, si el paciente no está en remisión molecular, considerarTCMH alogénico o estudio clínico.
[r] En pacientes que no pueden proceder a TCMH, arsénico de mantenimiento hasta por 4 ciclos es una opción.

Regresar a Contenido LMA

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**



[b] Los adultos jóvenes pueden ser candidatos para estudios pediátricos con esquemas de inducción más intensivos y opciones de transplante.

[p] Ver Terapia de apoyo (AML-B).

[s] Los pacientes con cuenta de blastos > 50,000/mcL están en riesgo de lisis tumoral y disfunción de órganos secundaria a leucostasis. Las medidas para reducir la cuenta leucocitaria rápidamente incluyen aféresis o hidroxiurea para bajar leucocitos a < 50,000/mcL. Además, es esencial la institución rápida de terapia definitiva.

[t] Los pacientes que se sabe que tienen anormalidades citogenéticas de mal pronóstico antes del tratamiento se pueden tratar como pacientes con alteración hematológica previa.

[u] Los raros pacientes con cariotipos favorables [inversión 16, t(8;21), t(16;16)] pueden ser candidatos para terapia de inducción convencional o terapia de LPA para t(15;17).

[v] Ver Monitoreo durante el tratamiento (AML-D).

[w] El uso de citarabina a dosis altas fuera de un estudio clínico sigue siendo controversial. Mientras que las tasas de remisión son las mismas para citarabina de dosis convencional y de dosis altas, dos estudios han mostrado una ventaja en sobrevida libre de enfermedad en pacientes ≤ 50 años que recibieron la terapia de dosis alta (categoría 2B).

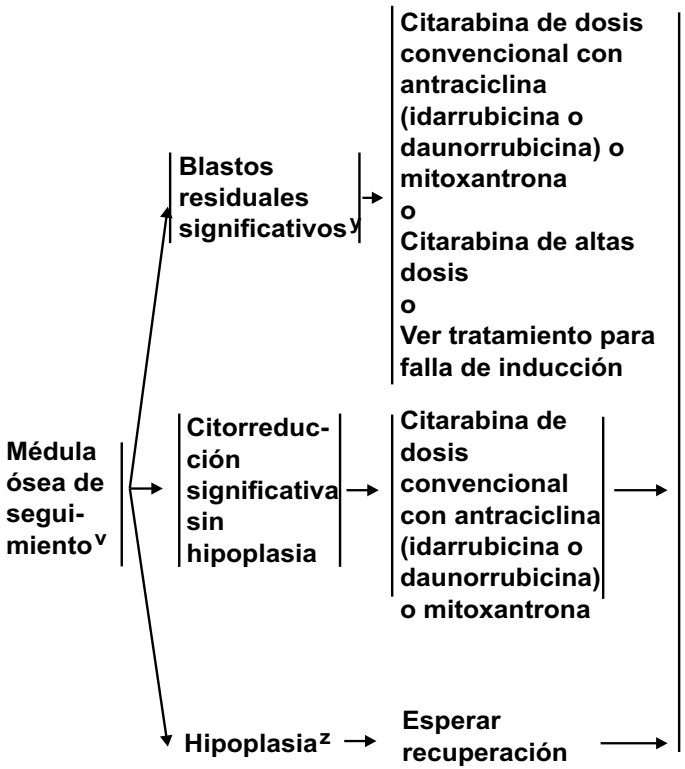
[x] El beneficio de la quimioterapia de inducción antes de TCMH alogénico vs TCMH inmediato no es claro en pacientes con SMD de alto grado y LMA con cuenta de blastos baja que evoluciona de SMD. Si hay donador disponible, el paciente puede proceder directamente a TCMH.

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

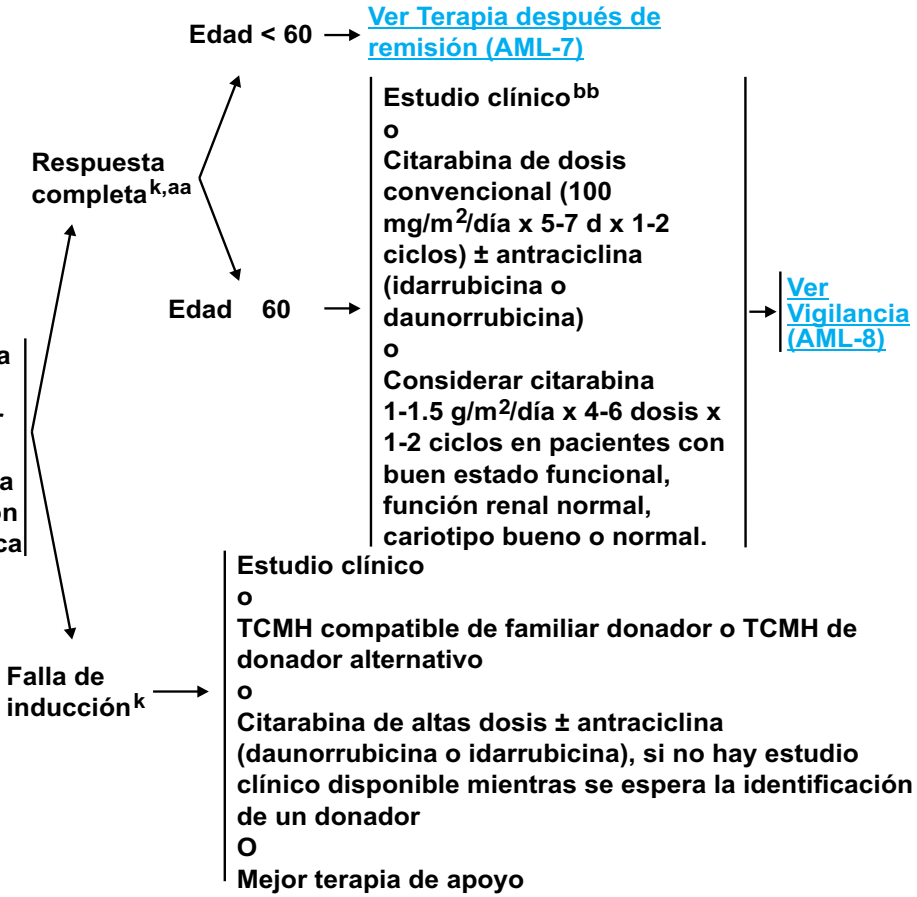
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

TERAPIA POST INDUCCIÓN PARA LMA[p,v] DESPUÉS DE CITARABINA DE DOSIS CONVENCIONAL



TERAPIA DESPUÉS DE REMISIÓN

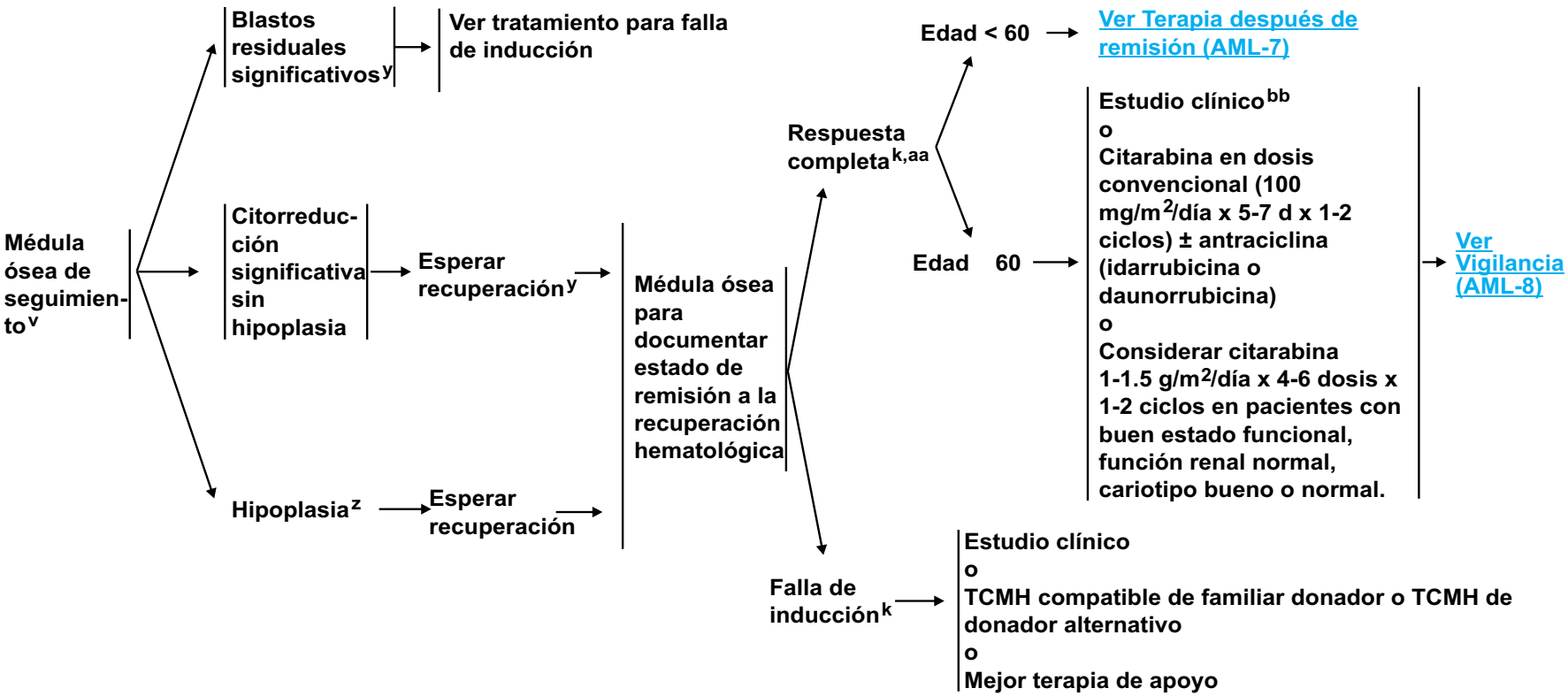


[k] Ver Criterios de respuesta para leucemia mieloide aguda (AML-C).
[p] Ver Terapia de apoyo (AML-B).
[v] Ver Monitoreo durante el tratamiento (AML-D).
[y] Empezar búsqueda de donador no relacionado compatible si no hay familiar donador disponible y el paciente es candidato para TCMH alogénico,
[z] La hipoplasia se define como celularidad < 10-20% y blastos residuales < 5-10%.
[aa] Los pacientes en remisión se pueden someter a un escrutinio con PL si leucocitos > 100,000/mcL o histología monocítica. Ver Evaluación y tratamiento de leucemia de SNC (AML-A).
[bb] Puede incluir TCMH alogénico no mieloablativo de intensidad reducida.

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

TERAPIA POST INDUCCIÓN PARA LMA[p,v] DESPUÉS DE CITARABINA EN DOSIS ALTAS

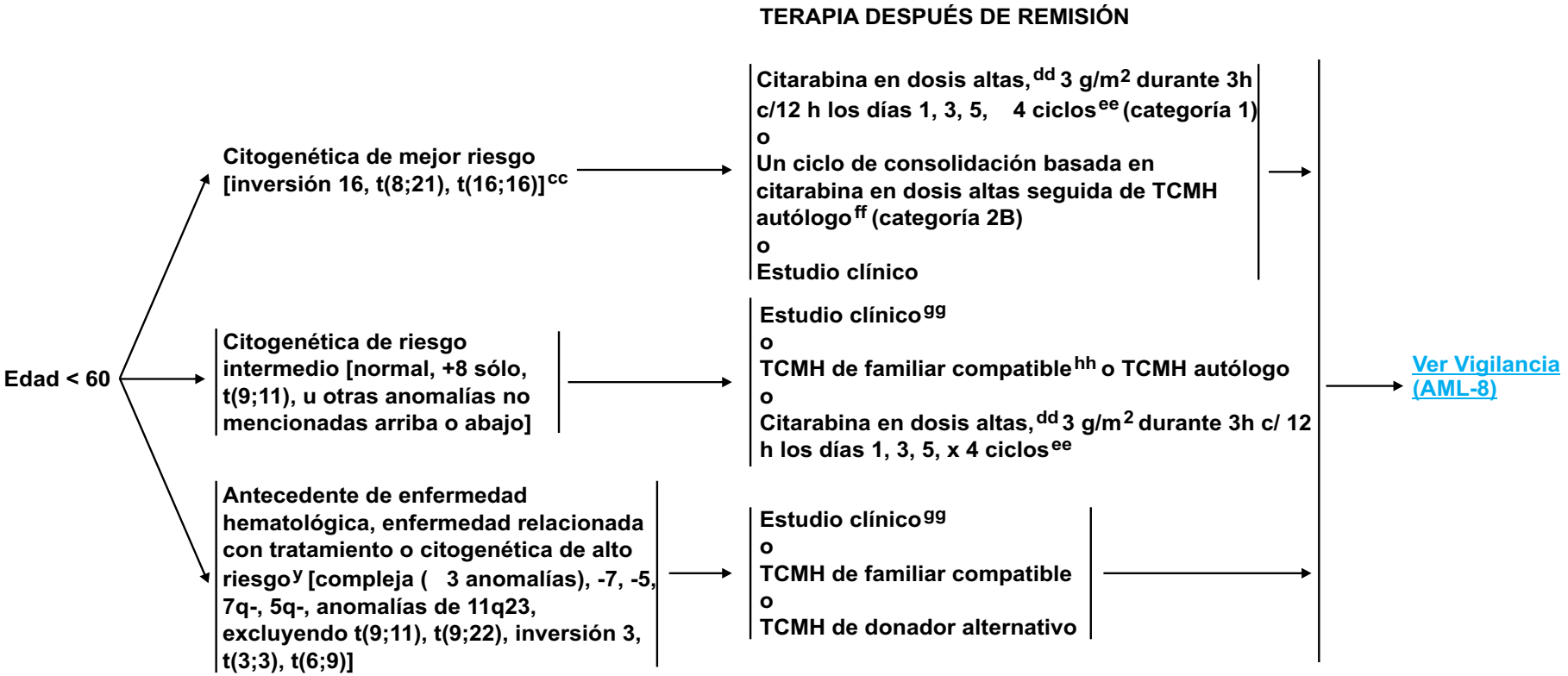


TERAPIA DESPUÉS DE REMISIÓN

[k] Ver Criterios de respuesta para leucemia mieloide aguda (AML-C).
[p] Ver Terapia de apoyo (AML-B).
[v] Ver Monitoreo durante el tratamiento (AML-D).
[y] Empezar búsqueda de donador no relacionado compatible si no hay familiar donador disponible y el paciente es candidato para TCMH alogénico,
[z] La hipoplasia se define como celularidad < 10-20% y blastos residuales < 5-10%.
[aa] Los pacientes en remisión se pueden someter a un escrutinio con PL si leucocitos iniciales > 100,000/mcL o histología monocítica. Ver Evaluación y tratamiento de leucemia del SNC (AML-A).
[bb] Puede incluir TCMH alogénico no mieloablativo de intensidad reducida.

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**



[y] Empezar búsqueda de donador no relacionado compatible si no hay familiar donador disponible y el paciente es candidato para TCMH alogénico.
[cc] Otras anomalías además de estos hallazgos no alteran el estado de mejor riesgo.
[dd] Los esquemas alternativos que incorporan dosis intermedias son aceptables.
[ee] Aunque el diseño original del estudio incorporó quimioterapia de mantenimiento después de 4 ciclos planeados de consolidación, sólo una pequeña fracción de pacientes que recibieron ACaD también recibieron terapia de mantenimiento.
[ff] Aunque ambas opciones- (1) varios ciclos de consolidación de dosis intensiva y (2) un ciclo de consolidación de dosis intensiva seguido de TCMH autólogo - pueden producir buena sobrevida en pacientes con citogenética favorable, hay diferencias significativas en toxicidad. La edad del paciente, condiciones comórbidas y aspectos como fertilidad y opciones de rescate se deben considerar al elegir la consolidación.
[gg] Se recomiendan especialmente los estudios clínicos, cuando estén disponibles, para el tratamiento de pacientes con características de mal pronóstico (p. ej., leucocitos altos, CD56+, mutación de FLT3 o necesidad de dos ciclos de inducción para lograr RC).
[Hh] "Familiar compatible" se refiere a compatibilidad completa o un sólo antígeno desigual.

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

VIGILANCIA (DESPUÉS DE COMPLETAR LA CONSOLIDACIÓN)

- BHC, plaquetas cada 1-3 m durante 2 a, después cada 3-6 m hasta 5 a
- Aspirado de médula ósea sólo si el frotis de sangre periférica es anormal o si se desarrollan citopenias
- Se debe iniciar la búsqueda de un donador compatible no relacionado junto con la institución de otra terapia a la primera recidiva en pacientes apropiados

→ **LMA, recidiva**[k]

TERAPIA DE RESCATE

Edad < 60

- **Temprana (< 6 m)** → **Estudio clínico o TCMH de familiar compatible**[hh] **o TCMH de donador alternativo, si el donador ya se había identificado**
- **Tardía (> 6 m)** → **Estudio clínico o TCMH de familiar compatible**[hh] **o TCMH de donador alternativo, si el donador ya se había identificado O Repetir esquema inicial de inducción exitoso**[ii]

Edad ≥ 60

- **Temprana (< 6 m)** → **Estudio clínico (de preferencia)**[jj] **o Mejor terapia de apoyo u Ozogamicina gemtuzumab**
- **Tardía (> 6 m)** → **Estudio clínico (de absoluta preferencia)**[jj] **o Tratamiento con esquema exitoso inicial u Ozogamicina gemtuzumab o Mejor terapia de apoyo**

[k] Ver Criterios de respuesta para leucemia mieloide aguda (AML-C).

[Hh] "Familiar compatible" se refiere a compatibilidad completa o un sólo antígeno desigual.

[li] La terapia de reinducción puede ser apropiada en algunas circunstancias, como pacientes con primera remisión larga. Si se logra una segunda RC, entonces se debe considerar consolidación con TCMH autólogo o alogénico.

[jj] Puede incluir estudios de TCMH de intensidad reducida/no mieloablativo.

Regresar a Contenido LMA

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA DEL SNC[1]

PL positiva y sintomática al diagnóstico

- **Sin deficiencias neurológicas focales** → **Quimioterapia intratecal [2] 2x/semana hasta eliminación, después cada semana x 4-6 sem[1]**
- **Deficiencias neurológicas focales y/o hallazgos radiográficos de enfermedad neurológica por cloroma** → **Considerar seriamente la RT[2,3] Quimioterapia intratecal 2x/semana hasta eliminación, después cada semana x 4-6 sem[1]**

Primera PL de monitoreo de RC positiva y asintomática → **Quimioterapia intratecal 2x/semana hasta eliminación[1] o Si el paciente va a recibir citarabina en altas dosis, dar seguimiento con PL despúes de completar la terapia para documentar eliminación**

[1]Vigilancia posterior del SNC según práctica institucional.
[2]La quimioterapia de inducción se debe comenzar concurrentemente.
[3]El uso concurrente de RT a SNC con citarabina de alta dosis o TI con metotrexato puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad.

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

AML-A

TERAPIA DE APOYO (1 de 2)

Existen variaciones entre las instituciones pero es importante considerar los siguientes aspectos en el manejo de pacientes con LMA.

General

- **Los antibióticos profilácticos, incluyendo antimicóticos, se dejan a la discreción de las instituciones individuales.**
- **Los factores de crecimiento se pueden considerar en los adultos mayores después de completar la quimioterapia bajo ciertas circunstancias. Nótese que dicho uso puede confundir la interpretación de la médula ósea. El paciente debe suspender el FCC-G un mínimo de 7 días antes de obtener médula ósea para documentar remisión.**
- **Productos sanguíneos:**
  - **Productos con leucocitos reducidos utilizados para transfusión**
  - **Productos sanguíneos radiados para pacientes que reciben terapia de inmunosupresión (fludarabina, TCMH).**
  - **Umbrales de transfusión-- eritrocitos para hemoglobina ≤ 8 g/dL o síntomas de anemia; plaquetas para pacientes con plaquetas < 10,000/mcL o con cualquier signo de hemorragia.**
  - **Se puede considerar monitoreo de CMV para candidatos potenciales para TCMH.[1]**
- **Profilaxis de lisis tumoral: hidratación con diuresis, y alcalización de orina y alopurinol.**
- **Evidencia clínica de síndrome de lisis tumoral e hiperuricemia problemática o incapacidad de tolerar medicamentos orales: considerar rasburicasa.**
- **Gotas para los ojos salinas o esteroideas a ambos ojos diariamente en todos los pacientes sometidos a terapia con citarabina en dosis altas hasta 24 h después de completar citarabina. .**
- **Los pacientes en remisión se pueden monitorear con PL, si CL inicial > 100,000/mcL o histología monocítica.**
- **Los pacientes que reciben terapia con citarabina en dosis altas (especialmente aquellos con función renal deteriorada o pacientes > 60 años), están en riesgo de toxicidad cerebelosa. Se deben llevar a cabo evaluaciones neurológicas incluyendo exámenes de nistagmus, problemas de dicción y dismetría antes de cada dosis de citarabina.**
  - **En pacientes que muestran creatinina que aumenta rápidamente por lisis tumoral o que desarrollan toxicidad en cerebelo, se debe descontinuar la citarabina de alta dosis.**
  - **En pacientes con evaluaciones anormales, se debe reducir la dosis de citarabina y no deben recibir citarabina en dosis altas como parte de ninguna terapia posterior. (Smith GA, Damon LE, Rugo HS, et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. J Clin Oncol 1997;15(2):833-839).**

[1] Los pacientes aloinmunizados deber recibir productos sanguíneos específicos al HLA.

Ver Terapia de apoyo de LPA (AML-B 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.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

TERAPIA DE APOYO (2 de 2)

Existen variaciones entre las instituciones pero es importante considerar los siguientes aspectos en el manejo de pacientes con LMA.

LPA

- **Si hay un alto índice de sospecha de síndrome de diferenciación de LPA (fiebre, CL en aumento > 10,000/mcL, disnea, hipoxemia, derrames pleurales o pericárdicas), está indicado un monitoreo cercano de estado pulmonar, al igual que el monitoreo de sobrecarga de líquidos. Si el paciente desarrolla infiltrados pulmonares o hipoxemia, iniciar dexametasona durante 15 días (10 mg 2 veces al día 3-5 días con disminución gradual) y considerar interrumpir terapia con ATRA hasta que se resuelva la hipoxemia.**
- **Los pacientes con LPA recidivante o con hiperleucocitocis después de ATRA pueden presentar mayor riesgo de enfermedad del SNC. Se está evaluando terapia intratecal (TI) profiláctica en este grupo.**
- **Manejo de coagulopatía clínica y hemorragia evidente: Apoyar con transfusión agresiva de plaquetas para mantener plaquetas ≥ 50,000/mcL, reemplazo de fibrinógeno con crioprecipitado y plasma fresco congelado para reemplazar factores de coagulación.**
- **No se recomienda la leucoféresis en el manejo rutinario de pacientes con cuenta leucocitaria alta en LPA por la diferencia en la biología de la leucemia; sin embargo, en un caso donde peligre la vida con leucostasia que no responda a otras modalidades, se puede considerar leucoféresis cuidadosa.**

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

CRITERIOS DE RESPUESTA PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA[1]

- **Estado morfológico libre de leucemia**
  - **Médula ósea con < 5% blastos en aspirado con espículas**
  - **Sin blastos con cuerpos de Auer o persistencia de enfermedad extramedular**
- **Si hay duda de leucemia residual, se debe repetir un aspirado/biopsia de médula ósea una semana después.**
- **Se debe hacer biopsia de médula ósea si las espículas están ausentes de la muestra de aspirado.**
- **Remisión completa[2]**
  - **El paciente logra un estado morfológico libre de leucemia y**
    - **Cuenta absoluta de neutrófilos > 1000/mcL**
    - **Plaquetas ≥ 100,000/mcL**
    - **Sin evidencia residual de enfermedad extramedular**
    - **RC morfológica - paciente sin dependencia transfusional**
    - **RC citogenética - citogenética normal (en aquellos con citogenética anormal previa)**
    - **RC molecular - estudios moleculares negativos[3]**
- **Remisión parcial[4]**
  - **Disminución de al menos 50% del porcentaje de blastos de 5 a 25% en el aspirado de médula ósea.**
- **Los pacientes que no logran respuesta completa se consideran fallas de tratamiento.**
- **La recidiva después de respuesta completa se define como la reaparición de blastos leucémicos en sangre periférica o el hallazgo de más de 5% de blastos en la médula ósea, no atribuible a otra causa (p. ej., regeneración de médula ósea después de terapia de consolidación).**

[1] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-4649.

[2] Hay algunos estudios clínicos, especialmente con adultos mayores o aquellos con mielodisplasia anterior, que reportan una variante de RC llamada RCp. Esto se ha definido en general como < 5% blastos en médula e independencia de transfusión pero con persistencia de citopenia (casi siempre tromobitopenia).

[3] Esto es clínicamente relevante sólo en LPA y leucemia Ph+ actualmente.

[4] Las RPs sólo son útiles para evaluar la respuesta a agentes nuevos y no se deben considerar una meta terapéutica de terapia convencional.

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

MONITOREO DURANTE EL TRATAMIENTO

Inducción:

- **BHC, plaquetas todos los días (diferencial diario durante quimioterapia y en días alternos después de recuperar CL > 500/mcL hasta documentar direrencial normal o leucemia persistente), plaquetas diariamente mientras esté internado el paciente hasta que ya no dependa de transfusión de plaquetas.**
- **Perfil químico, incluyendo electrolitos, nitrógeno y urea en sangre, creatinina, ácido úrico y PO_4, al menos durante el tratamiento activo hasta que pase el riesgo de lisis tumoral. Si el paciente recibe agentes nefrotóxicos, se requiere un monitoreo más cuidadoso durante el período de hospitalización.**
- **Aspirado/biopsia de médula ósea 7-10 días después de completar quimioterapia para documentar hipoplasia. Si la hipoplasia no se documenta o es indefinida, repetir biopsia en 7-14 días para aclarar persistencia de leucemia. Si hay hipoplasia, entonces repetir biopsia al momento de recuperación hematológica para documentar remisión. Si la citogenética era anormal inicialmente, incluir citogenética como parte de la documentación de remisión.**

Terapia post-remisón:

- **BHC, plaquetas todos los días durante quimioterapia**
- **Perfil químico, electrolitos diarios durante quimioterapia**
- **Monitoreo de pacientes externos después de quimioterapia: BHC, plaquetas, diferencial y electrolitos 2-3x/sem hasta recuperación**
- **Médula ósea solamente si la cuenta de sangre periférica es anormal o no se logra recuperar la cuenta en 5 sem**
- **Pacientes con características de alto riesgo, incluyendo citogenética con mal pronóstico, LMA relacionada con tratamiento, MDS anterior, o pacientes que requieren 2 o más inducciones para lograr RC, presentan mayor riesgo de recidiva y se pueden considerar para búsqueda temprana de donador no relacionado, como se indica en AML-7**

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Resumen de actualizaciones a las guías

Los puntos más importantes de los cambios principales en la versión 2006 de las guías de Leucemia Mieloide Aguda de la versión 2.2005 incluyen:

- En los estudios del paciente con leucemia mieloide aguda, los criterios para recomendación de un ECG se ampliaron para incluir circunstancias clínicas que justificaran preocupación sobre la función cardíaca (AML-1).
- Se agregó texto y referencia a la nota al pie "n", en cuanto al uso de sistemas de clasificación de riesgo para determinar estrategias de tratamiento para LPA (AML-2).
- La recomendación para terapia de mantenimiento en pacientes con respuesta completa a terapia de inducción cambió a las siguientes opciones: ATRA ± 6-mercaptopurina + metotrexato (categoría 1) (AML-2).
- Se agregó Ozogamicina gemtuzumab como opción de tratamiento para pacientes que no logran remisión después de tratamiento con trióxido de arsénico después de la primera recidiva (AML-3).
- En pacientes que tienen falla de inducción después de tratamiento con citarabina en dosis altas, se eliminó la recomendación de tratamiento de "HiCAD ± antraciclina, si no hay estudio clínico disponible mientras se espera identificación de donador" (AML-6).
- La mejor terapia de apoyo se agregó como recomendación de tratamiento para pacientes con recidiva tardía (> 6 m) mayores de 60 a (AML-8).
- En el adjunto "Evaluación y tratamiento de leucemia del SNC", se agregó una nota al pie que dice "Vigilancia posterior del SNC según práctica institucional" (AML-A).
- Se agregaron 2 elementos a la sección de Terapia de apoyo de las guías(AML-B 1 de 2):
  - Productos sanguíneos radiados para pacientes que recibien terapia de inmunosupresión (fludarabina, transplante).
  - Se puede considerar rasburicasa en pacientes con evidencia clínica de síndrome de lisis tumoral e hiperuricemia problemática o incapacidad de tolerar medicamentos orales.
- Se clarificó la leucoféresis en la sección de terapia de apoyo para LPA (AML-B 2 de 2), "No se recomienda la leucoféresis en el manejo rutinario de pacientes con cuenta leucocitaria alta en LPA por la diferencia en la biología de la leucemia;in embargo, en un caso donde peligra la vida con leucostasia que no responda a otras modalidades, se puede considerar leucoféresis cuidadosa."

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

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

Aproximadamente 11,960 personas serán diagnosticadas con leucemia mieloide aguda (LMA) en 2005, y 9,000 pacientes morirán de dicha enfermedad.[1] Con el envejecimiento de la población,, la incidencia de LMA, al igual que la mielodisplasia, parece estar elevándose. Igualmente perturbadora es la incidencia cada vez mayor de mielodisplasia y leucemia relacionadas al tratamiento en sobrevivientes de tumores que se presentan en la infancia y la juventud como enfermedad de Hodgkin, sarcomas, cáncer de mama y de testículo y linfomas. La radiación ionizante y la exposición ocupacional a benceno y petroquímicos también están asociados con LMA.[2]

Los clínicos del panel de LMA se reúnen anualmente para actualizar las guías de diagnóstico y tratamiento de LMA en adultos. Los estudios clínicos han dado tratamientos significativamente mejores en algunas áreas, especialmente en leucemia promielocítica aguda (LPA). Sin embargo, estudios clínicos recientes con gran número de pacientes han destacado la necesidad de buscar estrategias innovadoras ya que los resultados clínicos para pacientes con LMA, especialmente los pacientes mayores, no han cambiado sustancialmente en las últimas tres décadas.

El panel de LMA del NCCN se concentró en trazar opciones razonables de tratamiento con base en estudios clínicos recientes e información científica básica, que puede identificar nuevos factores de riesgo y abordajes de tratamiento. En algunas áreas, los miembros del panel tienen opiniones divergentes sobre los riesgos relativos y beneficios de varias opciones de tratamiento. Por lo tanto, estas guías hacen lo posible por ofrecer una descripción racional que incluye varias opciones de tratamiento en algunas categorías.

Evaluación inicial

La evaluación inicial tiene dos objetivos. El primero es identificar la patología que provoca la enfermedad incluyendo factores como exposición tóxica previa o mielodisplasia, citogenética y marcadores moleculares que pueden tener un impacto en la respuesta química y riesgo de recidiva, lo que puede guiar la elección del tratamiento. El segundo objetivo está enfocado a factores específicos del paciente incluyendo condiciones comórbidas que pueden afectar la capacidad del individuo para tolerar la quimioterapia.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Actualmente existen dos sistemas utilizados por patólogos para definir malignidad hematopoyética. La clasificación Franco-Americo-Británica (FAB) se basa en la morfología; tradicionalmente utiliza tinciones citoquímicas, pero más recientemente incorporó el inmunofenotipo utilizando citología de flujo para diferenciar los blastos mieloides de los linfoides. La leucemia mieloide aguda entonces se subcategoriza en ocho entidades con base en el grado de diferenciación. Cuando se describió la clasificación FAB (1976), los patólogos optaron por utilizar el 30% de blastos como el umbral entre mielodisplasia de alto grado (MAG) y LMA.

La clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicada en 1999, fue diseñada para incluir nuevos factores pronósticos como marcadores moleculares, translocaciones cromosómicas, y evidencia de displasia ya sea por morfología o por historia clínica que pueda predecir la respuesta biológica, permitiendo a los médicos identificar subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de estrategias específicas de tratamiento.[3] Esta clasificación creó un mínimo de 17 subclases de LMA. Con base en información epidemiológica que indicaba sobrevida equivalentemente mala para pacientes con SMD con 20-30% blastos y para pacientes con LMA con >30% blastos, la OMS bajó el umbral de diagnóstico de LMA a >20% blastos y abolió la categoría de SMD de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREBT). Además, la OMS permite el diagnóstico de LMA independientemente del porcentaje de blastos en médula ósea en pacientes con hematopoyesis anormal y anomalías estructurales de características clonales incluyendo t(15;17), t(8;21), e inv(16) o t(16;16). En 2003 el International Working Group for the Diagnosis and Standardization of Response Criteria aceptó los criterios citoquímicos e inmunofenotípicos de la OMS como el estándar de diagnóstico de LMA incluyendo los reportes de displasia por morfología.[4] Hasta ahora, sin embargo, no hay evidencia de que la displasia represente un factor de riesgo independiente ya que frecuentemente está asociado a citogenética de alto riesgo.

Con base en las recomendaciones del International Working Group, algunos estudios clínicos de grupos cooperativos y la mayoría de los estudios clínicos institucionales y farmacéuticos fase II han adoptado el umbral de la OMS para porcentaje de blastos en médula como el criterio para diagnóstico de LMA así como sus definiciones de RC (remisión completa) y otras categorías de respuesta. Actualmente, algunos estudios con gran número de pacientes de grupos cooperativos conservan los criterios FAB con propósitos de comparabilidad de poblaciones de estudio en estudios clínicos grandes fase III en los que el brazo de control de un estudio actual se basa en el resultado de un estudio anterior que utilizó definiciones FAB.

El International Working Group revisó los criterios diagnósticos y de respuesta para LMA en 2001 para reflejar la comprensión actual de la leucemia mieloide aguda [4] (AML-C). Aunque aproximadamente el 75% de los pacientes con leucemia mieloide aguda pueden clasificarse como de estirpe mieloide o linfoide con base en citoquímicas de rutina, el inmunofenotipo es necesario para un diagnóstico adecuado en una subcategoría de pacientes, especialmente aquellos con morfología indiferenciada. En muchas instituciones grandes, el inmunofenotipo está disponible más rápidamente que la citoquímica, facilitando así la iniciación más temprana del tratamiento. De acuerdo con las recomendaciones adoptadas por el International Working Group, el panel recomienda el uso de citometría de flujo como la técnica preferida para diferenciar LMA de leucemia linfoblástica aguda (LLA). Algunos casos todavía pueden mostrar evidencia de expresión de antígeno

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

tanto mieloide como linfoide en las células con leucemia. Estos casos requieren consulta con un hematopatólogo con experiencia. La expresión aberrante de antígenos de diferenciación presentes al diagnóstico pueden permitir el rastreo de células residuales anormales por citometría de flujo en muestras de seguimiento que pueden parecer normales por morfología convencional. Sin embargo, el papel del inmunofenotipo y marcadores moleculares para monitoreo de enfermedad mínima residual en LMA adulta actualmente sigue siendo un campo de interés para la investigación.

Aunque la información citogenética normalmente es desconocida cuando el tratamiento se inicia en pacientes con LMA de novo, el cariotipo representa el factor pronóstico individual más importante para pronóstico de tasa de remisión, recidiva, y sobrevida en general. Por lo tanto, subrayamos una y otra vez la importancia de obtener muestras suficientes de blastos en médula o periféricos al diagnóstico para el análisis. En una actualización reciente, de 1,213 pacientes con LMA tratados en protocolos de CALGB, la tasa de sobrevida a 5 años era de 55% para pacientes con citogenética favorable, 24% para pacientes con riesgo intermedio, y 5% para aquellos con citogenética de alto riesgo.[5]

También se ha reportado que una anormalidad molecular, duplicación interna en tándem o mutación del gen FLT3, que codifica un receptor de factor de crecimiento, confieren un peor pronóstico. Varias series grandes han estudiado el impacto de duplicaciones parciales en tándem o mutaciones del gen FLT3 como factores independientes de predicción de sobrevida sin recidiva. En las series más recientes,[6] los pacientes con cariotipo normal y duplicación parcial en tándem o mutación del FLT3 tuvieron una sobrevida de 5 años del 20% comparados con 42% de pacientes sin anormalidad del FLT3. Actualmente, el escrutinio para mutaciones del FLT3 no está ampliamente disponible en la comunidad, pero puede estar disponible a través de las divisiones de hematopatología de centros de referencia. Aunque es poco probable que la información sobre el FLT3 afecte el tratamiento inicial, puede influir en las decisiones sobre el tratamiento después de recidiva, particularmente en pacientes con cariotipos normales. La duplicación interna en tándem del gen MLL también se ha asociado con un mal pronóstico en pacientes con cariotipos normales. La información obtenida de la investigación en biología básica de la leucemia en áreas como ésta, utilizando muestras recolectadas en estudios clínicos pueden proporcionar claves para nuevas opciones de tratamiento.

Ya que la coagulación intravascular diseminada (CID) es bastante común en la presentación de muchas leucemias, la práctica clínica correcta incluye llevar a cabo escrutinio de coagulación antes de colocar un catéter venoso central. La evaluación cardiaca no es un requisito de rutina excepto para pacientes con factores de riesgo cardíaco basado en historia clínica, historia familiar, o una malignidad previa para la cual hayan sido tratados con antraciclinas.

Se debe llevar a cabo una clasificación del antígeno leucocitario humano (HLA) en todos los pacientes con LMA recién diagnosticados en quienes se consideraría transplante alogénico de células madre hematopoyético (TCMH). Este grupo normalmente incluye pacientes menores a 50 a 55 años que no presentan citogenética favorable o que tienen historia de mielodisplasia. En pacientes con mielodisplasia previa o cariotipos desfavorables que no tienen un familiar donador, debe iniciarse la búsqueda de un donador alternativo. Muchas instituciones utilizan la clasificación de

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

HLA para ayudar a seleccionar donadores de plaquetas para pacientes que presentan aloinmunización. Las decisiones en cuanto a la clasificación de HLA para apoyo en transfusión se dejan a criterio de las instituciones individuales.

Las presentaciones extramedulares incluyendo enfermedad del SNC son eventos poco comunes en LMA. En el 2004, el NCCN actualizó las guías para incluir compromiso del SNC así como infiltración a órganos sólidos. Los pacientes con signos significativos de SNC o síntomas a la presentación se deben evaluar radiológicamente para hemorragia, enfermedad leptomeníngea o lesiones masivas ya sea en cerebro o en médula espinal. Si los síntomas persisten y se excluyen sangrado y lesiones masivas, el paciente debe someterse a punción lumbar (PL) para propósitos diagnósticos y posiblemente terapéuticos una vez que la coagulopatía se haya corregido y esté disponible apoyo adecuado de plaquetas. No se justifica PL de rutina en LMA al momento del diagnóstico. Sin embargo, se recomienda que los pacientes con alto riesgo de enfermedad del SNC como aquellos con diferenciación monocítica (M4 or M5) o cuenta leucocitaria alta (>100,000/mcL) al diagnóstico se sometan a PL diagnóstica como parte de la documentación del estado de remisión.

En pacientes que presentan tumor solitario extramedular (llamado frecuentemente sarcoma granulocítico o cloroma) sin tumor medular evidente, el abordaje inicial de tratamiento es quimioterapia sistémica; se pueden incorporar radiación o extirpación quirúrgica al momento de la quimioterapia sistémica en situaciones de emergencia, pero estas modalidades, si se llegan a necesitar, idealmente deben posponerse hasta recuperar la cuenta normal para evitar toxicidad excesiva.

Tratamiento de inducción inicial I

El tratamiento inicial de leucemia aguda se ha dividido en quimioterapia de inducción y terapia post-remisión o de consolidación. Aunque obtener una remisión inicial es el primer paso para controlar la enfermedad, también es importante que el paciente salga de la fase de inducción en condiciones de tolerar tratamientos intensivos posteriores durante la consolidación para lograr una remisión duradera. Los pacientes que no reciban terapia post-remisión recaerán, normalmente entre 6 y 9 meses después. La estrategia de inducción dependerá de las características individuales del paciente, como edad, presencia de condiciones comórbidas que afecten el estado funcional y mielodisplasia preexistente. Los pacientes con mal estado funcional que no pueden tolerar la quimioterapia deben recibir terapia de apoyo o incluirse en un estudio clínico de baja intensidad que no produzca la toxicidad característica de los esquemas antineoplásicos actuales para LMA.

Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)

La identificación de la fusión del gen de leucemia promielocítica (PML) en el cromosoma 15 con el gen del receptor alfa del ácido retinoico (RAR) en el cromosoma 17 como marca molecular de LPA, así como observaciones empíricas anteriores sobre la eficacia del ácido retinoico para inducir diferenciación de células de LPA, resultó en estrategias de tratamiento significativamente distintas a las de otras subclases de LMA. En estudios de Shangai, se reportaron tasas de RC de 85% con ácido todo-transretinoico (ATRA) como agente único. El primer estudio del US Intergroup que compara el ATRA con Ara-C convencional y daunorrubicina (7+3) confirmó tasas similares de 70% para ambos tratamientos.[7, 8] El estudio francés APL91 que compara ATRA seguido de Ara-C y DNR con la quimioterapia mostró tasas comparables de 92% de RC con cualquier esquema pero una tasa menor de recidiva a 2 años para

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

quimioterapia concomitante + ATRA, con una tasa de recidiva de 6% contra 16% en quienes recibieron terapia secuencial.[9]

La terapia para LPA se asocia muchas veces con una constelación de síntomas y anormalidades fisiológicas, incluyendo retención de líquidos, disnea, hipotensión episódica, infiltrados pulmonares y derrame pulmonar o pericárdico, ahora denominado "síndrome de ácido retinoico". El panel ha dado recomendaciones de manejo (ver AML-B) en la sección de terapia de apoyo.

El estudio italiano GIMEMA 93 y el estudio español PETHEMA redujeron el esquema de inducción a ATRA combinado con idarrubicina, dando como resultado una tasa de RC de 95%, lo cual ha dado lugar a especulaciones acerca de la necesidad de Ara-C. Los estudios difirieron en que en el estudio PETHEMA, la consolidación consistió en 3 ciclos de idarrubicina alternando con mitoxantrona mientras que la consolidación de GIMEMA utilizó los mismos agentes, pero pareados, ya sea con Ara-C, VP-16, o Ara-C +6TG. La sobrevida sin enfermedad fue de 86% y 90% respectivamente. Cuando se combinó la información de los dos estudios, se construyó un modelo de pronóstico de sobrevida sin recidiva (SSR) utilizando una cuenta leucocitaria inicial <10,000/mcL y plaquetas >40,000/mcL. Los pacientes de bajo riesgo definidos por cuenta leucocitaria <10,000/mcL + plaquetas >40,000/mcL tuvieron SSR de 97%; los pacientes de riesgo intermedio, definidos por cuenta leucocitaria <10,000/mcL + plaquetas <40,000/mcL, tuvieron SSR de 82% y aquellos con cuenta leucocitaria >10,000/mcL tuvieron SSR de 66%.[10]

Con base en estos estudios, el panel ha hecho la recomendación de que la inducción inicial fuera de un protocolo consista en al menos antraciclina concomitante y ATRA. El tratamiento con al menos ATRA debe comenzar tan pronto como se sospeche el diagnóstico y antes de la confirmación genética. Por el riesgo de mortalidad temprana debido a coagulopatía en pacientes con presunta LPA basada en morfología y monitoreo de CID, el panel sugiere iniciar ATRA + quimioterapia como terapia inicial. Si el diagnóstico clínico inicial de LPA no se confirma con los hallazgos citogenéticos, se suspende el ATRA. Ya que la acción diferenciadora de ATRA ocurre en un período de tiempo mayor que la citorredución de la quimioterapia convencional, no recomendamos la evaluación de médula ósea antes del día 35 después del inicio del tratamiento ya que la persistencia de promielocitos en momentos anteriores puede dar como resultado un sobretratamiento. Para el día 35, se debe esperar una remisión citogenética, pero muchos pacientes no logran remisión molecular hasta completar 1-2 ciclos de consolidación. El comité incluyó información adicional sobre criterios de respuesta y monitoreo postremisión en esta guía.

En pacientes que logran RC, las recomendaciones actuales fuera de protocolo son para tratamiento con 2 ciclos de quimioterapia que incluya antraciclina seguida de mantenimiento con ATRA cada 3 meses ya sea solo o combinado con metotrexate semanal y 6MP diario. Actualmente se está investigando un esquema de mantenimiento de ATRA una semana sí y una semana no. Las recomendaciones de consolidación se basan en la información de los estudios GIMEMA/PETHEMA que no mostraron diferencia en sobrevida total o sin recidiva en consolidación con antraciclina de un solo agente comparada con combinaciones que contienen Ara-C así como antraciclina. Los estudios actuales, que buscan refinar la consolidación, tienen dos propósitos. Uno es abordar la tasa relativamente alta de recidiva (30-35%)en pacientes de alto riesgo y el segundo es minimizar las toxicidades agudas y a largo plazo del esquema de tratamiento. Se están llevando a cabo varios estudios que han intensificado la consolidación a través de (1) la inclusión de

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

ATRA con antraciclina durante la consolidación (PETHEMA) o (2) administración de dos ciclos de consolidación con daunorrubicina en dosis convencional seguida de división aleatoria para recibir o no recibir 2 ciclos de trióxido de arsénico (estudio US Intergroup) o (3) añadir Ara-C a la consolidación, con dosis más altas de Ara-C administradas a los pacientes de alto riesgo (estudio francés APL). La información más reciente del estudio PETHEMA sí mostró una reducción significativa de la tasa de recidiva total a 3 años de 17% a 7.5% cuando se administró ATRA durante 15 días de cada uno de los 3 ciclos de consolidación. Actualmente, el panel no ha incorporado esta información a las guías ya que estamos esperando que madure esta información junto con los resultados de los otros dos estudios nacionales grandes.

Las recomendaciones de mantenimiento con ATRA se derivan de varios estudios que mostraron sobrevida sin recidiva superior en pacientes que recibieron mantenimiento con ATRA. El estudio francés APL91 mostró menores tasas de recidiva a los 2 años con ATRA (21%), 6MP+metotrexate (13%), y ATRA, 6MP+metotrexate (8%), comparado con no recibir mantenimiento (35%). El estudio US Intergroup mostró sobrevida sin recidiva superior en pacientes que recibieron mantenimiento con ATRA en comparación con no recibir mantenimiento. Los pacientes se deben monitorear con RT-PCR para desplazamiento de PML/RAR de fusión al final de la consolidación y un mínimo de cada 3 meses durante 2 años y después cada 6 meses (como mínimo) durante 2-3 años. Los pacientes que no estén en remisión molecular al completar la consolidación se deben considerar en la misma categoría que aquellos con falla de inducción. Los pacientes con recidiva molecular confirmada (2 estudios PCR positivos consecutivos en el plazo de un mes) también deben tratarse con terapia de rescate.

El trióxido de arsénico es la terapia de rescate actualmente recomendada fuera de protocolo para pacientes con LPA persistente o recidivante. Se ha logrado remisión molecular en 80% de los pacientes tratados para recidiva clínica o molecular en varios estudios de China, Estados Unidos y Europa.[11] Los pacientes que logran remisión molecular con trióxido de arsénico como terapia de segunda línea se deben considerar para TCMH alogénico, si no tienen contraindicaciones para terapia de alta dosis. Los pacientes que recibieron autoinjerto PCR-negativo tuvieron una sobrevida total a 7 años de 75% en un estudio retrospectivo reciente publicado por el grupo europeo de LPA, comparada con una sobrevida total de 52% en pacientes que recibieron TCMH alogénico.[12] Las diferencias en sobrevida se explican por la alta mortalidad relacionada con el tratamiento en el grupo alogénico, lo cual influye en nuestra recomendación de reservar el transplante alogénico para aquellos que presenten enfermedad persistente a pesar de terapia de rescate. Para pacientes en segunda RC que tienen contraindicaciones para TCMH, la terapia de mantenimiento con trióxido de arsénico es una opción en ausencia de un estudio clínico apropiado. En pacientes con enfermedad persistente después de trióxido de arsénico que no son candidatos para transplante alogénico, las opciones incluyen estudio clínico o gemtuzumab ozogamicina. El gemtuzumab ozogamicina ha mostrado una actividad significativa en LPA recidivante.[13]

Leucemia Mieloide Aguda

La mayoría de las decisiones iniciales de tratamiento para LMA se basan en edad, historia de mielodisplasia o terapia citotóxica anterior y estado funcional. Aunque la citogenética es el factor predictivo más poderoso de sobrevida sin recidiva, en la mayoría de los casos la quimioterapia de inducción se iniciará antes de que esté disponible esa información. El propósito de la quimioterapia de

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

inducción tradicional es producir una mayor reducción de la carga leucémica y recuperar hematopoyesis normal.

Las recomendaciones de quimioterapia de inducción en pacientes con LMA consideran los 60 años de edad como un punto de divergencia terapéutico. Esto se basa en la mayor prevalencia de citogenética desfavorable y antecedente de mielodisplasia junto con una mayor incidencia de resistencia a múltiples fármacos en pacientes de más de 60 años, así como una mayor frecuencia de condiciones médicas comórbidas que afectan la capacidad de tolerar un tratamiento intensivo. Ya que las tasas de remisión completa rara vez exceden el 70% en pacientes más jóvenes y 50% en pacientes más viejos, hay gran oportunidad para estudios clínicos innovadores con ambas poblaciones de pacientes.

Los esquemas de inducción convencionales con base en un respaldo de citarabina (arabinósido de citocina, Ara-C) y una antraciclina (o antracenediona) han cambiado poco en los últimos 25 años. Históricamente, en la mayoría de los estudios grandes de grupos cooperativos, la daunorrubicina ha sido la antraciclina más común. Sin embargo, también se ha utilizado idarrubicina, que tiene un tiempo más largo de retención intracelular.

Los méritos de la terapia con citarabina de dosis intensiva durante la inducción se han explorado en dos grandes estudios clínicos cooperativos. En un estudio del Australian Leukemia Study Group,[14] 301 pacientes menores de 60 años se dividieron aleatoriamente para recibir citarabina en dosis altas (HiDAC) (3 g/m^2 cada 12 hrs los días 1, 3, 5 y 7 para un total de 24 g/m^2) o terapia de citarabina convencional (100 mg/m^2/d x 7 días vía infusión continua); ambos brazos recibieron daunorrubicina (50 mg/m^2 los días 1 a 3) y etopósido (75 mg/m^2/d x 7 días). Las tasas de RC fueron equivalentes en ambos brazos (71% y 74%, respectivamente), aunque la morbilidad y mortalidad relacionadas al tratamiento fueron más altas en el brazo de alta dosis. Sin embargo, con pacientes en ambos brazos del estudio que recibieron solamente dos ciclos de citarabina en dosis convencional, daunorrubicina y etopósido para consolidación, la duración mediana de la remisión fue de 45 meses para el brazo de dosis intensiva comparada con 12 meses para el brazo de tratamiento convencional.

En un estudio del Southwestern Oncology Group (SWOG),[15] los pacientes se dividieron aleatoriamente para recibir HiDAC (2 g/m^2 cada 12 horas x 6 días para un total de 24 g/m^2) o citarabina de dosis convencional (200 mg/m^2/d x 7 d); los pacientes en ambos brazos también recibieron daunorrubicina (45 mg/m^2/d x 3 días). Los pacientes que recibieron terapia de inducción con HiDAC recibieron un segundo ciclo de alta dosis de consolidación, y los pacientes en el brazo de tratamiento con dosis convencional se dividieron aleatoriamente para recibir ya sea dos ciclos de consolidación con citarabina en dosis convencional o un ciclo de consolidación con HiDAC más daunorrubicina. Las tasas de respuesta completa fueron otra vez equivalentes: 55% para el brazo de tratamiento con HiDAC comparado con 58% para el brazo con dosis convencional en pacientes menores de 50 años, y 45% para HiDAC contra 53% para terapia de dosis convencional en pacientes de 50 a 65 años. Los pacientes en el brazo HiDAC presentaron mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (12% vs. 5%) y toxicidad neurológica.

Los pacientes más jóvenes que recibieron tanto inducción con HiDAC como consolidación en el estudio SWOG tuvieron la mejor tasa de sobrevida (52%) y sobrevida sin recidiva (34%) a 4 años, en comparación con consolidación e inducción convencionales (34%

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

de sobrevida y 24% de sobrevida sin recidiva) y con inducción convencional con consolidación de alta dosis (23% de sobrevida y 14% de sobrevida sin recidiva). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que lograron RC que no procedieron a consolidación fue dos veces más alto en el brazo de inducción con HiDAC. El uso de inducción con HiDAC fuera de un estudio clínico sigue siendo controvertido. Los riesgos de neurotoxicidad e insuficiencia renal aumentan con citarabina en alta dosis y tanto la función renal como la neurológica deben monitorearse cuidadosamente en pacientes que reciben dicho tratamiento (AML-B, 1 de 2)

En un estudio del Cancer and Leukemia Group B (CALGB),[16] los pacientes que recibieron terapia de inducción con citarabina-daunorrubicina de dosis convencional y de tres a cuatro ciclos de consolidación con HiDAC también lograron un intervalo de sobrevida sin recidiva a 4 años de 44% con tasas similares de neurotoxicidad y mortalidad relacionada al tratamiento. Como las tasas de remisión son comparables, la decisión de utilizar HiDAC o citarabina en dosis convencional para la inducción se verá influida por las estrategias de consolidación; se pueden necesitar menos ciclos de consolidación con HiDAC para pacientes inducidos con HiDAC o para pacientes que se someterán a transplante alogénico temprano, contra inducción con dosis convencional y 3 a 4 ciclos de consolidación con HiDAC.

Con inducción basada en citarabina en altas dosis o convencional para pacientes más jóvenes, se debe recordar que entre 20% y 45% de estos pacientes no entrarán en remisión. En un reporte reciente de 122 pacientes tratados con HiDAC y daunorrubicina, las tasas de remisión tuvieron gran influencia de la citogenética, con tasas de remisión completa de 87%, 79%, y 62% para el grupo de riesgo favorable, intermedio y malo respectivamente.[17]

Muchos factores, incluyendo una incidencia más alta de marcadores resistentes a múltiples fármacos, contribuyen a reducir las tasas de RC en pacientes mayores; los estudios clínicos son de gran importancia en este grupo. Sin embargo, en ausencia de un estudio clínico, la citarabina en dosis convencional y una antraciclina es una terapia de inducción aceptable para pacientes mayores de 60 años con función de órganos y estado funcional adecuados (categoría 1) (AML-4). El estudio SWOG que compara inducción con citarabina en dosis convencional-daunorrubicina con mitoxantrona y etopósido en pacientes mayores de 55 años no mostró ninguna mejoría en la tasa de RC (43% para citarabina más daunorrubicina vs. 34% para mitoxantrona y etopósido) ni disminución de la toxicidad relacionada con el esquema (16% vs. 22%, respectivamente) en el brazo de mitoxantrona y etopósido.[18]

Los pacientes con cariotipos desfavorables conocidos definidos por hallazgos como anormalidades -7, -5, 11q23 o anormalidades citogenéticas complejas, o aquellos que tienen antecedente de mielodisplasia o LMA secundaria deben incorporarse a un estudio clínico (que incluya ya sea quimioterapia o terapia de baja intensidad), si está disponible, ya que sólo 40% a 50% de estos pacientes logran RC con terapia de inducción convencional, y la duración de la respuesta es corta. Además, debe hacerse un examen de HLA lo antes posible en aquellos que pueden ser candidatos para TCMH ya sea completamente ablativo o alogénico de intensidad reducida como transplante de un hermano o donador no relacionado y que constituye la mejor opción para el control de la la enfermedad a largo plazo. Por la reducida probabilidad de lograr remisión con quimioterapia de inducción, el transplante sin quimioterapia de inducción se puede considerar para pacientes con antecedentes de mielodisplasia o leucemia relacionada a tratamiento que tengan un donador hermano disponible. En un

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

estudio EBMT, los pacientes con mielodisplasia de alto riesgo o LMA que evoluciona de mielodisplasia que recibieron transplante alogénico sin quimioterapia previa tuvieron una sobrevida sin recidiva a 3 años de 25%. Los pacientes que recibieron quimioterapia anterior y lograron RC lograron 45% de sobrevida sin recidiva, en comparación con 10% en pacientes que no respondieron a la quimioterapia antes del transplante.

Para evaluar la eficacia del esquema de inducción, el panel recomienda repetir un examen de médula ósea 7 a 10 días después de completar la inducción (AML-D). En pacientes que recibieron inducción con Ara-C en dosis convencional y todavía presentan blastos residuales, se debe considerar terapia adicional ya sea con Ara-C en dosis convencional y antraciclina (o antracenediona) o con Ara-C en dosis altas si la enfermedad persistente es substancial. Si la médula ósea es hipoplásica, se debe esperar la recuperación del paciente y documentar la remisión con un segundo examen de médula ósea (incluyendo citogenética si el cariotipo original era anormal) al momento de recuperación hematopoyética AML-5).

En pacientes que se tratan inicialmente con Ara-C en dosis altas y que presentan enfermedad resistente, es poco probable que Ara-C adicional en dosis alta induzca remisión. Si se ha identificado un familiar donador, un TCMH alogénico puede salvar 25% a 30% de los pacientes con falla de inducción. Si no hay donador inmediatamente disponible, los pacientes se deben considerar para un estudio clínico. De vez en cuando, lo pacientes con marcadores tanto mieloides como linfoides en el momento del diagnóstico (leucemia bifenotípica) pueden responder a terapia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) si fallaron un esquema de inducción de LMA.

Terapia post-remisión

Desde 1994, múltiples (3-4) ciclos de terapia HiDAC han sido el esquema de consolidación convencional fuera de protocolo para pacientes menores de 60 años de edad con citogenética de riesgo bueno o intermedio. Esta terapia se basa en un estudio CALGB que compara dosis de 100 mg/m^2, 400 mg/m^2, y 3 g/m^2.[16] La tasa de sobrevida sin recidiva a 4 años (sin importar el grupo de riesgo citogenético) para pacientes que recibieron 3 g/m^2 fue de 44%, con una mortalidad relacionada con el tratamiento de 5% y una incidencia de 12% de toxicidad neurológica severa. Aunque el reporte inicial no dividió las tasas de sobrevida sin recidiva por subgrupos citogenéticos, análisis posteriores mostraron una tasa de sobrevida sin recidiva de 60% en pacientes con citogenética de buen riesgo, 30% para citogenética de riesgo intermedio, y 12% para citogenética de mal riesgo en pacientes que recibieron consolidación con HiDAC; estos resultados son similares a los del brazo de tratamiento con dosis altas en el estudio SWOG.[19]

Las opciones actuales para estrategias de consolidación son: 1) varios ciclos de citarabina con dosis alta, 2) uno o más ciclos de citarabina con dosis alta seguida de TCMH alogénico o 3) transplante alogénico de células madre de donador hermano o no pariente. Las decisiones en cuanto a TCMH autólogo o alogénico se ven muy influidas por la (1) tasa esperada de recidiva con quimioterapia convencional, (2) morbilidad y mortalidad adicionales asociadas con el procedimiento de transplante, que a su vez tienen gran influencia de la comorbilidad específica del paciente, y (3) opciones de rescate. La comparación más reciente entre TCMH autólogo y alogénico se hizo en un estudio combinado EORTC/GIMEMA con pacientes menores de 46 años con resultados estratificados según riesgo citogenético: bueno [t(8;21) o inv 16)]; normal, y alto (todas las demás

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

anomalías). En el grupo de buen riesgo la sobrevida sin enfermedad fue de 66% para TCMH autólogo y 62% para TCMH alogénico, con una mortalidad relacionada con el tratamiento de 6% (MRT) para TCMH autólogo y 17% para TCMH alogénico. Los resultados para autólogo son comparables con la información de CALGB sobre ciclos múltiples de citarabina en dosis altas tanto para sobrevida sin recidiva como para mortalidad.[20]

Los miembros del panel de LMA del NCCN no llegaron a un acuerdo sobre una sola estrategia post-remisión de preferencia para pacientes con citogenética de buen riesgo. Tanto ciclos múltiples de consolidación de dosis intensiva (categoría 1) como un ciclo de consolidación de dosis intensiva (HiDAC) seguido de transplante autólogo (categoría 2B) pueden producir una buena tasa de sobrevivencia (60-65%) en este grupo (AML-7). Factores como edad del paciente, condiciones comórbidas y características de la enfermedad al momento de diagnóstico, incluyendo cuenta leucocitaria elevada (50,000/mcL) o número de ciclos de inducción para lograr remisión deben considerarse para elegir una estrategia de consolidación, al igual que cuestiones de fertilidad y opciones de rescate. Los pacientes que requieren dos ciclos de quimoterapia para lograr remisión tienen un muy alto riesgo de recidiva y deben considerarse ya sea para un estudio clínico o para transplante alogénico como consolidación inicial cuando sea posible. Las toxicidades a largo plazo del TCMH alogénico se consideran prohibitivas para pacientes con citogenética de buen riesgo; el panel reservaría esta opción para pacientes con recidiva.

Los miembros del panel lograron un mayor acuerdo respecto a que las opciones basadas en transplante utilizando células madre de origen autólogo o de un hermano son una estrategia apropiada para pacientes con citogenética de mediano riesgo. En el estudio EORTC/GIMEMA, la SSR a 4 años fue de 48.5% para TCM alogénico y 45% para TCM autólogo en pacientes con citogenética normal. Otras opciones para este grupo incluyen estudios clínicos o consolidación con citarabina en altas dosis. Esquemas alternativos que incorporen dosis intermedias de citarabina también son aceptables en este grupo (AML-7). Se reportaron SSR comparables este año en pacientes con LMA <60 años con cariotipo normal después de cuatro ciclos de citarabina de dosis intermedia o alta (41%) o TCMH autólogo (45%).[21]

El panel recomendó de manera unánime el TCMH alogénico con donadores hermanos o no parientes o un estudio clínico como terapia de consolidación para pacientes con citogenética de alto riesgo o pacientes con LMA relacionado con terapia o mielodisplasia anterior. El TCMH alogénico de un hermano produjo una tasa de SSR de 43% en este grupo de pacientes en el estudio EORTC/GIMEMA, con resultados similares para receptores de donadores no relacionados reportado por el Registro Internacional de Transplante de Medula Ósea (IBMTR). El resultado de TCMH autólogo fue comparable a quimioterapia, con SSR de 18% (AML-7). Los miembros del panel de LMA del NCCN recomendaron enfáticamente los estudios clínicos como terapia convencional para pacientes con características pronósticas malas, que también incluyen cuenta leucocitaria alta, anomalías CD56+, FLT3 o necesidad de dos ciclos para lograr RC.

En caso de pacientes mayores de 50 años, sin importar la citogenética, se recomienda incorporarlos a un estudio clínico diseñado para evaluar nuevas estrategias para mantener la remisión. Varias instituciones están explorando el uso de TCMH alogénico de intensidad reducida como terapia de consolidación para pacientes mayores en el contexto de un estudio clínico. Si no

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

hay estudio clínico disponible, la alternativa es uno a dos ciclos de citarabina en dosis convencional con o sin antraciclina. Para el paciente mayor con buen estado funcional, función renal normal y cariotipo favorable o de riesgo intermedio, varios miembros del panel considerarían utilizar dosis un poco más altas de Ara-C (1-1.5 g/m^2/d x 4-6 dosis) sin antraciclina (AML-6).

Falla de Inducción

Los pacientes menores de 60 años que no logran remisión con un ciclo de HiDAC o dos ciclos de Ara-C en dosis convencional se deben considerar para TCMH utilizando un donador familiar o no relacionado. Se ha reportado sobrevida sin enfermedad a largo plazo de 25% a 30% para TCMH con donador familiar como terapia de rescate para falla de inducción. En ausencia de una opción de transplante, un estudio clínico y mejor terapia de apoyo son alternativas aceptables.

Terapia de Rescate

Leucemia Mieloide Aguda

En pacientes menores de 60 años con LMA que han experimentado recidiva temprana (<6 meses) después de quimioterapia de inducción, los estudios Fase I o II se consideran una estrategia apropiada. Si la recidiva se detecta cuando la carga tumoral es baja y el paciente tiene un donador hermano o no relacionado previamente identificado, se puede considerar TCMH alogénico como tratamiento primario.

En pacientes menores de 60 años con recidiva después de una remisión “larga” (≥6 meses), es apropiada la terapia de re-inducción utilizando ya sea el esquema inicial o nuevos agentes en el contexto de un estudio clínico (AML-8). Después de lograr una segunda remisión, estos pacientes también serían candidatos para transplante utilizando ya sea un injerto alogénico de origen familiar o dentro de un protocolo o células madre autólogas si no hay donador disponible.

A los pacientes mayores de 60 años con recidiva más allá de 6 meses que sean vigorosos y deseen continuar el tratamiento después de recidiva se les puede ofrecer terapia de rescate con: 1) estudio clínico (de preferencia), 2) gemtuzumab ozagamicina (Mylotarg™, Laboratorios Wyeth, Philadelphia, PA) o 3) repetición de terapia de inducción inicial, si tuvieron una remisión inicial larga. La mejor terapia de apoyo siempre es una opción para aquellos que no deseen seguir un tratamiento intensivo.

Se aprobó el uso de Mylotarg™ (gemtuzumab ozagamicina), caliqueamicina conjugada con un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD33, para el tratamiento de recidiva de LMA en pacientes mayores. El Mylotarg como agente único produjo evacuación de blastos sanguíneos de médula y periféricos e independencia de transfusión en 26% de pacientes mayores de 60 años con blastos que expresaban CD33. La toxicidad relacionada con el tratamiento fue baja, con efectos secundarios por la infusión de fiebre, escalofríos e hipotensión como reacciones agudas principales. Algunos pacientes continuaron presentando cuentas plaquetarias persistentemente bajas sin evidencia de leucemia persistente. Se observaron anomalías de función hepática en 24% de pacientes, particularmente cuando este fármaco estaba combinado con agentes hepatotóxicos.[22] Se ha reportado que la exposición a Mylotarg™ en los primeros 3-4 meses después de TCMH aumenta el riesgo de síndrome de enfermedad veno-oclusiva.

Evaluación y tratamiento de leucemia del SNC

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

El panel agregó una sección sobre el tratamiento de compromiso leptomeníngeo por LMA. Aunque esta complicación es mucho menos frecuente con LMA que con LLA, nos pareció que este tema se debía incluir. El panel no recomienda punciones lumbares para monitoreo de rutina al momento del diagnóstico en pacientes asintomáticos (AML-A). Los pacientes con dolor de cabeza, confusión o alteración sensorial sin signos neurológicos focales deben someterse a estudios radiográficos apropiados para excluir hemorragia o infeccion del SNC. Estos síntomas también pueden ser causados por leucostasis, lo cual se puede resolver con medidas como leucoféresis para reducir el cuenta leucocitaria. Si los síntomas no desaparecen y no se encuentra evidencia de hemorragia intracraneana, debe llevarse a cabo una punción lumbar después de corregir la coagulopatía y dar apoyo plaquetario. Si la citología es positiva, el paciente debe recibir terapia intratecal ya sea con Ara-C o con metotrexate dos veces a la semana hasta que el LCR esté libre de blastos y después cada semana durante 4 a 6 semanas. La terapia de inducción con Ara-C en dosis altas puede substituir la quimioterapia intratecal ya que cruza la barrera hemato-encefálica; se debe volver a evaluar el LCR después de la inducción y administrar mayor terapia de acuerdo con lo indicado.

En pacientes que tienen deficiencias neurológicas focales como parálisis de nervios craneanos o debilidad motora, también se debe llevar usar imagenología con resonancia magnética para identificar lesiones infiltrantes o masivas (cloromas), las cuales se beneficiarían con radioterapia. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que la radiación al cráneo y Ara-C en dosis altas utilizados de manera concomitante pueden implicar mayores riesgos de neurotoxicidad.

El panel no recomendó monitoreo de rutina para enfermedad oculta del SNC en la mayoría de los pacientes con LMA en remisión. Las excepciones son pacientes con morfología M4 o M5 o cuenta leucocitaria >100,000/mcL al momento de diagnóstico. En pacientes con citología positiva, el panel recomendó o qumioterapia intratecal como se describió anteriormente, o documentar la desaparición de enfermedad del SNC después del primer ciclo de quimioterapia con Ara-C en dosis altas. Además de la evaluación y tratamiento recomendados para leucemia del SNC, se recomienda vigilancia posterior del SNC con base en políticas y prácticas institucionales.

Monitoreo y terapia de apoyo (AML-B)

Los factores de terapia de apoyo que se mencionaron en la discusión también han sido actualizados. Se puede considerar apoyo con factor de crecimiento para pacientes mayores durante la terapia de inducción una vez que hayan logrado hipoplasia. Esta recomendación está basada en un estudio del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).[23] Las recomendaciones sobre el uso de citoquinas para infección o recuperación lenta de la médula se dejan a las políticas institucionales. El FEC-G se debe haber suspendido un mínimo de 7 días antes de obtener una muestra de médula para documentar la respuesta por sus efectos en la morfología de la médula.

Se deben utilizar productos con leucocitos reducidos para la transfusión. El monitoreo de CMV en posibles candidatos para TCMH se deja a las políticas institucionales en cuanto a proveer productos sanguíneos negativos a CMV a pacientes que son CMV negativos al momento del diagnóstico. Se recomienda la radiación de todos los productos sanguíneos para reducir el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped en todos los pacientes inmunosuprimidos.

La profilaxis de lisis tumoral convencional es hidratación con

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

alcalinización de la orina y administración de alopurinol. La terapia con Rasburicasa (forma recombinante de enzima urato oxidasa genéticamente modificada) se debe considerar si el paciente no puede tolerar medicamentos orales, tiene evidencia clínica de síndrome de lisis tumoral o hiperuricemia problemática.

Los pacientes que reciben HiCAD se deben monitorear cuidadosamente para cambios en función renal. La disfunción renal está altamente correlacionada con mayor riesgo de toxicidad en cerebelo. Se debe monitorear a los pacientes para nistagmus, dismetría y ataxia antes de cada dosis de HiCAD; los pacientes que presenten cualquier signo neurológico deben suspender la HiCAD, y toda terapia posterior con Ara-C debe ser con dosis convencional en vez de dosis altas. También se debe suspender la HiCAD en pacientes con creatinina en rápido aumento por lisis tumoral.

Se deben considerar aspectos específicos de terapia de apoyo cuando se tratan pacientes con LPA. La primera es el desarrollo de "síndrome del ácido retinoico" del cual los signos y síntomas iniciales son fiebre, cuenta leucocitaria en aumento mayor a 10,000/mcL y retención de líquidos. Los pacientes con estos hallazgos se deben monitorear muy de cerca buscando hipoxia, desarrollo de infiltrados pulmonares o derrame pleural. Si se presenta cualquiera de estos hallazgos, el paciente debe iniciar 10 mg de dexametasona dos veces al día durante 3 a 5 días; la dosis después se va disminuyendo gradualmente a lo largo de una semana. Se puede necesitar suspender el ATRA durante el período sintomático agudo inicial pero se puede volver a administrar cuando los síntomas mejoren (AML-B, 2 de 2). El trióxido de arsénico puede inducir un síndrome similar llamado "síndrome de diferenciación de LPA" que también responde a dexametasona.

No se recomienda la leucoféresis en el manejo rutinario de pacientes con cuentas leucocitarias altas en LPA por la diferencia en la biología de la leucemia. Sin embargo, en un caso donde peligra la vida con leucostasis que no responda a otras modalidades, se puede considerar leucoféresis con cuidado. Otra cuestión se centra en la ocurrencia de arritmias cardiacas en pacientes que reciben trióxido de arsénico. Se sabe que el compuesto prolonga el intervalo QT, haciendo que los pacientes sean susceptibles a arritmias ventriculares. El monitoreo cuidadoso para mantener los electrolitos (Ca 9.0, K 4.0, Mg 2.0) en el rango normal superior y evitar otros fármacos que prolonguen el intervalo QT disminuyen el riesgo de arritmias cardiacas.

Vigilancia post-remisión

Las recomendaciones para vigilancia post-remisión se detallan en AML-8. Se deben monitorear las biometrías hemáticas completas cada 1-3 meses durante los primeros 2 años después de que los pacientes completen la consolidación, después cada 3-6 meses por un total de 5 años. La evaluación de médula ósea se recomienda sólo si el hemograma se vuelve anormal, y no como parte de una vigilancia rutinaria de la médula ósea a intervalos fijos, a menos que esto se lleve a cabo como parte de un protocolo de investigación. Finalmente, se puede considerar una búsqueda de donador compatible no relacionado en la primera recidiva en pacientes apropiados en forma concomitante con la terapia inicial.

Avisos del panel de la Guía de LMA del NCCN

Al principio de cada reunión del panel para desarrollar las guías del NCCN, los miembros del panel informaron del apoyo económico que han recibido como apoyo para investigación, membresía en comités asesores o participación en el comité de conferenciantes como ponentes.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Los miembros del panel indicaron que han recibido apoyo de las siguientes compañías: Berlex, Inc.,Celgene, Cell Genesys, Inc.,Cell Therapeutics, Inc., Genentech, Genzyme, Millenium, Novartis, Ortho Biotech, y Tibotec. Algunos miembros del panel no aceptan ningún apoyo de la industria. El panel no consideró que hubiera ningún conflicto de interés que fuera causa suficiente para que algún miembro del panel no pudiera participar en las deliberaciones.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55(1):10-30.

2. Smith M, Barnett M, Bassan R et al. Adult acute myeloid leukaemia. Critical Reviews in Onc/Hem 2004;50:197:222.

3. Harris N, Jaffe E, Diebold J et al. WHO classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17:3835-3849.

4. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ et al. Revised recommendations of the International working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21:4642-4649.

5. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood 2002;100(13):4325-36.

6. Frohling S, Schlenk RF, Breitruck J et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. Blood 2002;100(13):4372-80.

7. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. All-trans retinoic acid in acute promylocytic leukemia. N Engl J Med 1997;337:1021-1028.

8. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. Blood 2002;100(13):4298-302.

9. Fenaux P, Chastang C, Chevret S et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 1999;94:1192-1200.

10. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. Blood 2000;96(4):1247-53.

11. Niu C, Yan H, Yu T et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: Remission induction, follow-up and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. Blood 1999;94:3315-3324.

12. de Botton S, Fawaz A, Chevret S et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. J Clin Oncol 2005;23(1):120-6.

13. Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. Blood 2004;104(7):1995-9.

14. Bishop JF, Matthews JP, Young GA et al. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemic: A review and updated results from the Australian Leukemia Study Group. Leukemia.Lymphoma 1998;28: 315-321.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

15. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group study. Blood 1996;88:2841-2851.

16. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1994;331:896-903.

17. Stein A, O'Donnell M, Slovak M et al. High dose cytosine arabinoside and daunorubicin induction therapy for adult patients with de novo non M3 acute myelogenous leukemia: Impact of cytogenetics on achieving a complete remission. Leukemia 2000;14:1191-1196.

18. Anderson JE, Kopecky KJ, Willman CL et al. Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared with cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study. Blood 2002;100:3869-3876.

19. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd C et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res 1998;58:4173-4179.

20. Suciu S, Mandelli F, de Witte T et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. Blood 2003;102(4):1232-40.

21. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. J Clin Oncol 2005;23(3):482-93.

22. Larson RA, Boogaertsm, Estey et al. Antibody targeted chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). Leukemia 2002;16:1027-1636.

23. Rowe JM, Anderson JW, Mazza JJ et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (< 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). Blood 1995;86:457-462.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

National Comprehensive Cancer Network

Guías de Práctica Clínica en Oncología – v.1.2006

Leucemia Mielocítica Crónica

Version 1.2006

Miembros del Panel de Leucemia Mielocítica Crónica del NCCN

* Susan O'Brien, MD/Chair ‡
University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Ellin Berman, MD ‡ † Þ
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Kapil Bhalla, MD ‡ † Þ
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute at the University of South Florida

Edward A. Copelan, MD ‡ † ξ
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute at The Ohio State University

Marcel P. Devetten, MD ‡ †
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Peter D. Emanuel, MD ‡
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

Harry P. Erba, MD, PhD ‡ †
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Peter L. Greenberg, MD ‡
Stanford Hospital and Clinics

Joseph O. Moore, MD †
Duke Comprehensive Cancer Center

Donna Przepiorka, MD, PhD ‡
St. Jude Children's Research Hospital/University of Tennessee Cancer Institute

* Jerald P. Radich, MD ξ
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Russell J. Schilder, MD ‡ †
Fox Chase Cancer Center

Paul Shami, MD ‡
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

B. Douglas Smith, MD † Þ
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

David S. Snyder, MD ‡ ξ
City of Hope Cancer Center

Robert J. Soiffer, MD ‡
Dana-Farber/Partners CancerCare

Martin S. Tallman, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Moshe Talpaz, MD †
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Meir Wetzler, MD † Þ
Roswell Park Cancer Institute

‡ Hematología/Hematología oncológica
† Oncología médica
Þ Medicina interna
ξ Transplante de médula ósea

* Miembro del Comité de Redacción

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Leucemia Mielocítica Crónica

Contenido

Miembros del Panel de Leucemia Mielocítica Crónica del NCCN

Estudios (CML-1)
Tratamiento primario (CML-2)
- Mesilato de Imatinib (CML-2)
- Transplante de células madre hematopoyéticas (CML-2)

Progresión de enfermedad (CML-5)
Manejo de toxicidades y estrategias de terapia de apoyo (CML-A)
- Manejo de toxicidad con Imatinib (1 de 4)
- Posibles interacciones farmacológicas con Imatinib (2 y 3 de 4)
- Estrategias de Terapia de apoyo para leucocitosis y trombocitosis (4 de 4)

Manejo con interferón (CML-B)
Criterios para respuesta citogenética y hematológica (CML-C)
Monitoreo durante el tratamiento (CML-D)
Definiciones de fase acelerada (CML-E)
Definiciones de crisis de blastos (CML-F)

Índice de Guías
Imprimir la Guía de Leucemia Mielocítica Crónica

Para ayuda en el uso de estos documentos haga clic 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

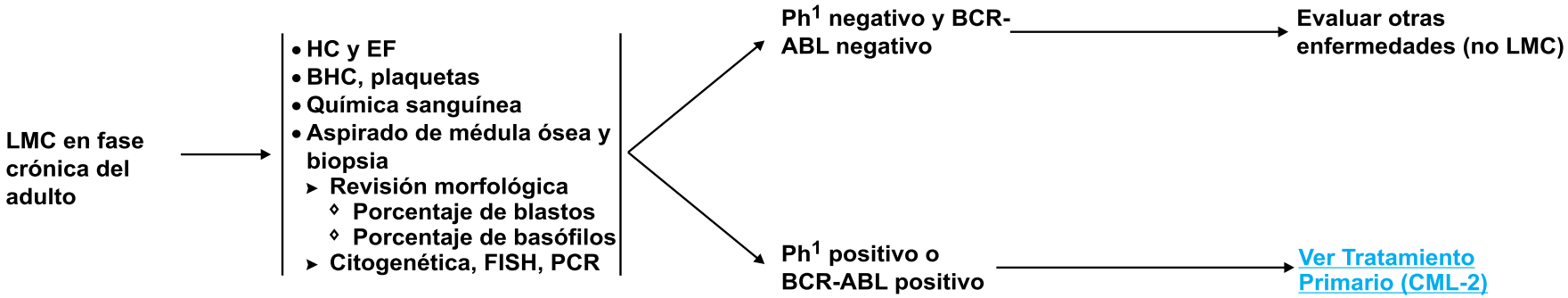
Categorías de Consenso del NCCN: Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Ver Categorías de Consenso del NCCN

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 traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con permiso de NCCN.. Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN. ©2005.

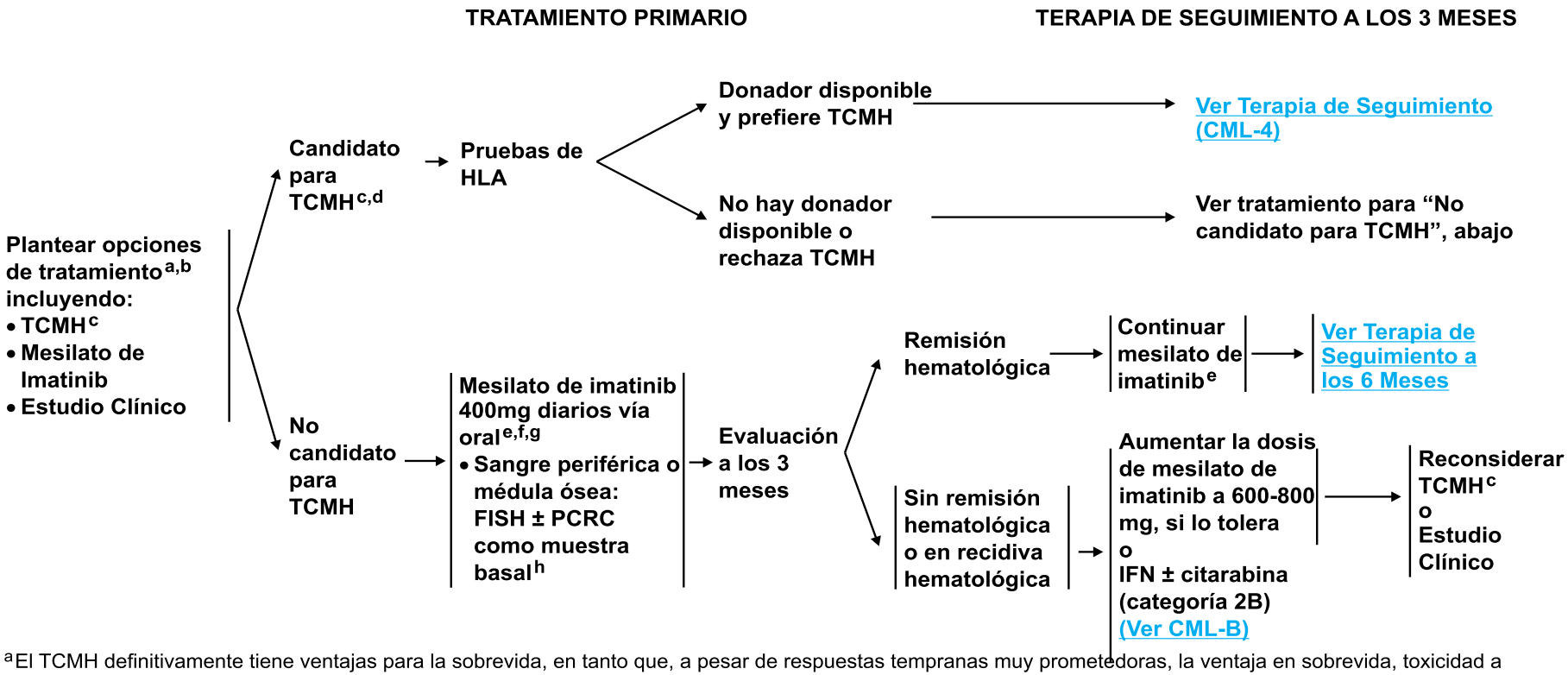
Versión 1.2006, 09/22/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESTUDIOS



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 1.2006, 09/22/05 © 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.**



[a] El TCMH definitivamente tiene ventajas para la sobrevida, en tanto que, a pesar de respuestas tempranas muy prometedoras, la ventaja en sobrevida, toxicidad a largo plazo y durabilidad de respuesta del mesilato de imatinib se desconocen. El interferón ha demostrado producir respuestas inferiores a corto plazo comparado con mesilato de imatinib, aunque no se cuenta con comparaciones del efecto a largo plazo. La mayoría de las instituciones del NCCN recomiendan mesilato de imatinib como opción de tratamiento primario en pacientes que no se someten a TCMH.

[b] En pacientes con leucocitosis o trombocitosis sintomática, Ver Estrategias de terapia de apoyo (CML-A 4 of 4).

[c] TCMH = transplante de células madre hematopoyético. Se refiere a transplante alogénico con donador compatible relacionado o no relacionado.

[d] Las indicaciones y resultado clínico de transplante con donador relacionado o no relacionado son edad y tipo de donador y dependen del centro de transplante. El transplante no mieloablativo está en investigación y deberá hacerse solamente dentro de un estudio clínico.

[e] Ver Manejo de toxicidad (CML-A).

[f] No existen datos disponibles acerca del monitoreo de pacientes que reciben mesilato de imatinib o el tratamiento recomendado después de presentarse o no respuesta.

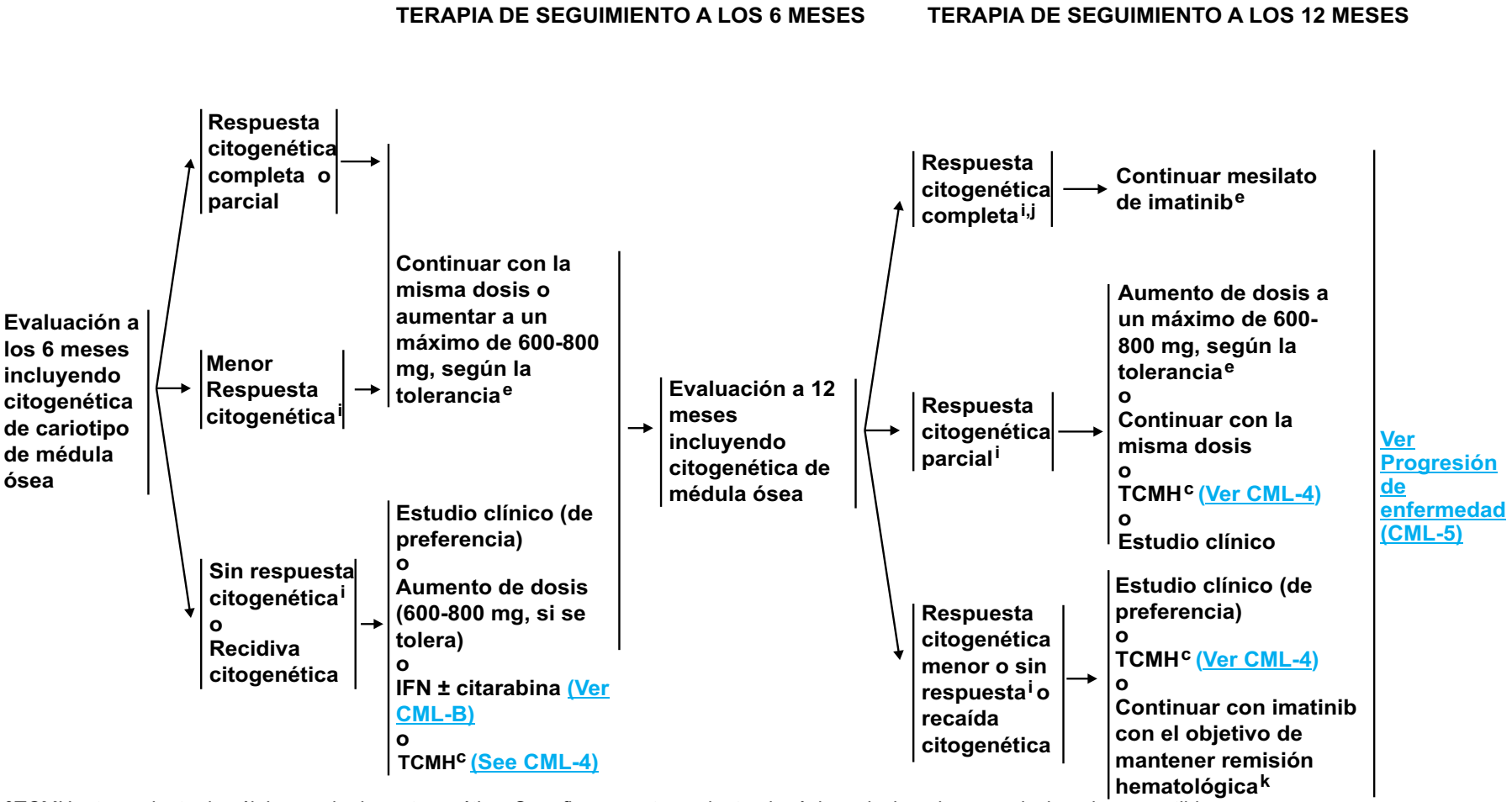
[g] Raros pacientes no toleran el mesilato de imatinib, y pueden considerarse para IFN (Ver Manejo con Interferón CML-B).

[h] Para monitoreo en 12 o más meses.

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**



[c]TCMH = transplante de células madre hematopoyético. Se refiere a un transplante alogénico relacionado y no relacionado compatible.
[e]Ver Manejo de toxicidad (CML-A).
[i]Ver Criterios de respuesta citogenética y hematológica (CML-C).
[j]Ver Monitoreo durante el tratamiento (CML-D).
[k]Esta opción de tratamiento es para control hematológico y paliación.

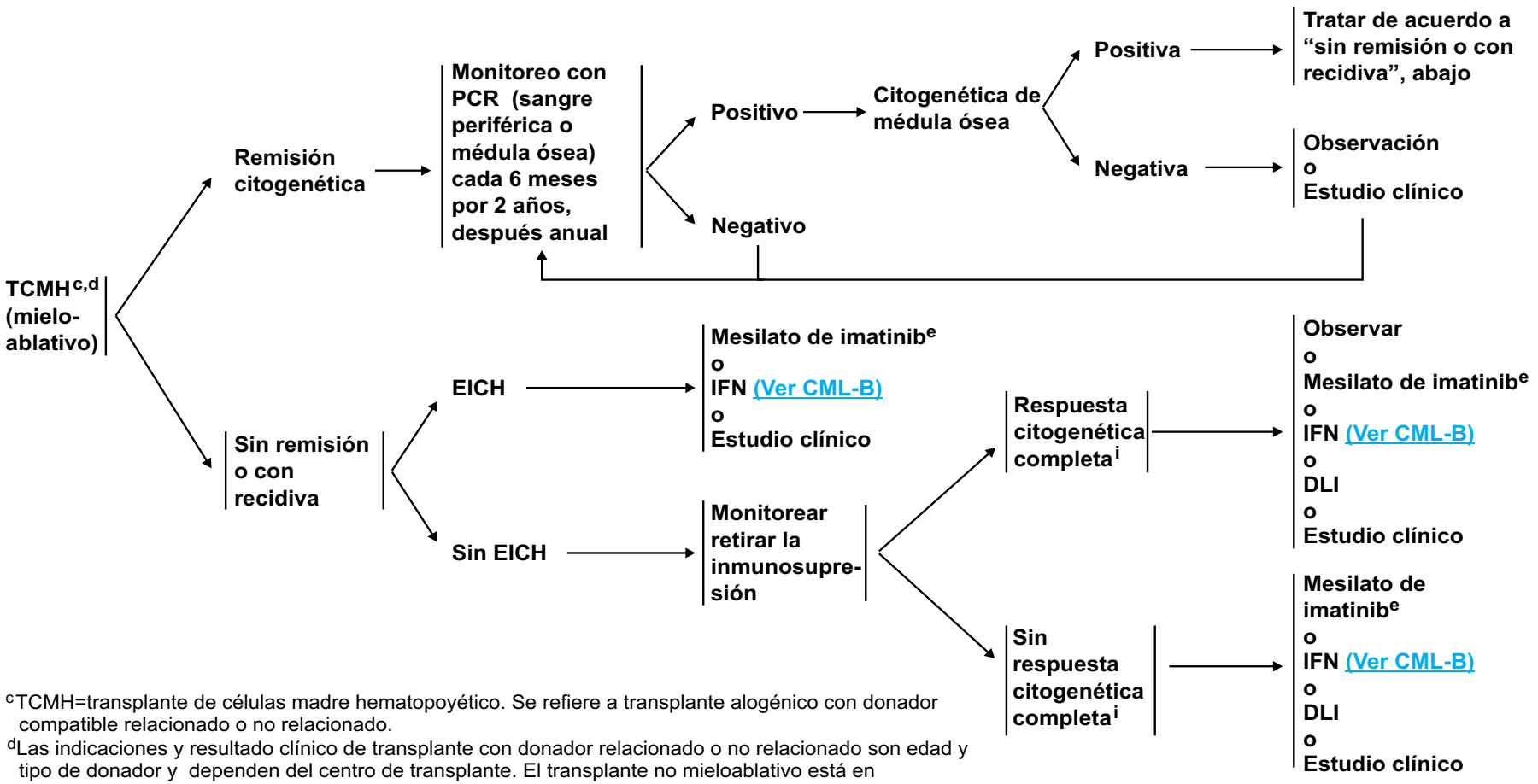
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Leucemia Mielocítica Crónica

Índice de Guías
Contenido LMC
MS, Referencias

TRATAMIENTO PRIMARIO **TERAPIA DE SEGUIMIENTO**



[c] TCMH=transplante de células madre hematopoyético. Se refiere a transplante alogénico con donador compatible relacionado o no relacionado.

[d] Las indicaciones y resultado clínico de transplante con donador relacionado o no relacionado son edad y tipo de donador y dependen del centro de transplante. El transplante no mieloablativo está en investigación y deberá hacerse solamente dentro de un estudio clínico.

[e] Ver Manejo de Toxicidades (CML-A).

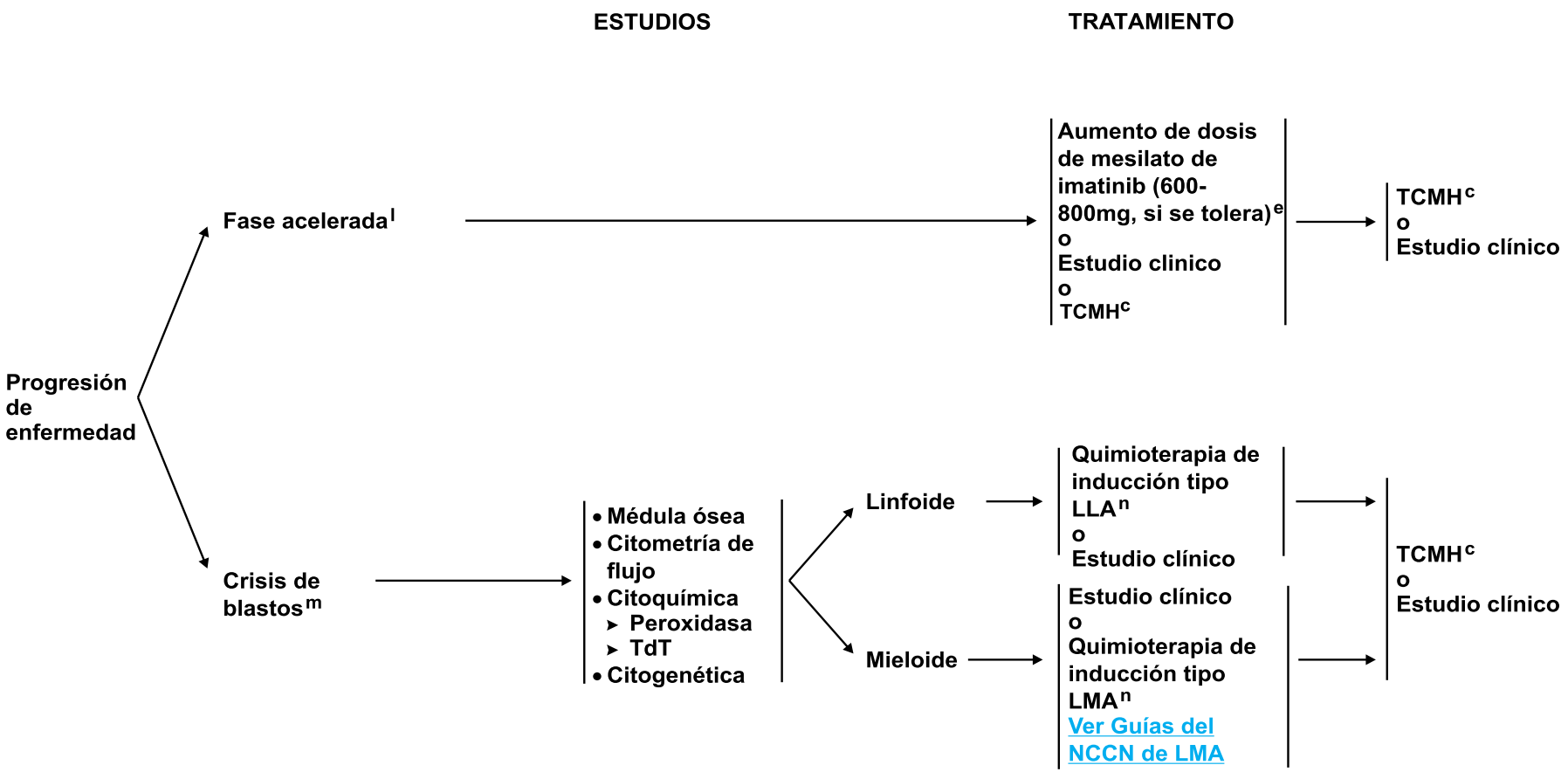
[i] Ver Criterios para Respuesta Citogenética y Hematológica (CML-C).

Ver Progresión de Enfermedad (CML-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

Regresar a Contenido de LMC

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**



[c]TCMH = transplante de células madre hematopoyético. Se refiere a transplante alogénico con donador compatible relacionado o no relacionado.
[e]Ver manejo de toxicidad (CML-A).
[l]Ver Definiciones de fase acelerada (CML-E).
[M]Ver Definiciones de crisis de blastos (CML-F).
[n]Mesilato de imatinib como monodroga es una opción de tratamiento, si el paciente no lo ha utilizado antes.

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

MANEJO DE TOXICIDAD Y ESTRATEGIAS DE TERAPIA DE APOYO (PÁGINA 1 de 4)[1]

MANEJO DE TOXICIDAD DE IMATINIB

Hematológica[2]

- Neutropenia grade 3-4 (cuenta de neutrófilos < 1000/mm^3):
  - Agregar factor de crecimiento, titular para mantener la cuenta de neutrófilos por arriba de 1000.
    o
  - Suspender el fármaco hasta grado 2 o mejor, reanudar a la misma dosis si se llega a grado 2 dentro de 2 semanas o a una dosis reducida un 25-33% (no menor a 300 mg) si persiste grado 3-4 más de 2 semanas.[3]
- Trombocitopenia grado 3-4 (cuenta plaquetaria < 50,000/mm^3):
  - Suspender el fármaco hasta grado 2 o mejor, reanudar a la misma dosis si se llega a grado 2 dentro de 2 semanas o a una dosis reducida un 25-33% (no menor a 300 mg) si persiste grado 3-4 más de 2 semanas.[3]
- Anemia grado 3-4: Eritropoyetina (Ver Guías de Cáncer y Anemia Relacionada con el Tratamiento del NCCN)
- En fase acelerada, los pacientes pueden tener citopenias relacionadas con la enfermedad, no es necesario retirar o suspender el mesilato de imatinib

Intervenciones específicas

- Diarrea: terapia de apoyo
- Edema: diuréticos, terapia de apoyo
- Retención de líquidos: diuréticos, terapia de apoyo, reducción de dosis, interrupción o suspensión de medicamento
- Molestias GI: tomar el medicamento con la comida y un vaso de agua grande
- Calambres musculares: suplemento de calcio, agua quinada
- Erupción: esteroides tópicos o sistémicos, reducción de dosis, interrupción o suspensión de medicamento

No hematológica

- Grado 3:
  - Usar intervenciones específicas, señaladas arriba
  - Si no hay respuesta a medidas sintomáticas, tratar como Grado 4
- Grado 4:
  - Suspender el fármaco hasta grado 1 o mejor, después considerar reanudar la dosis reducida un 25-33% (no menor a 300 mg).

No hematológica - Hígado

Grado ≥ 2, suspender fármaco hasta grado ≤ 1. Reanudar a 25-33% de reducción de dosis (no menor a 300 mg). Evaluar otros fármacos hepatotóxicos que puedan contribuir a toxicidad incluyendo acetaminofén.

[1] Muchas de las toxicidades son autolimitadas, considerar escalar la dosis posteriormente.
[2] Si el paciente sigue sin responder con terapia eritroide o mieloide, considerar obtener médula ósea.
[3] Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-652.

Posibles interacciones farmacológicas (ver CML-A 2 de 4)

Estrategias de terapia de apoyo para leucocitosis y trombocitosis (Ver CML-A pag 4 de 4)

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

MANEJO DE TOXICIDAD Y ESTRATEGIAS DE TERAPIA DE APOYO (PÁGINA 2 de 4)

POSIBLES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON IMATINIB[4]

FÁRMACO	INTERACCIÓN
Acetaminofén	Imatinib puede causar anomalías en PFH. Se presentó insuficiencia hepática y muerte en un paciente que recibía grandes dosis de acetaminofén e imatinib. El uso de acetaminofén se debe limitar en pacientes que reciben imatinib. El la mayoría de los pacientes, esto significa 1300 mg/día o menos de acetaminofén.
Aprepitant	El aprepitant inhibe CYP450 3A4, aumentando la concentración plasmática de imatinib.
Carbamazepina	La carbamazepina induce CYP450 3A4 y disminuye la concentración plásmática de imatinib. Generalmente es necesario aumentar la dosis de imatinib.
Claritromicina	La claritromicina inhibe CYP450 3A4, aumentando la concentración plasmática de imatinib.
Ciclosporina	El imatinib inhibe CYP450 3A4, aumentando la concentración plasmática de ciclosporina; esto es motivo de preocupación, considerando la angosta ventana terapéutica de la ciclosporina.
Dexametasona	La dexametasona induce CYP450 3A4, disminuyendo la concentración plasmática de imatinib. Generalmente es necesario aumentar la dosis de imatinib.
Eritromicina	La eritromicina inhibe CYP450 3A4, aumentando la concentración plasmática de imatinib.
Hypericum perforatum	La yerba de San Juan (St. John's Wort) induce CYP450 3A4 y puede disminuir la concentración plasmática de imatinib. Puede ser necesario aumentar la dosis de imatinib.
Itraconazol	El itraconazol inhibite CYP450 3A4, aumentando la concentración plasmática de imatinib.

CYP450 = citocromo P450; PFH = pruebas de función hepática.

[4]Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD et al. NCCN Task Force Report : Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)---Expansion and Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. JNCCN 2004;2(suppl1):S1-S26.

Continúa Posibles Interacciones Farmacológicas (ver CML-A 3 de 4)

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

MANEJO DE TOXICIDAD Y ESTRATEGIAS DE TERAPIA DE APOYO (PÁGINA 3 de 4)

POSIBLES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON IMATINIB[4]

FÁRMACO	INTERACCIÓN
Ketoconazol	El ketoconazol inhibe CYP450 3A4, aumentando la concentración plasmática de imatinib.
Fenobarbital	El fenobarbital induce CYP450 3A4, disminuyendo la concentración plasmática de imatinib. Generalmente es necesario aumentar la dosis de imatinib.
Fenitoína	La fenitoína induce CYP450 3A4, disminuyendo la concentración plasmática de imatinib. Generalmente es necesario aumentar la dosis de imatinib.
pimozide	El imatinib inhibe CYP450 3A4, aumentando la concentración plasmática de pimozide. Esto es un motivo de preocupación considerando la angosta ventana terapéutica de pimozide.
rifabutin	El rifabutin induce CYP450 3A4, disminuyendo la concentración plasmática de imatinib. Generalmente es necesario aumentar la dosis de imatinib.
Rifampicina	La rifampicina induce CYP450 3A4, disminuyendo la concentración plasmática de imatinib. Generalmente es necesario aumentar la dosis de imatinib.
Rifapentina	La rifapentina induce CYP450 3A4, disminuyendo la concentración plasmática de imatinib. Generalmente es necesario aumentar la dosis de imatinib.
Simvastatina	El imatinib inhibe CYP450 3A4, aumentando la concentración plasmática de simvastatina. Puede ser necesario ajustar la dosis de simvastatina.
Warfarina	La warfarina se metaboliza por CYP450 isoenzimas CYP 2C9 y CYP 3A4. El uso de warfarina con imatinib podría causar un aumento en la disponibilidad de warfarina. Los pacientes que requieren anticoagulación deben recibir heparina o heparina de bajo peso molecular en lugar de warfarina.

CYP450 = citocromo P450; PFH = pruebas de función hepática..

[4]Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al. NCCN Task Force Report : Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)---Expansion and Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. JNCCN 2004;2(suppl1):S1-S26.

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

MANEJO DE TOXICIDAD Y ESTRATEGIAS DE TERAPIA DE APOYO (PÁGINA 4 de 4)

ESTRATEGIAS DE TERAPIA DE APOYO PARA LEUCOCITOSIS Y TROMBOCITOSIS

Los factores a considerar cuando se elige tratamiento incluyen: edad del paciente, factores de riesgo para enfermedad tromboembólica y grado de trombocitosis.

Leucocitosis sintomática:

- **Las opciones de tratamiento incluyen hidroxiurea, aféresis, mesilato de imatinib o estudio clínico.**

Trombocitosis sintomática:

- **Las opciones de tratamiento incluyen hidroxiurea, antiagregantes, anagrelide o aféresis**

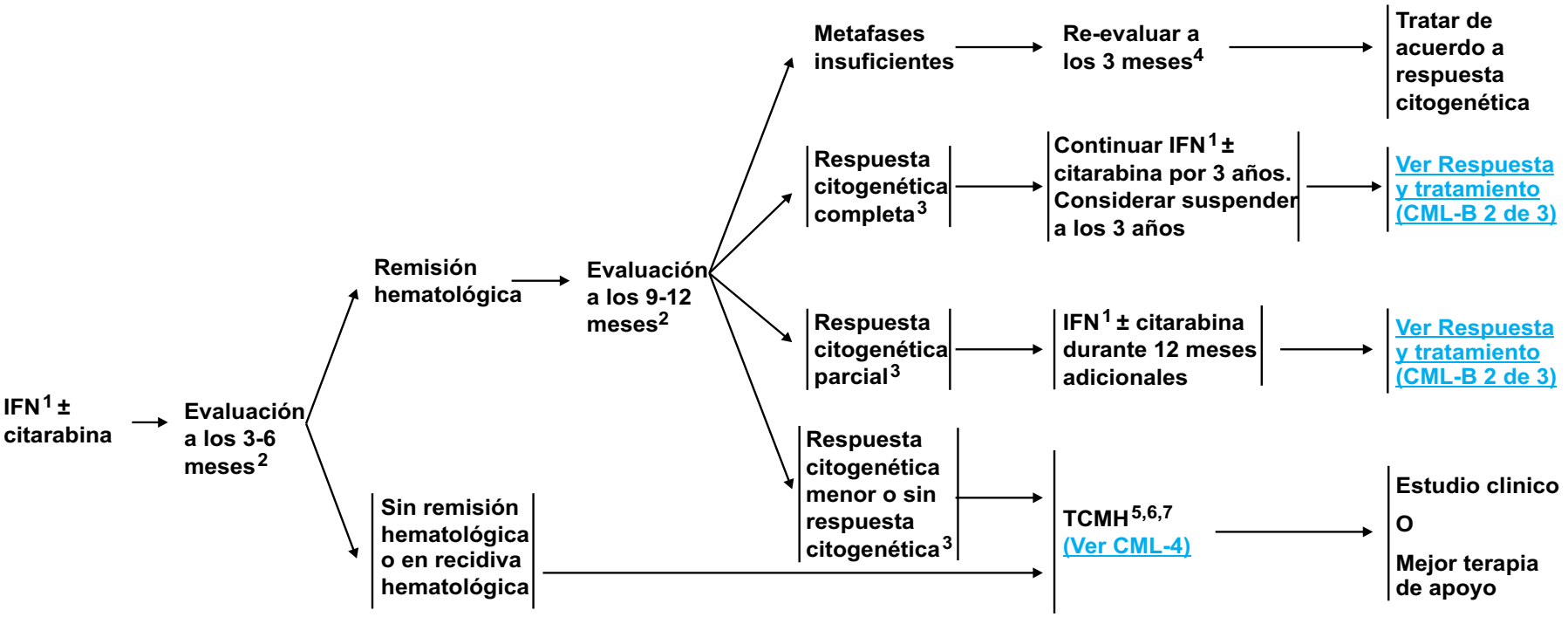
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

CML-A (4 de 4)

MANEJO CON INTERFERÓN (1 de 3)

RESPUESTA Y TRATAMIENTO EN EL SEGUIMIENTO

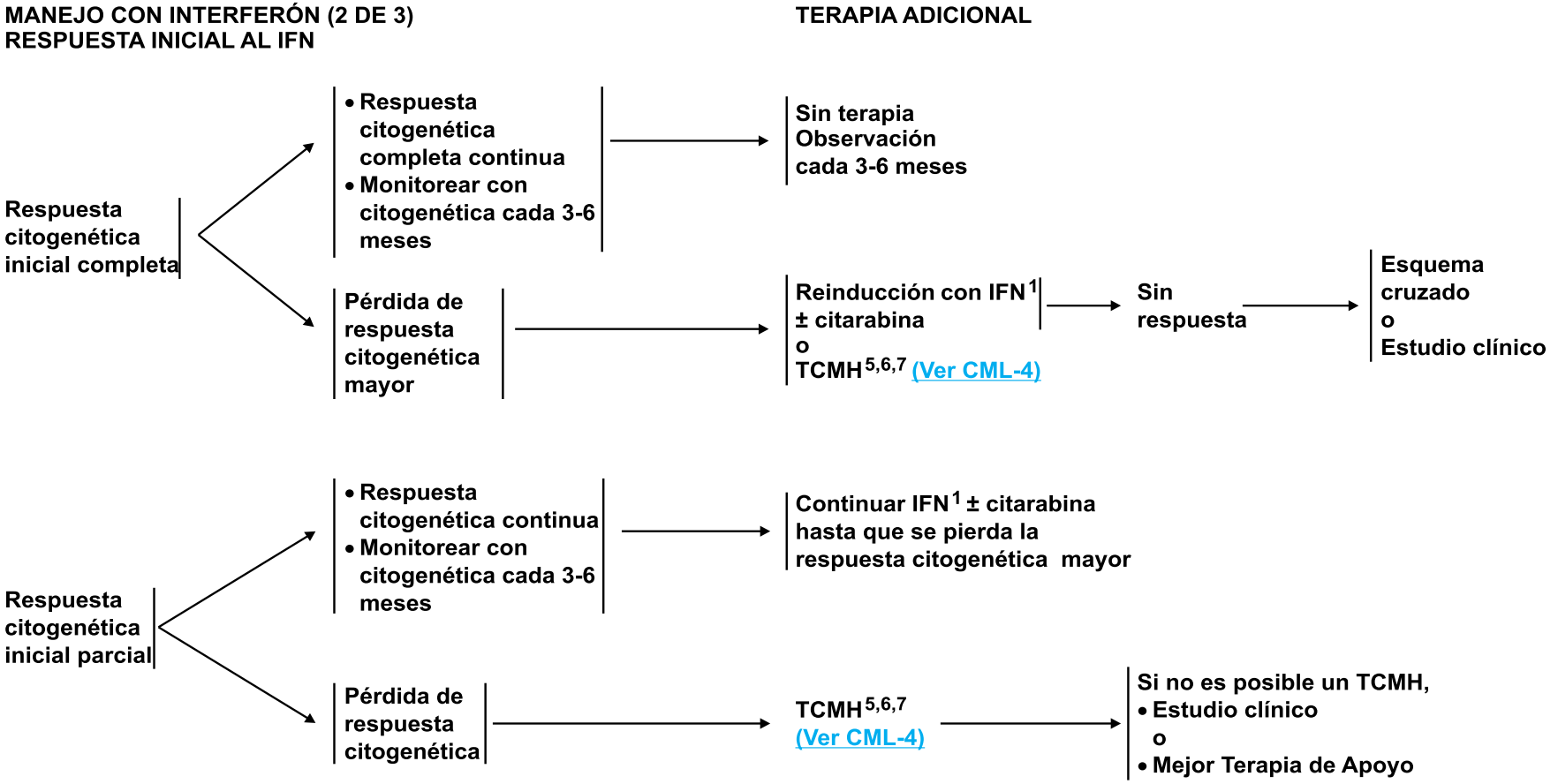


[1] Ver Manejo de toxicidad (CML-B 3 of 3).
[2] Las respuestas a la combinación de IFN/citarabina se presentan más pronto que las respuestas al IFN solo. Por lo tanto, se puede evaluar la respuesta hematológica y citogenética a los 3 y 9 meses respectivamente en el esquema combinado con 6 y 12 meses en el esquema de monoterapia.
[3] Ver Criterios de remisión citogenética y hematológica (CML-C).
[4] Considerar suspender IFN 1 semana antes de evaluación citogenética.
[5] TCMH = transplante de células madre hematopoyético. Se refiere a transplante alogénico con donador relacionado o no relacionado compatible.
[6] Al cambiar de terapia basada en IFN a terapia de transplante, considerar suspender IFN durante al menos 3 meses antes del transplante debido a un aumento potencial en toxicidad.
[7] Si no esá disponible un hermano compatible, considerar el siguiente donador con mejor compatibilidad (DNRC etc.)

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

CML-B (1 de 3)

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**



[1] Ver Manejo de toxicidad (CML-A).
[5] TCMH = transplante de células madre hematopoyético. Se refiere a transplante alogénico con donador compatible relacionado o no relacionado.
[6] Al cambiar de terapia basada en IFN a terapia de transplante, considerar suspender IFN durante al menos 3 meses antes del transplante debido a un aumento potencial en toxicidad
[7] Si no esá disponible un hermano compatible, considerar el siguiente donador con mejor compatibilidad (DNRC etc.)

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

Progresión de enfermedad (ver CML-5)
Regresar a Contenido de LMC

CML-B
(2 de 3)

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

MANEJO DE TOXICIDAD CON INTERFERÓN (3 DE 3)

Manejo:

- Depresión: antidepresivos (por ejem. Fluoxetina, paroxetina)
- Función tiroidea: monitorear cada 6 meses si se presenta fatiga marcada
- Pruebas de función pulmonar si hay insuficiencia respiratoria

Modificación de dosis:

- Toxicidad en SNC
  - Cambios de memoria
  - Problemas de concentración
  - Fatiga grado 2-3

Suspender IFN si el paciente tiene:

- Tendencias suicidas
- Parkinsonismo
- Anemia hemolítica autoinmune
- Toxicidad pulmonar, cardíaca (rara)
- Cualquier toxicidad grado 3 que no responda a reducción de 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

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

CRITERIOS DE RESPUESTA CITOGENÉTICA Y HEMATÓLOGICA[1]

Respuesta hematológica completa

- Normalización completa de biometría hemática periférica con cuenta leucocitaria < 10 x 10^9/L
- Cuenta plaquetaria < 450 x 10^9/L
- Sin células inmaduras, tales como mielocitos, promielocitos o blastos en sangre periférica
- Sin signos o síntomas de enfermedad con desaparición de esplenomegalia palpable

Respuesta citogenética[2]

- Completa- Sin metafases Ph[1]-positivas
- Parcial- 1%-34% de metafases Ph-positivas
- Menor- 35%-90% de metafases Ph-positivas

Respuesta hematológica parcial

Igual que respuesta hematológica completa, excepto por:

- Presencia de células inmaduras
- Cuenta plaquetaria < 50% de la cuenta pretratamiento, pero > 450 x 10^9/L
- Esplenomegalia persistente, pero < 50% de la extensión pretratamiento

[1]Adaptado con el permiso de Faderl S et al: Chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy. Ann Intern Med 1999;131:207-219.El Colegio Americano de Médicos-La Sociedad de Medicina Interna no son responsables de la precisión de la traducción.

[2]Debe examinarse un mínimo de 20 metafases.

Regresar a Contenido de LMC

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

MONITOREO DURANTE TERAPIA DESPUÉS DE RESPUESTA CITOGENÉTICA COMPLETA (RCC)[1]

- **Se puede usar FISH o PCR cuantitativa (PCRC) de sangre periférica para monitorear la enfermedad en pacientes con RCC**
- **Monitorear FISH y/o PCRC cada 3-6 meses**
  - **Si hay un aumento significativo en PCRC de 1 logaritmo o un FISH positivo, obtener médula ósea para citogenética.**
- **El tratamiento adicional depende de la recidiva citogenética.**
- **Considar opciones según la lista en la página CML-3 para la evaluación a 12 meses.**
- **Si no hay aumento en PCRC o el FISH es negativo, se debe obtener médula ósea por lo menos cada año para citogenética, para identificar anomalías clonales en células Ph^-.**
  - **Si hay cambios clonales, continuar monitoreo, considerar obtener médula ósea con frecuencia.**

[1] La PCR cuantitativa es más sensible que el FISH y por lo tanto es la forma preferida para monitorear enfermedad residual. Las evaluaciones repetidas de FISH, una vez que sean negativas, no darán información para saber si está mejorando la respuesta molecular. Sin embargo, si el FISH se vuelve positivo, deberá considerarse un motivo para repetir la citogenética buscando evidencia de recidiva. Favor de consultar el manuscrito para los detalles. (MS-6).

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 1.2006, 09/22/05 © 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.**

DEFINICIONES DE FASE ACELERADA

Criterios de Sokal et al[1]	Criterios del Registro Internacional de Transplante de Médula Ósea[2]	Criterios Utilizados en el M.D. Anderson Cancer Center[3]	Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
• Sangre periférica o blastos en médula ósea ≥ 5% • Basófilos > 20% • Cuenta plaquetaria ≥ 1000 x 10^9/L a pesar de tratamiento adecuado • Evolución clonal • Frecuentes neutrófilos tipo Pelger-Huet, eritrocitos nucleados, fragmentos nucleares en megacariocitos • Fibrosis de colágeno en médula ósea • Anemia o trombocitopenia no relacionada con el tratamiento • Esplenomegalia progresiva • Tiempo de duplicación de leucocitosis < 5 días • Fiebre de origen desconocido	• La cuenta leucocitaria es difícil de controlar con hidroxiurea o busulfán • Tiempo de duplicación rápido de leucocitos (< 5 days) • Blastos en sangre periférica o en médula ósea ≥ 10% • Blastos y promielocitos en sangre periférica o médula ósea ≥ 20% • Basófilos y eosinófilos en sangre periférica ≥ 20% • Anemia o trombocitopenia que no responde a hidroxiurea o busulfán • Trombocitosis persistente • Evolución clonal • Esplenomegalia progresiva • Desarrollo de mielofibrosis	• Blastos en sangre periférica ≥ 15% • Blastos en sangre periférica y promielocitos ≥ 30% • Basófilos en sangre periférica≥ 20% • Cuenta plaquetaria ≤ 100 x 10^9/L no relacionada con el tratamiento • Evolución clonal Adaptado con el permiso de Faderl S, et al. Chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy. Ann Intern Med 1999; 131:207-219. El American College of Physicians-American Society of Internal Medicine no son responsables de la precisión de la traducción.	• Blastos 10-19% de leucocitos en sangre periférica y/o células nucleadas en médula ósea • Basófilos en sangre periférica≥ 20% • Trombocitopenia persistente (< 100 x 10^9/L) no relacionada con tratamiento o trombocitosis persistente (> 1000 x 10^9/L) que no responde a tratamiento • Aumento en tamaño del bazo y aumento en cuenta leucocitaria que no responde a tratamiento • Evidencia citogenética de evolución clonal

[1] Sokal JE, Baccarani M, Russo D, et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol 1988;25(1):49-61.
[2] Savage DG, Szydlo RM, Chase A, et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. Br J Haematol 1997;99:30-35.
[3] Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, et al. Chronic myelogenous leukemia: A concise update. Blood 1993;82:691-703.
[4] Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001

Regresar a Progresión de enfermedad (CML-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

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

DEFINICIONES DE CRISIS DE BLASTOS

Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1]	Registro Internacional de Transplante de Médula Ósea[2]
• Blastos ≥ 20% de leucocitos en sangre periférica o células nucleadas en médula ósea • Proliferación extramedular de blastos • Grandes focos o grupos de blastos en biopsia de médula ósea	• ≥ 30% de blastos en sangre, médula ósea o ambas partes • Infiltrados extramedulares de células leucémicas

[1] Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001

[2] DeVita VT, Hellman S et al: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th Edition. Vol 2., pgs 2433-2447, 2001, Lippincott, Williams & Wilkins©

Regresar a Progresión de enfermedad (CML-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

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Resumen de actualizaciones de la Guía

Los puntos más importantes de los cambios principales en la versión 2006 de las guías de Leucemia Mielocítica Crónica de la versión 2.2005 incluyen:

- **En los estudios diagnósticos de un paciente con LMC en fase crónica del adulto, se agregaron FISH y PCR bajo aspirado y biopsia de médula ósea (CML-1).**
- **El flujo clínico se modificó después de los estudios diagnósticos para las siguientes opciones: "Ph1 negativo y BCR-ABL negativo" o "Ph1 positivo o BCR-ABL positivo" (CML-1).**
- **Cuando se considera tratamiento primario, se agregó "Estudio clínico" a la lista de opciones de tratamiento que se deben discutir con el paciente (CML-2).**
- **Si el paciente no está en remisión hematológica en la evaluación del tercer mes o en recidiva hematológica, después de la terapia inicial de 400 mg de mesilato de imatinib, la recomendación se cambió a "Aumentar la dosis de mesilato de imatinib a 600-800 mg, si se tolera, o IFN± citarabina" También se cambió IFN± citarabina a recomendación categoría 2B (CML-2).**
- **El TMO se cambió en toda la guía a TCMH- transplante de células madre hematopoyético y específicamente un transplante alogénico de donador relacionado o no relacionado compatible (CML-3).**
- **Los siguientes cambios se hicieron a la sección de Monitoreo de las guías (CML-D):**
  - **Se aclaró que el monitoreo con FISH es de sangre periférica (punto 1).**
  - **Se agregó la nota de pie de página "1", "La PCR Cuantitativa es más sensible que FISH y por lo tanto es la forma preferida para monitorear enfermedad residual. Las evaluaciones repetidas de FISH, una vez que sean negativas, no darán información para saber si está mejorando la respuesta molecular. Sin embargo, si el FISH se vuelve negativo, deberá considerarse un motivo para repetir la citogenética buscando evidencia de recidiva. Favor de consultar el manuscrito para los detalles. (MS-6)."**

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

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

La leucemia mielocitica crónica (LMC) abarca el 15 % de las leucemias del adulto. En 2005, se calcula que se diagnosticarán 4,600 casos y 850 pacientes morirán de la enfermedad.[1] La mediana de presentación de la enfermedad es 53 años, sin embargo, la LMC se presenta en todos los grupos de edad, con una proporción cada vez mayor de pacientes más jóvenes en las series más recientes.[2]

La LMC progresa desde una fase crónica a una fase blástica rápidamente fatal, generalmente a lo largo de 3 a 5 años.[3] La fase blástica con frecuencia se ve precedida de un período de transición, llamada fase acelerada, que se caracteriza por la adquisición de nuevas anomalías citogenéticas en 50% a 80% de pacientes. Varias definiciones de la fase acelerada de la enfermedad se resumen en el algoritmo (CML-E).

Anomalías Citogenéticas

La LMC se caracteriza por la identificación (ya sea citogenética o molecular) de una expansión clonal de una célula madre hematopoyética que posee una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. Esta translocación resulta en la fusión cabeza a cola de la región del gen breakpoint cluster region (*bcr)* en el cromosoma 22 en la banda q11 y el gen *abl* (del nombre virus de leucemia murina Abelson) localizado en el cromosoma 9 banda q34.[4]

Se cree que el producto del gen de fusión que resulta de la translocación t(9;22) tiene un papel central en el desarrollo inicial de la LMC. Este gen quimérico se transcribe a un mRNA híbrido *bcr-abl*. Se produce la proteína de fusión *bcr-abl* , $p210^{BCR-ABL}$; esta proteína contiene dominios NH_2-terminal de *bcr* y los dominios de COOH-terminal de *abl*. Se puede producir otra proteína de fusión *bcr-abl*, p190, pero esto casi siempre en caso de existir leucemia linfocítica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph^1-positivo). El potencial oncogénico de las proteínas de fusión *bcr-abl* ha sido validado por su capacidad de transformar células progenitoras hematopoyéticas *in vitro* e *in vivo*.

El mecanismo por medio del cual $p210^{BCR-ABL}$ promueve la transición de un estado benigno a uno maligno no se ha comprendido totalmente. Sin embargo, la adhesión de las secuencias de *bcr* a *abl* resulta en tres cambios funcionales críticos: (1) la proteína *abl* se vuelve constitutivamente activa como una proteína de la enzima tirosin-cinasa; (2) la actividad de fijación de la proteína del DNA de

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

abl se atenúa; y (3) la fijación de *abl* a los microfilamentos de la actina citoesquelética aumenta. Estos efectos aumentan la proliferación, afectan la diferenciación y bloquean la apoptosis.

Estudios Iniciales

El panel recomienda las siguientes pruebas como parte de la evaluación inicial de la LMC (CML-1):

- Historia clínica y exploración física (HC y EF)
- Biometría hemática completa (BHC) con diferencial
- Cuenta plaquetaria
- Química sanguínea
- Aspirado de médula ósea y biopsia, incluyendo revisión morfológica del porcentaje de blastos y basófilos y análisis citogenético, incluyendo FISH (hibridización in situ con fluorescencia) y PCR (solamente si está disponible PCR cuantitativa).

El análisis citogenético, al igual que pruebas más sensibles (FISH y PCR), se utiliza en línea basal para detectar el cromosoma Filadelfia y/o el híbrido *bcr abl* (Ph negativo, *bcr-abl* positivo) al igual que para evaluar la respuesta al tratamiento.[5,6]

Los pacientes con LMC con enfermedad *bcr-abl* negativa tienen un pronóstico significativamente peor que aquellos con enfermedad *bcr-abl*-positiva.[7] Los pacientes que tienen *bcr-abl* negativo no tienen *LMC.* Por lo tanto, en pacientes con enfermedad *bcr-abl* negativa es necesaria una evaluación mayor buscando otras enfermedades (LMC-1). Los pacientes cuyas células son positivas a *bcr-abl* (ya sea según análisis de cariotipo, FISH o técnicas moleculares) son el tema principal de esta guía del NCCN.

Tratamiento Primario (CML-2)

Las guías del NCCN describen 3 posibles modalidades de uso de tratamiento primario de LMC: (1) trasplante alogénico hematopoyético de células madre (TCMH); (2) mesilato de imatinib o (3) estudio clínico.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el Mesilato de Imatinib (Gleevec, Glivec, anteriormente STI571) para el tratamiento de LMC en mayo de 2001. El mesilato de imatinib es un inhibidor potente y específico de *bcr-abl* tirosin-cinasa. Los estudios iniciales con imatinib estuvieron restringidos a pacientes en fase crónica en quienes falló la terapia basada en interferón o a pacientes con una etapa más avanzada de la enfermedad (es decir, fase acelerada o crisis de blastos). Debido a su marcada eficacia en enfermedad de fase crónica, un estudio aleatorio con 1106 pacientes evaluó imatinib comparado con un tratamiento basado en interferón en pacientes con diagnóstico reciente de fase crónica de LMC. En marzo de 2003, se publicaron los resultados de este estudio aleatorio hecho por O'Brien y colaboradores[8] en *The New England Journal of Medicine*. Los pacientes se dividieron aleatoriamente a recibir imatinib o interferón alfa más citarabina en bajas dosis. Se permitía cambiar de un tratamiento a otro en caso de falla o intolerancia. Con un seguimiento medio de 19 meses, la tasa de respuesta citogenética más importante fue de 87.1% en el grupo de imatinib a comparación de 34.7% en pacientes que recibieron interferón alfa más citarabina. La tasa estimada de respuesta citogenética completa fue 76.2% con imatinib y 14.5% con interferón (P<.001). La tasa estimada de falta de progresión tumoral a una etapa más avanzada de la enfermedad fue de 96.7% en el brazo de imatinib y 91.5% en el brazo de tratamiento basado en interferón (P<.001). Además de su eficacia significativamente mayor, el imatinib fue mucho mejor tolerado que la combinación de interferón con citarabina. De esta

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

manera, el panel concluyó que considerando los datos altamente significativos de este estudio aleatorio con un gran número de pacientes, ya no se debe considerar la terapia basada en interferón como la terapia inicial para LMC. Los raros pacientes que no puedan tolerar el mesilato de imatinib se pueden considerar para tratamiento con IFN (CML-B). No está claro si el transplante alogénico todavía se debe considerar una opción de primera línea, considerando que 75% de pacientes que reciben imatinib como terapia inicial no tuvieron evidencia de Ph[1] a los 18 meses de estar en tratamiento. Un seguimiento más largo posiblemente podría resultar en una tasa de remisión citogenética incluso más alta. Sin embargo, dado el potencial curativo comprobado del transplante alogénico, el panel considera que todavía se debe considerar una opción de primera línea en algunos pacientes, dependiendo del riesgo.

La mayor parte de los centros que participan con el NCCN consideran que el interferón ya no se debe considerar como primera opción para el tratamiento de LMC. Sin embargo, surgieron algunas dudas porque todavía no están disponibles datos de comparación a largo plazo, aunque claramente el interferón dio respuestas inferiores a corto plazo. De los pacientes tratados con interferón, 10% a 15% logran una respuesta citogenética completa y tienen una sobrevida media de más de 10 años; algunos podrían lograr de hecho curación. Sin embargo, dado este pequeño porcentaje, la mayoría de los miembros del panel consideró que estos datos para interferón no contrarrestan los significativos beneficios tempranos que se han visto con imatinib.

Aunque se ha desarrollado resistencia a imatinib en pacientes en fase crónica tardía que recibieron este fármaco después de que falló el interferón, hay poca evidencia de resistencia a imatinib en pacientes tratados en el momento del diagnóstico. Algunos estudios sobre terapia con imatinib demostraron que el escalamiento de dosis del mesilato de imatinib también puede superar la resistencia asociada al mismo.[9-13] Sin embargo, evidentemente se necesitan más estudios de seguimiento en estas circunstancias.

Al revisar los datos de tratamiento para LMC, los resultados clínicos de respuesta importantes incluyen remisión hematológica y citogenética. Los criterios para clasificar estas respuestas se encuentran en el algoritmo (CML-C).

Trasplante alogénico de células madre hematopoyético (TCMH)

El trasplante alogénico de células madre hematopoyético (TCMH) se ha establecido como un tratamiento curativo para la LMC. La aplicación diseminada del TCMH está limitada por la disponibilidad de donadores y la alta toxicidad del procedimiento en pacientes mayores, lo cual limita la edad de los candidatos en muchos centros a menores de 65 años. Los continuos adelantos en fuentes donadoras alternativas (tal como donadores no relacionados y sangre del cordón), tipificación molecular de HLA más precisa en donadores no relacionados y esquemas de menor toxicidad están ampliando el uso de TCMH.

La edad del paciente, la fase y duración de la enfermedad y la terapia antes del trasplante influyen en el resultado clínico del TCMH en LMC. Una edad mayor a 50 años se asocia con una menor sobrevida después de un transplante con donador no relacionado, pero el efecto de la edad es mucho menos pronunciado en donadores relacionados compatibles.[14-16] La mayoría de los centros demuestran un mejor resultado clínico en trasplantes tempranos en fase crónica, con trasplantes dentro de los primeros 1 o 2 años a partir del diagnóstico dando lugar a resultados superiores al comparar con trasplante después de 2 años del

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.[14,15] El resultado es evidentemente mejor en pacientes en fase crónica que reciben trasplantes cuando se compara con pacientes con enfermedad avanzada; las tasas de sobrevida a 5 años después de trasplantes con donador relacionado compatible es de aproximadamente 75%, 40%, y 10% en pacientes en fase crónica, acelerada y con crisis de blastos, respectivamente.[14,17]

Los inferiores resultados asociados con un retraso prolongado del trasplante pueden deberse en parte a la toxicidad acumulativa de tratamientos anteriores. La terapia previa con busulfán afecta el resultado del trasplante adversamente al comparar con hidroxiurea.[18] El efecto de terapia previa con interferón es controvertido. Dos estudios han demostrado que la terapia prolongada con interferón (>6 a 12 meses) se asocia con aumento en mortalidad no leucémica y menor sobrevida.[19,20] Por el contrario, no se ha notado ningún efecto adverso de la terapia con interferón en los resultados del trasplante alogénico de hermano con HLA idéntico, siempre y cuando el interferón se suspenda 90 días antes del TMO alogénico[21] o que se haya administrado durante un tiempo corto (mediana de 2 meses).[22] El efecto de la terapia pre-trasplante con mesilato de imatinib sobre la morbilidad, mortalidad y riesgo de recidiva se desconoce.

La influencia del esquema de preparación también se ha estudiado. Ciclofosfamida combinada con busulfán oral o radiación a todo el cuerpo tiene resultados equivalentes, con tasas de sobrevida a 5 años con ambos esquemas mayor al 70% en pacientes en fase crónica que reciben un trasplante con donador relacionado.[23] El uso de busulfán dirigido puede reducir toxicidad y aumentar el efecto anti-leucémico.[24] Un estudio reciente de trasplante con donador relacionado compatible para fase crónica de LMC, utilizando busulfán dirigido y citoxán, reportó una sobrevida de >85%, sin ningún efecto de la edad en el resultado clínico hasta los 65 años.[25]

La depleción de células T como medio de prevenir la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) se asocia con un aumento en la incidencia de recidivas.[26] En un solo estudio no aleatorio, el uso de células madre hematopoyéticas de sangre periférica comparado con médula ósea se asoció con una disminución en la prevalencia de recidiva molecular y citogenética, sin ningún aumento claro en la presentación de la EICH aguda. [27]

Ahora es posible utilizar trasplantes de donadores compatibles no relacionados en muchos pacientes con LMC. El advenimiento de la evaluación molecular del DNA en tipificación de HLA ha permitido una selección rigurosa y estricta de donadores compatibles no relacionados y estos adelantos en tipificación se han traducido en mucho mejores resultados de los trasplantes. Ciertamente, 2 estudios han demostrado la equivalencia esencial de trasplante de pacientes con LMC en fase crónica utilizando un donador totalmente compatible, con tasas de sobrevida a 5 años mayores de 70% en pacientes de 50 años o menos que reciben trasplantes dentro de un año a partir del diagnóstico.[15,16]

Los métodos moleculares usando reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa reversa (RT-PCR) para amplificar la fusión de mRNA *bcr-abl* puede detectar enfermedad residual mínima e identificar a pacientes que pueden tener alto riesgo de recidiva. Un análisis cualitativo positivo en *bcr-abl* se asocia con un alto riesgo de recidiva, especialmente 6 a 12 meses después del trasplante y en el caso de depleción de células T.[28,29] Un análisis cuantitativo en *bcr-abl* puede identificar más a pacientes con alto riesgo de recidiva.[30,31] Una vez que se detecta una recidiva después de un trasplante es efectivo el tratamiento con infusiones de

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

linfocitos de donador, interferón o imatinib (ver siguiente sección).[32,33]

Los enfoques de investigación utilizando "minitrasplantes" no mieloablativos han sido promovidos para originar un efecto de injerto contra leucemia sin exponer al paciente a la toxicidad asociada con el esquema mieloablativo de preparación. Estos estudios todavía están a nivel de investigación, pero son bastante prometedores y demuestran que se pueden lograr "remisiones moleculares" en pacientes con LMC.[34-37]

Mesilato de Imatinib

Como se mencionó previamente, la translocación recíproca que resulta en Ph[1] lleva a la producción de una proteína de fusión *bcr-abl* que es una tirosin-cinasa. La presencia de la translocación *bcr-abl* es suficiente para causar LMC y la actividad de tirosin-cinasa de la proteína se requiere por su actividad oncogénica. El mesilato de imatinib, un inhibidor de tirosin-cinasa, funciona a través de inhibición competitiva en el sitio de fijación de ATP de las proteínas *bcr-abl* y de esa manera previene la fosforilación de tirosina de los substratos *bcr-abl*; esto da como resultado apoptosis de las células positivas a *bcr-abl*.

Druker et al[38] hicieron un estudio fase I de imatinib en 83 pacientes que habían fallado a la terapia con interferón. De 54 pacientes que recibieron más de 300 mg diarios de mesilato de imatinib, 53 lograron una respuesta hematológica completa; 51 pacientes se habían mantenido en remisión con un seguimiento medio de 265 días (rango, 47-468 días). Se lograron respuestas hematológicas completas rápidamente, generalmente dentro de 4 semanas de inicio del tratamiento. Se vieron respuestas citogenéticas en 29 de 54 pacientes tratados con dosis de 300 mg o más altas. De éstas, 17 (31%) fueron respuestas mayores y 7 (13%) fueron remisiones citogenéticas completas. La toxicidad con este fármaco oral fue mínima, siendo las manifestaciones más comunes náusea grado 1 o 2, mialgias, edema, fatiga, erupción o diarrea. Solamente con dosis de 600 a 1000 mg de imatinib se vio trombocitopenia o leucopenia grado 3 a 4.

Los resultados positivos vistos en este estudio fase I posteriormente llevaron a un estudio grande fase II evaluando mesilato de imatinib en pacientes con LMC que eran refractarios o intolerantes al tratamiento con interferón alfa.[39] Los pacientes recibieron la dosis estándar de 400 mg de imatinib oral diariamente. Se obtuvieron remisiones hematológicas completas en 95% de pacientes y se vieron respuestas citogenéticas mayores en 60%. Después de un seguimiento medio de 18 meses, 95% de los pacientes seguían vivos y la mayoría no habían tenido progresión a una fase más avanzada de la enfermedad. Como se esperaba, los efectos no hematológicos grado 3 o 4 fueron raros y las toxicidades hematológicas fueron manejables. Sólo 2% de pacientes suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el fármaco.

Cortés y colaboradores hicieron un estudio en 36 pacientes en fase crónica de LMC usando 800 mg de imatinib administrados en dos dosis divididas diariamente después de haber fallado el tratamiento con interferón. Los resultados de este estudio se compararon favorablemente con la experiencia publicada usando la dosis estándar de 400 mg. A los tres meses, 85% de los pacientes habían logrado una respuesta citogenética mayor comparado con 44% reportado con dosis estándar de imatinib. Cincuenta y seis porciento de los pacientes lograron un índice porcentual *bcr-abl/abl* <.045%, umbral que previamente se documentó como clínicamente

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

significativo en pacientes que responden a la terapia con interferón. Experiencia previa del mismo grupo usando dosis estándar de imatinib en pacientes en quienes falla el tratamiento con interferón mostró que solamente 13% logró índices *bcr-abl/abl* menores de .045% después de un seguimiento medio de 32 meses. Sin embargo, se debe señalar que hubieron diferencias entre las características de los pacientes que recibieron imatinib en altas dosis y los pacientes anteriores que habían recibido la dosis estándar. De los 36 pacientes tratados con altas dosis, solamente uno se consideró falla a interferón basado en criterios hematológicos en lugar de criterios citogenéticos, por lo tanto, este fue un grupo más favorable.[40]

Los datos que indican la efectividad de mesilato de imatinib como tratamiento de primera línea ya están publicados.[8,41] Un estudio aleatorio grande (estudio IRIS) en 1106 pacientes evaluó imatinib (400 mg diarios) comparado con interferón más citarabina en bajas dosis.[8] A un seguimiento medio de 18 meses, la tasa de respuesta citogénica mayor fue 87.1% en el brazo de imatinib, comparado con 34.7% con interferón/citarabina, con tasas de respuesta citogenética completa de 76.2% y 14.5%, respectivamente (P<.001). La tasa estimada de falta de progresión hacia enfermedad avanzada fue 96.7% con imatinib y 91.5% con el esquema de interferón/citarabina (P<.001).

Un estudio de un solo brazo hecho por Kantarjian y colaboradores en 50 pacientes con LMC recién diagnosticados produjo resultados similares.[41] Estos 50 pacientes que recibieron 400 mg de mesilato de imatinib diarios se evaluaron después de un seguimiento medio de 9 meses. La tasa de respuesta hematológica completa fue de 98%; 90% de pacientes lograron respuesta citogenética mayor y 72% una respuesta citogenética completa. Cuando se comparó este grupo con pacientes recién diagnosticados que habían recibido interferón previamente en la misma institución, se encontró que los que recibieron mesilato de imatinib tuvieron una mayor incidencia de tasas de respuesta citogenética completa y mayor (Ph^1 < 35%) a 9 meses. Con imatinib, las tasas de respuesta completa y mayor fueron de 60% y 77%; con interferón, las tasas estuvieron en el rango de 5% a 11% y 14% a 30%, respectivamente (P<.001). Además, estudios competitivos cuantitativos de reacción en cadena de la polimerasa (PCRC) a 9 meses en 27 pacientes en respuesta citogenética completa revelaron que 21 (78%) de ellos tuvieron valores de PCRC de menos de 1% y 7 (26%) tuvieron valores de menos de .04%. En pacientes que se suponían curados después de trasplante alogénico de células madre, los valores de PCRC variaron entre 0% a .03%. Con terapia de interferón, los valores de menos de .05% se han asociado con sobrevida a largo plazo sin ningún evento.

Las dosis previamente recomendadas de imatinib fueron 400 mg diarios para la fase crónica de LMC y 600 mg diarios para LMC en transformación.[41,42] Las dosis más altas de mesilato de imatinib (800 mg diarios) se han investigado en el M.D. Anderson Cancer Center en pacientes recién diagnosticados con LMC. En este estudio se administró mesilato de imatinib a 400 mg dos veces al día; los resultados se compararon con datos de estudios previos usando la dosis estándar (400 mg). La tasa de respuesta citogenética completa lograda en este estudio fue 90%.[43]

Según análisis cuantitativo de reacción en cadena de la polimerasa (PCRC), 71 (63%) de 112 pacientes demostraron índices de porcentaje de *bcr-abl/abl* <.045% y 31 (28%) tuvieron niveles indetectables. A comparación con las dosis estándar de imatinib, el imatinib en altas dosis se asoció con tasa de respuesta citogenética

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

completa significativamente mejor (P=.0005), tasa de respuesta molecular mayor (PCRC<0.05%; P=.00001) y tasa de respuesta molecular completa (*bcr-abl* indetectable; P=.001). El imatinib en altas dosis fue bien tolerado, pero trajo como resultado mielosupresión más frecuente; no obstante, 82% de pacientes continuaron recibiendo 600 mg o más de imatinib diario. Con un seguimiento medio de 15 meses, ningún paciente tuvo progresión a una fase acelerada o blástica.

De esta manera, un estudio aleatorio grande y un estudio de un solo brazo claramente indican tasas de respuesta marcadamente superiores con mesilato de imatinib al comparar con interferón como tratamiento inicial para LMC. El mesilato de imatinib también es efectivo para pacientes que son refractarios o intolerantes al interferón alfa. La única limitación de estos resultados es la falta de seguimiento a largo plazo con mesilato de imatinib. Las indicaciones y parámetros para el uso de mesilato de imatinib todavía se están definiendo en estudios clínicos en proceso y los resultados clínicos a largo plazo están todavía por definirse.

El manejo de las toxicidades hematológicas y no hematológicas causadas por mesilato de imatinib, al igual que intervenciones específicas recomendadas por el panel, se resumen en el algoritmo y se reportan detalladamente en la literatura biomédica reciente.[39] También se resumen posibles interacciones farmacológicas con mesilato de imatinib (CML-A). La eritropoyetina ha demostrado ser efectiva en pacientes que desarrollan anemia asociada con imatinib. En este estudio no se observó ningún efecto adverso de la eritropoyetina.[44]

Monitoreo de la Enfermedad

El monitoreo de la respuesta al tratamiento se puede lograr mediante varios métodos que varían en disponibilidad general al igual que velocidad, sensibilidad y especificidad de los análisis. Las pruebas convencionales de metafase citogenética en Ph[1] está ampliamente disponible, es relativamente rápido y confiable; sin embargo, su sensibilidad es aproximadamente de 5% si solamente se examinan 20 metafases. Se puede hacer FISH de interfase o hipermetafase usando sondas específicas de *bcr-abl* en muestras de sangre periférica o aspirado de médula ósea respectivamente. El FISH de interfase es rápido pero se asocia con un nivel de fondo de >1-5% (dependiendo de la sonda específica usada en el análisis): el FISH de hipermetafase es más sensible, basado en la facilidad de análisis de 500 metafases a la vez.

El análisis más sensible disponible es RT-PCR para el RNAm quimérico de *bcr-abl*; este análisis puede detectar una célula de LMC en un fondo de ≥100,000 células normales. El análisis cuantitativo RT-PCR *bcr-abl* (PCRC) requiere un laboratorio especializado y no está ampliamente disponible. Debido a su mayor sensibilidad, los análisis RT-PCR no se necesitan obtener a menos de que los pacientes sean Ph[1]-negativos según pruebas citogenéticas o tengan bajos niveles de células positivas con FISH. Además, aunque la presencia de Ph[1] según pruebas citogenéticas convencionales o la detección de fusión de *bcr-abl* con FISH se define como recidiva citogenética, los resultados con RT-PCR *cualitativa* (que prueba la presencia o ausencia de *bcr-abl*) son más complicados porque solo una proporción de pacientes que resultan positivos a *bcr-abl* con RT-PCR tendrán una recidiva en algún momento futuro.[28,30] Esto subraya la importancia de RT-PCR (PCRC) cuantitativo en el seguimiento de los pacientes que están en remisión citogenética.

La gran mayoría de los pacientes con LMC en fase crónica logran una remisión citogenética completa con terapia de imatinib, al igual que los pacientes tratados con trasplante alogénico. De este modo, las

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

pruebas de PCRC tienen un papel importante en el monitoreo de la respuesta de muchos pacientes con LMC que tienen una remisión citogenética. Sin embargo, en este momento, la PCRC no está ampliamente disponible e incluso entre instituciones académicas que hacen este tipo de pruebas existen diferencias en técnicas al igual que en el uso de diversos controles internos (incluyendo *bcr; abl*, microglobulina), que en ocasiones dificultan la interpretación del análisis. Una ventaja importante de la PCRC es la sólida correlación entre los resultados obtenidos de la sangre periférica y la médula ósea, permitiendo un monitoreo de la enfermedad residual sin la necesidad de obtener más aspiraciones de médula ósea.[45]

Pacientes Tratados con Imatinib

Los datos sugieren que las diferencias en resultados de PCRC van a influir en la sobrevida sin progresión después del tratamiento con imatinib. En el estudio IRIS, se midieron transcriptos de *bcr-abl* en la sangre de todos los pacientes que tuvieron una remisión citogenética completa. Se hizo análisis molecular en tres laboratorios, de acuerdo con su cercanía al centro de referencia. En cada laboratorio, se uso *bcr* como el gen de control y los valores de *bcr-abl* se expresaron como un porcentaje de los niveles del transcripto de *bcr*. Las técnicas de PCR anidado se utilizaron para confirmar los resultados en muestras definidas con niveles indetectables de *bcr-abl*. Entre los pacientes en el grupo de imatinib, el nivel medio de transcripto fue significativamente más bajo 18 meses después de completar remisión citogenética al comparar con 12 meses después (P=.002). También se vieron diferencias similares si se examinaba una frecuencia de reducción de al menos 3 logaritmos a los 12 y 18 meses (69% vs 81%, P=.003). En pacientes que tuvieron una reducción en transcriptos de *bcr-abl* de al menos 3 logaritmos a 12 meses, la probabilidad de continuar sin progresión era de 100% a 24 meses, comparado con 95% en pacientes que tuvieron remisión citogenética completa con una reducción de menos de 3 logaritmos y 85% en pacientes que no tuvieron respuesta citogenética completa (P<0.001).[46]

Las guías óptimas para monitorear la respuesta al tratamiento de mesilato de imatinib no están claras. Como las respuestas se presentan más pronto con este medicamento, las primeras pruebas se pueden empezar a los 3 meses (CML-2). La mayoría de los pacientes que reciben mesilato de imatinib como tratamiento inicial para LMC lograrán respuesta citogenética completa; por lo tanto, pruebas más sensibles para detectar enfermedad residual se convertirán en una parte importante del monitoreo cuando se administra este tratamiento. Como ya se mencionó, inicialmente se puede utilizar FISH de interfase de sangre periférica o médula ósea con o sin PCRC para monitorear a estos pacientes. Sin embargo, el nivel de fondo de positividad para interfase de FISH es aproximadamente 1-5%, dependiendo del laboratorio. De este modo, cuando los pacientes logran niveles bajos de positividad con FISH, esta técnica ya no resulta útil para monitorear una mayor reducción de enfermedad residual. En este momento, se puede utilizar PCRC. Los pacientes que inicialmente se vuelven citogenéticamente negativos probablemente no se harían negativos con PCRC al mismo tiempo, dado el mayor nivel de sensibilidad de esta última prueba. La PCRC va a ser sumamente útil para determinar si los niveles estan subiendo o bajando con el tiempo. Sin embargo, el nivel de PCRC asociado con respuesta citogenética continua o mejor sobrevida aún no se conoce para el tratamiento con mesilato de imatinib. El análisis cromosómico todavía se debe realizar al menos una vez al año para evaluar la evolución clonal, la cual obviamente no se va a detectar en análisis que solamente

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

determinan la presencia de células positivas a Ph[1].

Las evaluaciones a seis y 12 meses deberán incluir citogenética de médula ósea para evaluar la presencia del cromosoma Filadelfia. Los pacientes con cualquier respuesta citogenética en la evaluación a los 6 meses continúan con la misma dosis o con dosis aumentada de mesilato de imatinib (600-800 mg máximo), según la tolerancia. Aquellos pacientes que no tienen respuesta citogenética o que presentan recidiva citogenética se pueden tratar con dosis más altas de mesilato de imatinib o cambiar a interferón con o sin citarabina o se pueden tratar con TCMH. Se prefieren estudios clínicos si se presenta recidiva citogenética o si los pacientes no muestran respuesta citogenética en la evaluación a 6 o 12 meses (CML-3). Los pacientes por lo menos con respuesta citogenética mayor en la evaluación a los 12 meses continúan con mesilato de imatinib. Los pacientes que tienen una recidiva citogenética o una respuesta citogenética menor o que no la presentan en la evaluación a 12 meses y que no son candidatos para trasplante o estudios clínicos pueden continuar con mesilato de imatinib con el objetivo de mantener una remisión hematológica.

El algoritmo actual de monitoreo requiere un examen de médula ósea para evaluar citogenética periódicamente en pacientes que han logrado una remisión citogenética completa. Esto está recomendado aún sin ninguna evidencia temprana de recidiva basándose en FISH o PCRC (CML-D), ya que el surgimiento de anormalidades cromosómicas vistas en células negativas a Filadelfia se presencia en algunos pacientes (<10%) tratados con imatinib. En la mayoría de las series reportadas hasta ahora, estas anormalidades se han detectado en pacientes que han fallado previamente a interferón y solamente se describen dos casos en pacientes que recibieron imatinib como terapia inicial. La importancia de estas anormalidades cromosómicas no está clara, pero es de preocupar que la anormalidad más común es la trisomía 8, una aberración que se ve frecuentemente en síndrome mielodisplásico. Solamente se han reportado casos raros de síndrome mielodisplásico que se presentó en pacientes que habían recibido interferón al igual que quimioterapia previa. Algunas series han reportado estas anormalidades solamente en un pequeño porcentaje de metafases y también han observado que en exámenes posteriores estas anormalidades pueden haber desaparecido. De esta forma, en este momento, la importancia de estas aberraciones es poco clara y evidentemente se requiere un mayor seguimiento.[45,47-50]

Pacientes en Trasplante Alogénico

Después de trasplante, comúnmente se usa el resultado de RT-PCR cualitativa (es decir, *bcr-abl* positivo o negativo) para monitorear la respuesta. Este análisis se debe realizar cada 3 a 6 meses durante 2 años, seguido de un análisis anual. La presencia de positividad de *bcr-abl* se asocia con un mayor riesgo de recidiva; el mayor efecto se ve a los 6 a 12 meses después de trasplante y en aquellos pacientes que reciben un trasplante con depleción de células T.[28,29] Se encontró una alta concordancia entre resultados de RT-PCR derivados de sangre y médula ósea. Por lo tanto, el monitoreo a largo plazo se puede llevar a cabo en sangre periférica. Varios estudios han demostrado que la RT-PCR cuantitativa para *bcr-abl* es capaz de discriminar aún más a pacientes que tienen un alto riesgo de recidiva.[30,31]

Manejo de Recidiva después de Terapia Primaria en

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Pacientes con Trasplante Alogénico

En los pacientes que son bcr-abl positivos usando una muestra de sangre periférica debe hacerse un aspirado de médula ósea obtenido para RT-PCR, citogenética (convencional o FISH) y morfología. La recidiva citogenética se puede manejar suspendiendo la inmunosupresión (si no se han presentado manifestaciones de injerto contra huésped) y se puede tratar con infusiones de linfocitos de donador, interferón o mesilato de imatinib. Siempre que sea posible, estos abordajes se deben hacer en el contexto de un estudio clínico. Un nivel de *bcr-abl* que aumente constantemente se asocia con recidiva y puede ameritar intervención por medio de un estudio clínico.

Pacientes Tratados con Imatinib

La mayoría de las instituciones del NCCN recomienda mesilato de imatinib como una opción de tratamiento primario en pacientes que no se someten a TCMH. Si no se presenta respuesta hematológica a los 3 meses o si el paciente está en recidiva hematológica, la dosis de mesilato de imatinib se debe incrementar a 600-800 mg, si es que se tolera. Los miembros del panel del NCCN dedicados a LMC se mostraron más renuentes a recomendar interferón con o sin citarabina antes de reconsiderar TCMH o estudio clínico y asignaron una categoría 2B para esta opción (CML-2). La terapia durante el seguimiento se basa en el grado de respuesta.

Si los pacientes reciben tratamiento secundario con interferón, este fármaco se puede combinar con citarabina.[51,52] El estado citogenético se evalúa a los 9 a 12 meses si se presenta respuesta hematológica y se recomienda continuar con interferón durante hasta 3 años si hay una respuesta completa o parcial. Se debe considerar suspender IFN durante al menos 3 meses antes de transplante debido a la posibilidad de mayor toxicidad cuando se administra interferón cerca del momento del trasplante. (CML-B, 1 de 3).

Progresión de Enfermedad

Se define progresión de enfermedad como fase acelerada o crisis de blastos. No se llegó a un acuerdo unánime sobre la definición de fase acelerada; por lo tanto, se proporcionan 4 distintas definiciones en las guías (CML-E).[53-55] De acuerdo con el Registro Internacional de Transplante de Médula Ósea , se define crisis de blastos como 30% o más blastos en sangre, médula ósea o ambos, o como la presencia de enfermedad extramedular (CML-F).[56] Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para crisis de blastos también se han incorporado al algoritmo.[56] Si los pacientes diagnosticados con enfermedad en fase acelerada no se incorporan a un estudio clínico, pueden recibir un TCMH alogénico o mesilato de imatinib.

Los pacientes en crisis de blastos se pueden dividir en 2 grupos: aquéllos con crisis linfoide de blastos y aquéllos con crisis mieloide de blastos, basados en estudios que incluyen:

- Análisis de aspirado de médula ósea incluyendo análisis citogenético
- Análisis de citometría de flujo
- Citoquímica para peroxidasa y terminal deoxinucleotidil transferasa (TdT)

En pacientes con crisis linfoide de blastos, el panel recomienda quimioterapia de inducción tipo LLA o estudio clínico. El mesilato de imatinib es una opción de tratamiento, si este paciente no se ha expuesto al medicamento previamente. La terapia de seguimiento puede incluir TCMH alogénico (CML-5).

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

En pacientes que tienen crisis mieloide de blastos, el panel recomienda un estudio clínico o quimioterapia de inducción tipo LMA. Se puede considerar el mesilato de imatinib como una opción de tratamiento, si el paciente no se ha expuesto al medicamento previamente. La terapia de seguimiento puede incluir TCMH alogénico. En todos los pacientes con progresión acelerada o de blastos, el panel recomienda firmemente su participación en estudios clínicos debido a que los resultados en estas condiciones están lejos de ser óptimos.

Avisos del Panel de la Guías de LMC del NCCN

Al principio de cada reunión del panel para desarrollar las guías del NCCN, los miembros del panel informaron del apoyo económico que han recibido como apoyo para investigación, membresía en comités asesores o participación en el comité de conferenciantes como ponentes.

Los miembros del panel indicaron que han recibido apoyo de las siguientes compañías: Amgen, AstraZeneca, Berlex, Inc., Biogen IDEC, Breakthrough Therapeutics, Bristol-Myers Squibb, CTI, Enzo Biochem, Inc., Enzon Pharmaceuticals, Genentech, Intermune, Inc., Johnson & Johnson, Novartis, Ortho Biotech, Scios, Tibotec. Algunos miembros del panel no aceptan ningún apoyo de la industria.

El panel no consideró que hubiera ningún conflicto de interés que fuera causa suficiente para que algún miembro del panel no pudiera participar en las deliberaciones.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55(1):10-30.

2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al. Chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy. Ann Intern Med 1999;131:207-219.

3. Sawyers C. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999;340:1330-1340.

4. Faderl SA, Talpaz M, Estrov Z et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;341:164-172.

5. Guo JQ, Wang JYG, Arlinghaus RB. Detection of BCR-ABL proteins in blood cells of benign phase chronic myelogenous leukemia patients. Cancer Res 1991;51:3048-3051.

6. Muhlmann J, Thaler J, Hilbe W et al. Fluorescent in situ hybridization (FISH) on peripheral blood smears for monitoring Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML) during interferon treatment: A new strategy for remission assessment. Genes Chromosomes Cancer 1998;21:90-100.

7. Cortes J, Talpaz M, Beran M et al. Philadelphia chromosome negative chronic myelogenous leukemia rearrangement of the breakpoint cluster region: long-term follow-up results. Cancer 1995;75:464-470.

8. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348(11):940-1004.

9. le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M et al. Induction of resistance to the abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. Blood 2000;95:1758-1766.

10. Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cells lines with differential sensistivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. Blood 2000;96:1070-1079.

11. Weisberg E, Griffin JD. Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. Blood 2000;95:3498-3505.

12. Zonder JA, Pemberton P, Brandt H et al. The effect of dose increase of imatinib mesylate in patients with chronic or accelerated phase chronic myelogenous leukemia with inadequate hematologic or cytogenetic response to initial treatment. Clin Cancer Res 2003;9(6):2092-7.

13. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. Blood 2003;101(2):473-5.

14. Clift RA, Storb R: Marrow transplantation for CML: The Seattle experience. Bone Marrow Transplant 1996;17[suppl 3]:S1-3.

15. Davies SM, DeFor TE, McGlave PB et al. Equivalent outcomes in patients with chronic myelogenous leukemia after early transplantation of phenotypically matched bone marrow from related or unrelated donors. Am J Med 2001;110:339-346.

16. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1998;338:962-968.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

17. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant 1996;17[suppl 3]:S5-6.

18. Goldman J, Szydlo R, Horowitz MM et al. Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood 1993;82:2235-2238.

19. Beelen DW, Graeven U, Elmaagacli AH et al. Prolonged administration of interferon-alpha in patients with chronic-phase Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia before allogeneic bone marrow transplantation may adversely affect transplant outcome. Blood 1995;85:2981-2990.

20. Morton AJ, Gooley T, Hansen JA et al. Association between pretransplant interferon-alpha and outcome after unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood 1998;92:394-401.

21. Hehlmann R, Hochhaus A, Kolb HJ et al. Interferon-alpha before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome adversely, provided it is discontinued at least 90 days before the procedure. Blood 1999;94:3668-3677.

22. Giralt S, Szydlo R, Goldman JM et al. Effect of short-term interferon therapy on the outcome of subsequent HLA-identical sibling bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: An analysis from the international bone marrow transplant registry. Blood 2000;95:410-415.

23. Clift RA, Radich J, Appelbaum FR et al. Long-term follow-up of a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide for patients receiving allogenic marrow transplants during chronic phase of chronic myeloid leukemia. Blood 1999;94:3960-3962.

24. Slattery JT, Clift RA, Buckner CD et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. Blood 1997;89:3055-3060.

25. Radich JP, Gooley T, Bensinger W et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. Blood 2003;102(1):31-5.

26. Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. Ann Intern Med 1988;108:806-814.

27. Elmaagacli AH, Beelen DW, Opalka B et al.. The risk of residual molecular and cytogenetic disease in patients with Philadelphia-chromosome positive first chronic phase chronic myelogenous leukemia is reduced after transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells compared with bone marrow. Blood 1999;94:384-389.

28. Radich JP, Gehly G, Gooley T et al. Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: Results and implications in 346 patients. Blood 1995;85:2632-2638.

29.Mackinnon S, Barnett L, Heller G. Polymerase chain reaction is highly predictive of relapse in patients following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 1996;17:643-647.

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

30. Radich JP, Gooley T, Bryant E et al. The significance of bcr-abl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients "late," 18 months or more after transplantation. Blood 2001;98:1701-1707.

31. Olavarria E, Kanfer E, Szydlo R et al. Early detection of BCR-ABL transcripts by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction predicts outcome after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Blood 2001;97:1560-1565.

32. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. Blood 1995;86:2041-2050.

33. Higano CS, Chielens D, Raskind W et al. Use of alpha-2a-interferon to treat cytogenetic relapse of chronic myeloid leukemia after marrow transplantation. Blood 1997;90:2549-2554.

34. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: Replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. Blood 2001;97:3390-3400.

35. Giralt S, Estey E, Albitar M et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood 1997; 89:4531-4536.

36. Giralt S, Thall P, Khouri I et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. Blood 2001;97:631-637.

37. Or R, Shapira M, Resnick I. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. Blood 2003;101:441-445.

38. Druker BJ, Talpaz, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR/ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344:1031-1037.

39. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-652.

40. Cortes J, Giles F, O'Brien S et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. Blood 2003;102(1):83-6.

41. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S et al. Imatinib mesylate in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. Blood 2003;101:97-100.

42. Talpaz M, Silver R, Druker B et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. Blood 2002;99:1928-1937.

43. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood 2004;103:2873-2878.

44. Cortes, J, O'Brien S, Quintas A et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Cancer 2004;100(11):2396-2402.

45. Kantarjian H, Talpaz M, Cortes J et al. Quantitative polymerase chain reaction monitoring of BCR-ABL during therapy with imatinib mesylate (STI571; gleevec) in chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res 2003;9(1):160-6.

46. Hughes TP, Kaeda J, Branford S et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;349(15):1423-32.

47. Feldman E, Najfeld V, Schuster M et al. The emergence of Ph-, trisomy-8+ cells in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. Exp Hematol 2003;31(8):702-7.

48. Medina J, Kantarjian H, Talpaz M et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome-negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Cancer 2003;98(9):1905-11.

49. Bumm T, Muller C, Al-Ali HK et al. Emergence of clonal cytogenetic abnormalities in Ph- cells in some CML patients in cytogenetic remission to imatinib but restoration of polyclonal hematopoiesis in the majority. Blood 2003;102(7):2700-1.

50. O'Dwyer ME, Gatter KM, Loriaux M et al. Demonstration of Philadelphia chromosome negative abnormal clones in patients with chronic meylogenous leukemia during major cytogenetic responses induced by imatinib mesylate. Leukemia 2003;17(3):481-7.

51. Kantarjian HM, O'Brien S, Smoith TL et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon-alfa and low dose cytarabine. J Clin Oncol 1999;17:284-292.

52. Guilhot F, Chastang C, Michallet M et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia: French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. N Engl J Med 1997;337:223-229.

53. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R et al. Chronic myelogenous leukemia: A concise update. Blood 1993;82:691-703.

54. Savage DG, Szydlo RM, Chase A et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. Br J Haematol 1997;99:30-35.

55. Sokal JE, Baccarani M, Russo D et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol 1988;25:49-61.

56. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001

Versión 1.2006, 09/22/05 © 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.**

National Comprehensive Cancer Network

NCCN

Guías de Práctica Clínica en Oncología – v.1.2005

Cáncer de Útero

Versión 1.2005

Miembros del Panel de Cáncer de Endometrio y Sarcoma Uterino del NCCN

*Nelson Teng, MD, PhD/Chair
Stanford Hospital and Clinics

Nadeem Abu-Rustum, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Afshin Bahador, MD
City of Hope Cancer Center

Michael A. Bookman, MD
Fox Chase Cancer Center

Robert E. Bristow, MD
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Susana Campos, MD
Dana-Farber/Partners CancerCare

Kathleen R. Cho, MD
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Larry Copeland, MD
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute at The Ohio State University

Patricia Eifel, MD
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

James Fiorica, MD
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute at the University of South Florida

Benjamin E. Greer, MD
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Wainwright Jaggernauth, MD
Roswell Park Cancer Institute

Daniel S. Kapp, MD, PhD
Stanford Hospital and Clinics

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

Wui-Jin Koh, MD
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

John R. Lurain, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Kelly L. Molpus, MD
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Subir Nag, MD
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute at The Ohio State University

Edward E. Partridge, MD
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

C. Bethan Powell, MD
UCSF Comprehensive Cancer Center

R. Kevin Reynolds, MD
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

William Small, Jr., MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

John Soper, MD
Duke Comprehensive Cancer Center

Todd D. Tillmans, MD
St. Jude Children's Research Hospital/University of Tennessee Cancer Institute

*Miembro del Comité de Redacción

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

Cáncer de Útero

Contenido

Miembros del Panel del NCCN de Cáncer de Endometrio y Sarcoma Uterino

Cáncer de Endometrio
Evaluación inicial (ENDO-1)
Hallazgos clínicos iniciales:
- Enfermedad limitada al útero (ENDO-2)
- Sospecha o evidencia macroscópica de compromiso cervical (ENDO-3)
- Sospecha de enfermedad extrauterina (ENDO-4)

Vigilancia (ENDO-9)
Recidiva (ENDO-9)

Sarcoma Uterino
Evaluación inicial (UTSARC-1)
Hallazgos Clínicos Iniciales
- Enfermedad limitada al útero (UTSARC-2)
- Sospecha o conocimiento de enfermedad extrauterina (UTSARC-2)

Hallazgos Patológicos
- Etapa I, II (UTSARC-3)
- Etapa IIIA, IIIB (UTSARC-3)
- Etapa IIIC (UTSARC-4)
- Etapa IV (UTSARC-4)

Vigilancia (UTSARC-5)

Índice de Guías

Imprimir la Guía de Cáncer de Útero

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 y 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 07/28/05 © 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.**

Cáncer de Endometrio

EVALUACIÓN INICIAL

- HC y EF
- BHC, plaquetas
- Biopsia de endometrio
- Radiografía de tórax
- Patología cervicouterina actual/Papanicolau consistente con Guía de Escrutinio Cervicouterino del NCCN

Opcional:
- PFH/pruebas de función renal/perfil químico

→ Revisión patológica

HALLAZGOS CLÍNICOS INICIALES

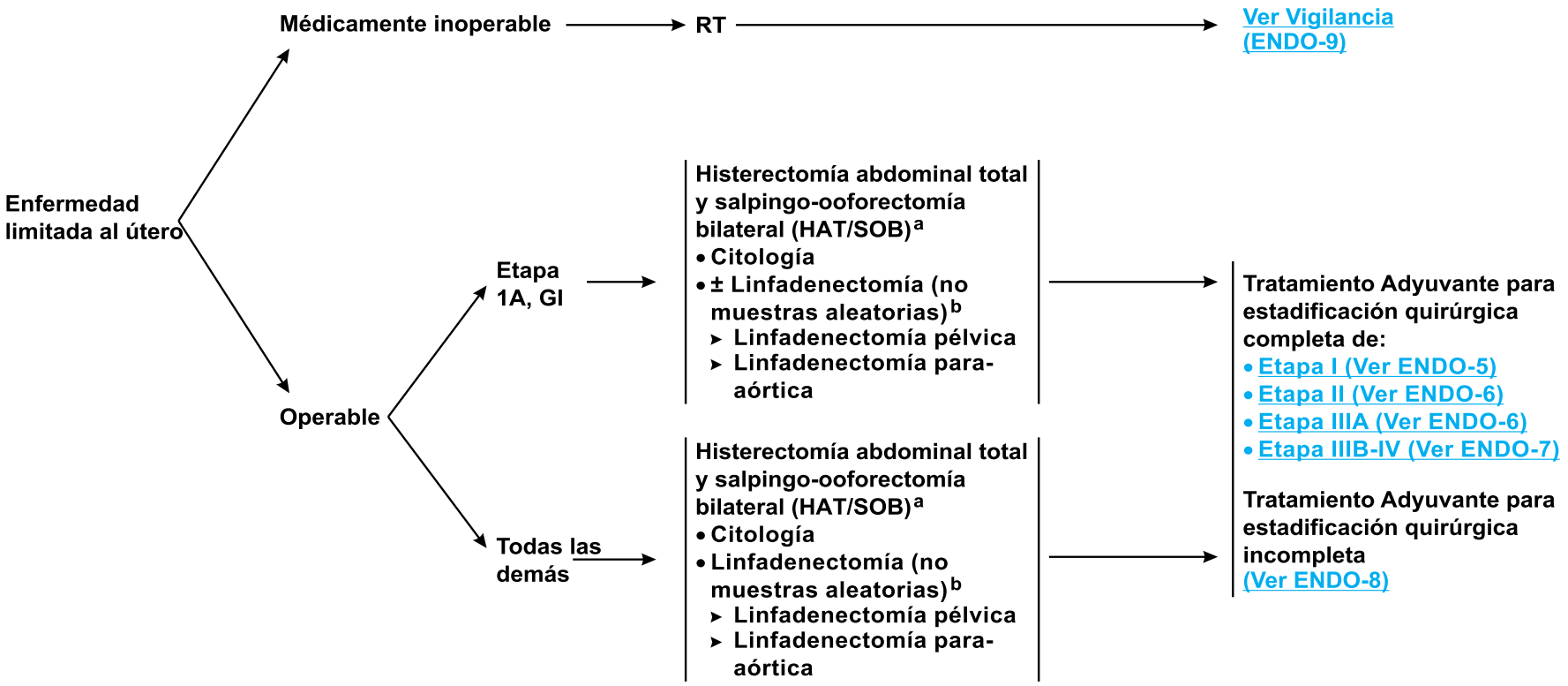
- Otras histologías de cáncer de endometrio
  - Enfermedad limitada al útero → Ver Tratamiento primario (ENDO-2)
  - Sospecha o evidencia macroscópica de compromiso cervicouterino → Ver Tratamiento primario (ENDO-3)
  - Sospecha de enfermedad extrauterina → Ver Tratamiento primario (ENDO-4)
- Carcinoma papilar seroso o de células claras → Ver Tratamiento de carcinoma papilar seroso o de células claras del endometrio (ENDO-11)

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 07/28/05 © 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.**

HALLAZGOS CLÍNICOS INICIALES

TRATAMIENTO PRIMARIO



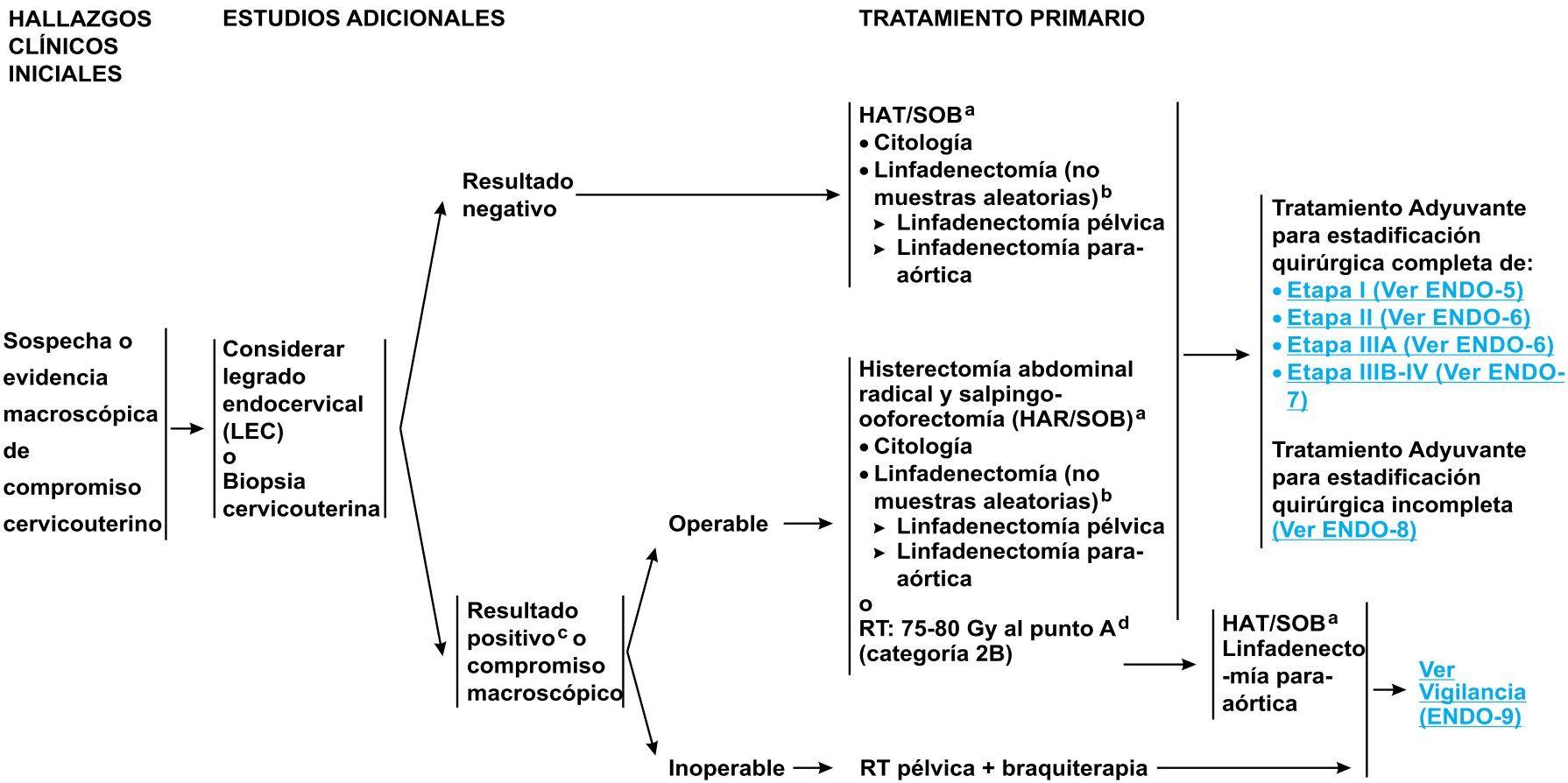
[a] Ver Histerectomía (ENDO-A).

[b] American College of Obstetricians and Gynecologists. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Washington, D.C. American College of Obstetricians and Gynecologists, 1989:48.

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 07/28/05 © 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.**

Cáncer de Endometrio



[a] Ver Histerectomía (ENDO-A).

[b] American College of Obstetricians and Gynecologists. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Washington, D.C. American College of Obstetricians and Gynecologists, 1989:48.

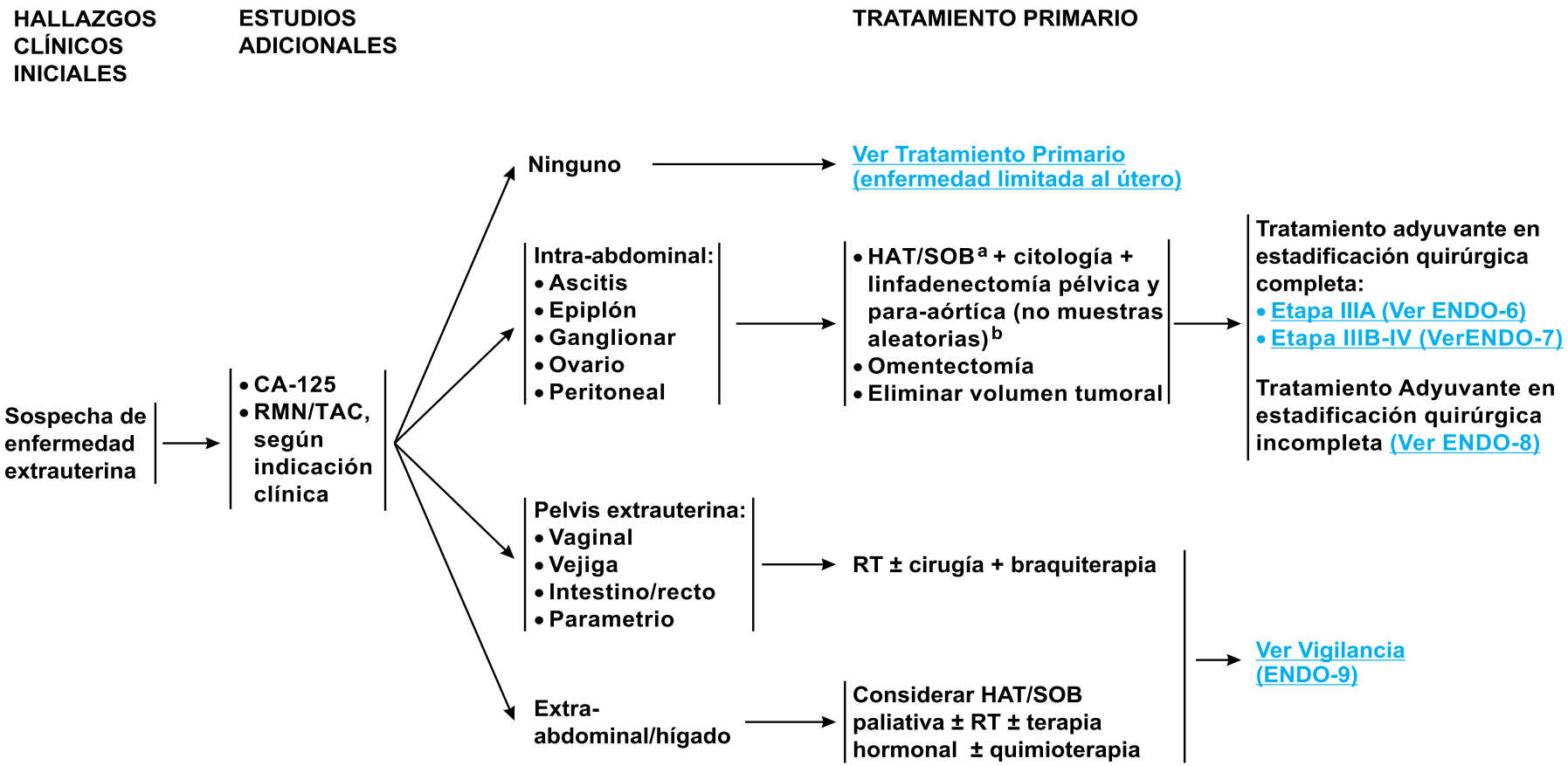
[c] Demostración de compromiso cervicouterino estromal.

[d] Basado en la suma del equivalente de fraccionamiento de radioterapia externa convencional y braquiterapia en bajas 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

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

Cáncer de Endometrio



[a] Ver Histerectomía (ENDO-A).

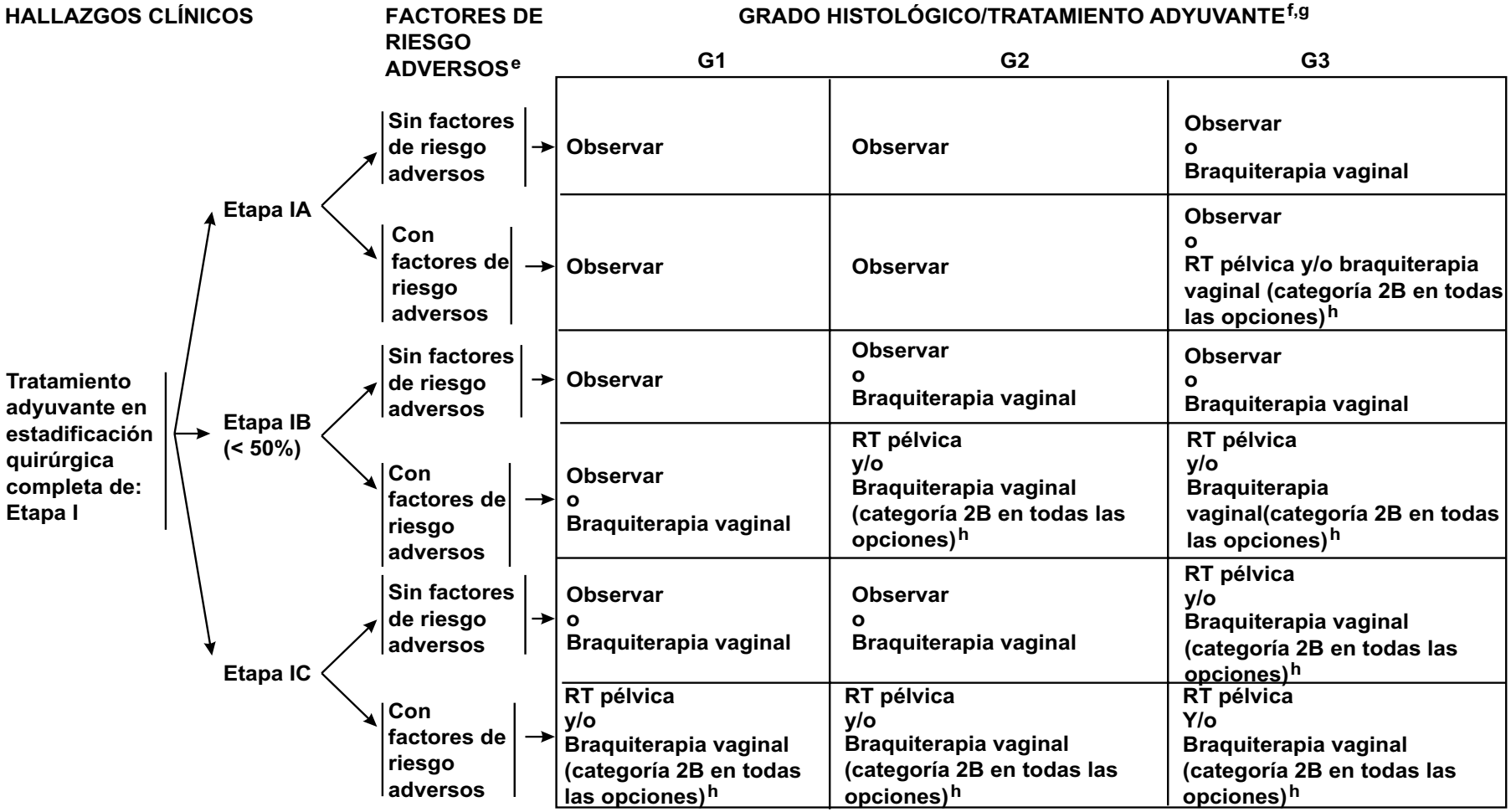
[b] American College of Obstetricians and Gynecologists. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Washington, D.C. American College of Obstetricians and Gynecologists, 1989:48.

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 07/28/05 © 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.**

Cáncer de Endometrio

Índice de Guías
Cont. Cáncer de Endometrio y de Útero
Estadificación, MS, Referencias



[e] Los factores de riesgo adversos incluyen lo siguiente: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral, profundidad de invasión, compromiso del tercio externo del útero.

[f] La terapia adyuvante se determina con base en los hallazgos patológicos.

[g] Radioterapia adyuvante en la pelvis: 45-50 Gy.

[h] Algunas instituciones pueden considerar observación o braquiterapia vaginal para pacientes completamente estadificados.

Ver Vigilancia (ENDO-9)

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 07/28/05 © 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.**

Cáncer de Endometrio

Índice de Guías
Cont. Cáncer de Endometrio y de Útero
Estadificación, MS, Referencias

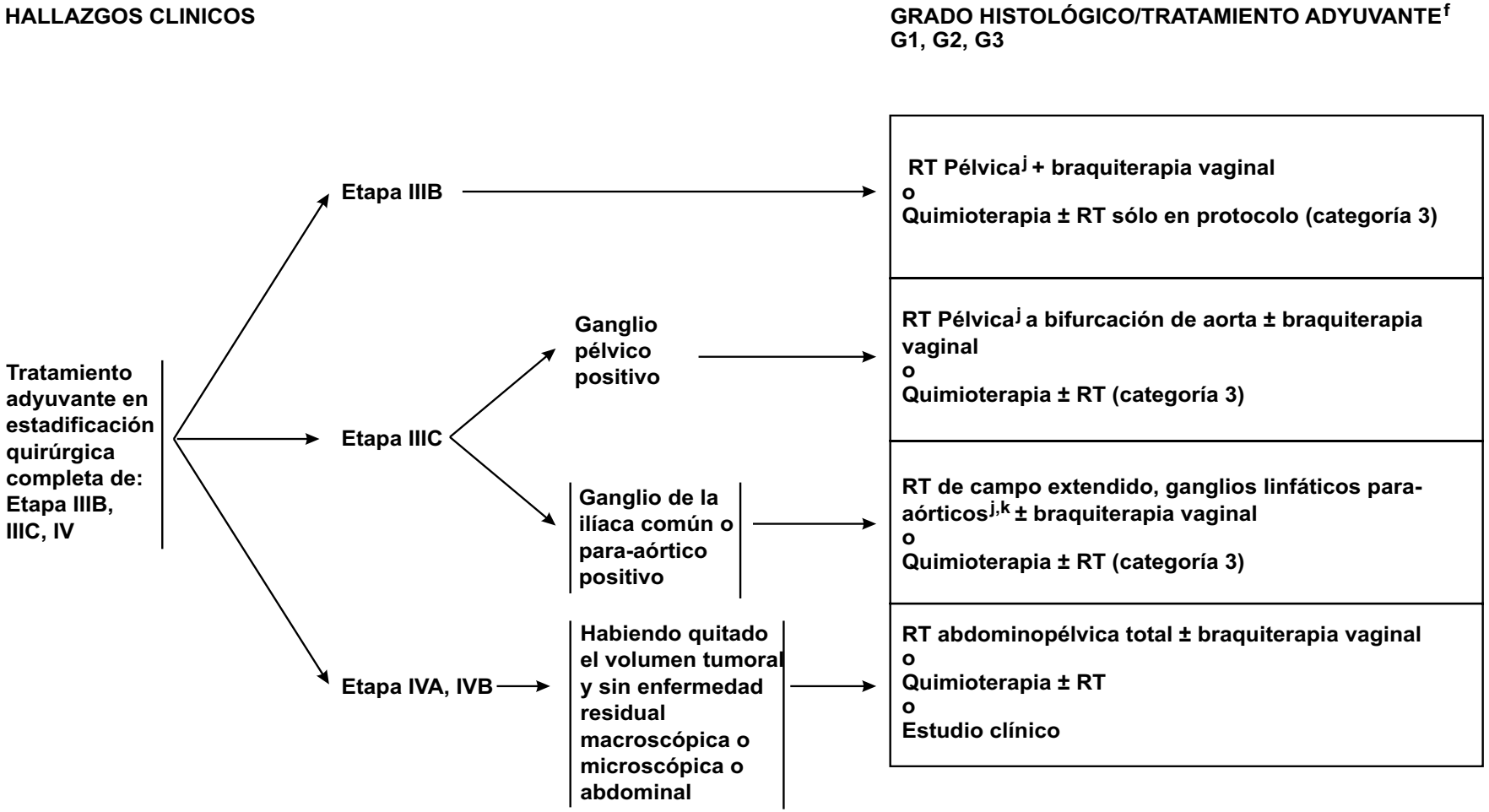
HALLAZGOS CLÍNICOS		GRADO HISTOLÓGICO/TRATAMIENTO ADYUVANTE[f,g]		
		G1	G2	G3
Tratamiento adyuvante en estadificación quirúrgica completa de: Etapa II	Etapa IIA – Invasión de miometrio < 50%	Observar o Braquiterapia vaginal	Observar o Braquiterapia vaginal o RT pélvica± braquiterapia vaginal	Braquiterapia vaginal ± RT pélvica
	Etapa IIA – Invasión de miometrio > 50%	Braquiterapia vaginal ± RT pélvica	Braquiterapia vaginal ± RT pélvica	RT pélvica + braquiterapia vaginal
	Etapa IIB[i]	RT pélvica + braquiterapia vaginal	RT pélvica + braquiterapia vaginal	RT pélvica +braquiterapia vaginal
Tratamiento adyuvante en estadificación quirúrgica completa de: Etapa IIIA	Sólo citología positiva, tumor no invasivo limitado al fondo	Observar	Observar	Observar o Braquiterapia vaginal or RT pélvica ± braquiterapia vaginal
	Demás IIIA	RT pélvica ± braquiterapia vaginal o RT abdominopélvica total (categoría 2B) ± Braquiterapia vaginal o Quimioterapia ± RT (categoría 3)	RT pélvica ± braquiterapia vaginal o RT abdominopélvica total RT ± braquiterapia vaginal o Quimioterapia ± RT (categoría 3)	RT pélvica ± Braquiterapia vaginal o RT abdominopélvia total ± Braquiterapia vaginal o Quimioterapia ± RT (categoría 3)

[f]La terapia adyuvante se determina con base en los hallazgos patológicos.
[g]Radioterapia adyuvante en la pelvis: 45-50 Gy
[i]La observación o braquiterapia vaginal es una opción para pacientes con enfermedad etapa IIB que tienen histerectomía radical postprimario, con márgenes quirúrgicos negativos y sin evidencia de tumor extrauterino.

Ver Vigilancia (ENDO-9)

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 07/28/05 © 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.**

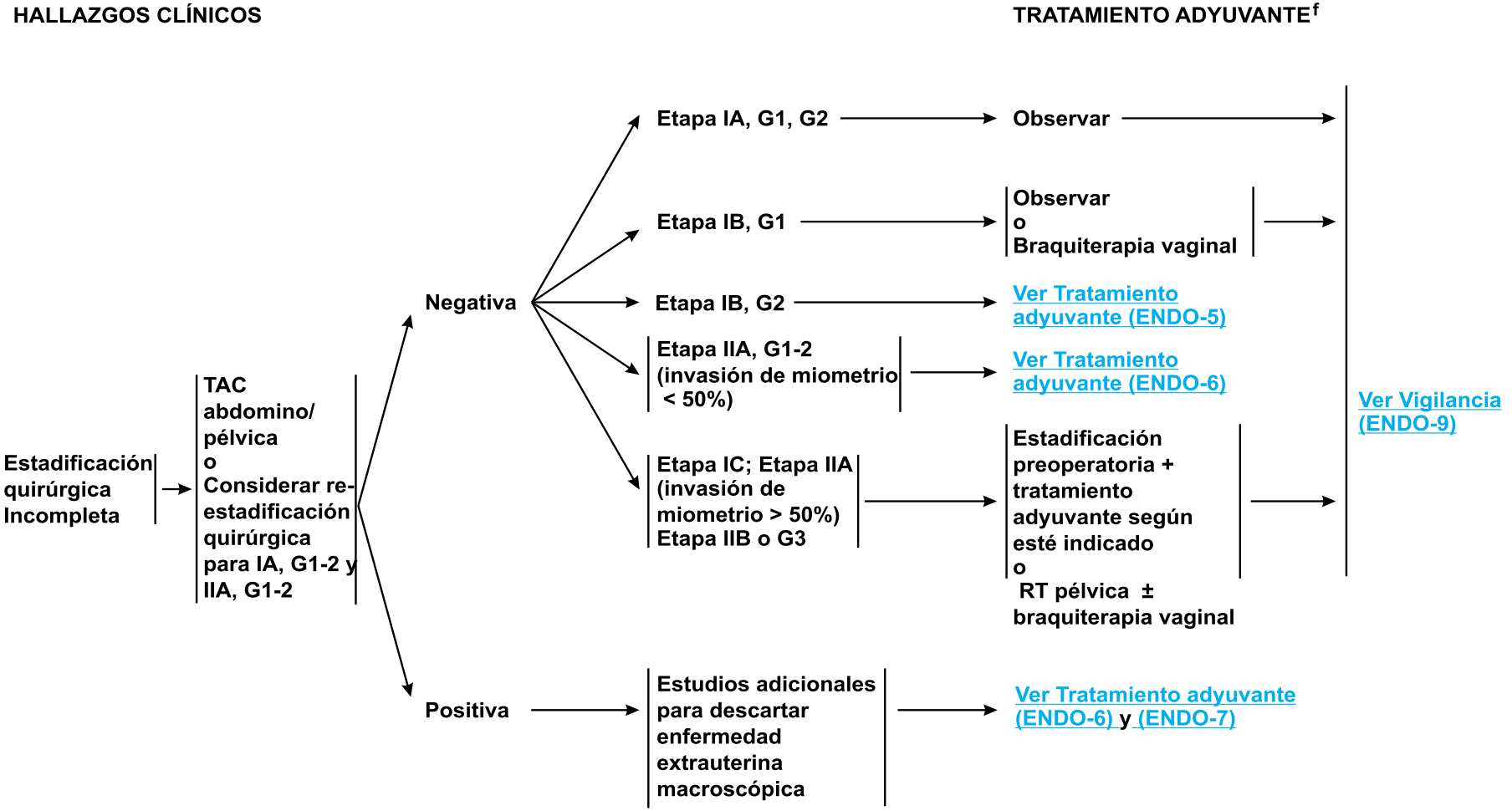


[f]La terapia adyuvante se determina con base en los hallazgos patológicos.
[j]RT abdominopélvica completa opcional para compromiso de anexos y/o citología positiva.
[k]RT a ganglios para-aórticos: 45-50 Gy.

Ver Vigilancia (ENDO-9)

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 07/28/05 © 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.**

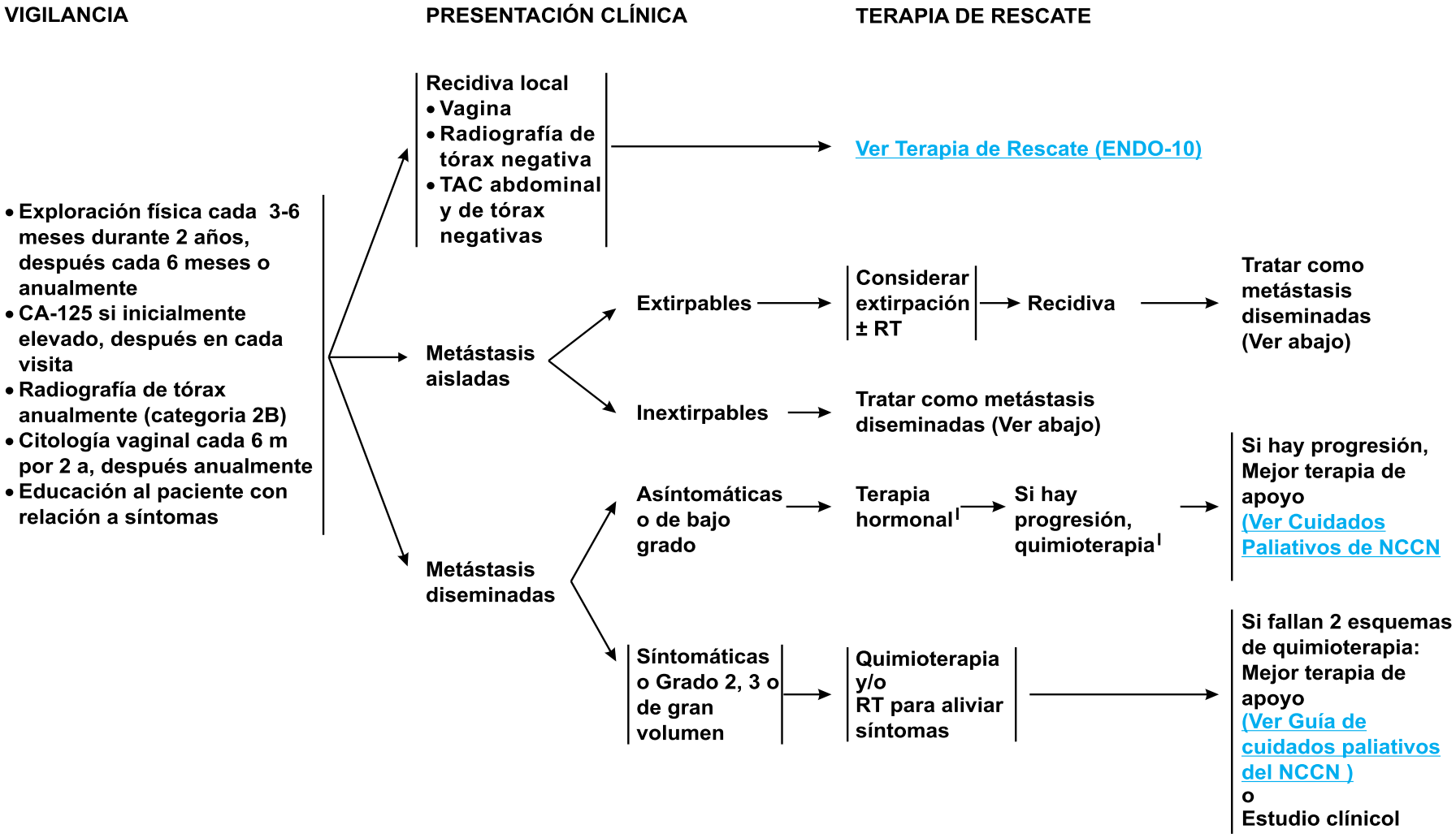


[f]La terapia adyuvante se determina con base en los hallazgos patológicos.

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 07/28/05 © 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.**

Cáncer de Endometrio



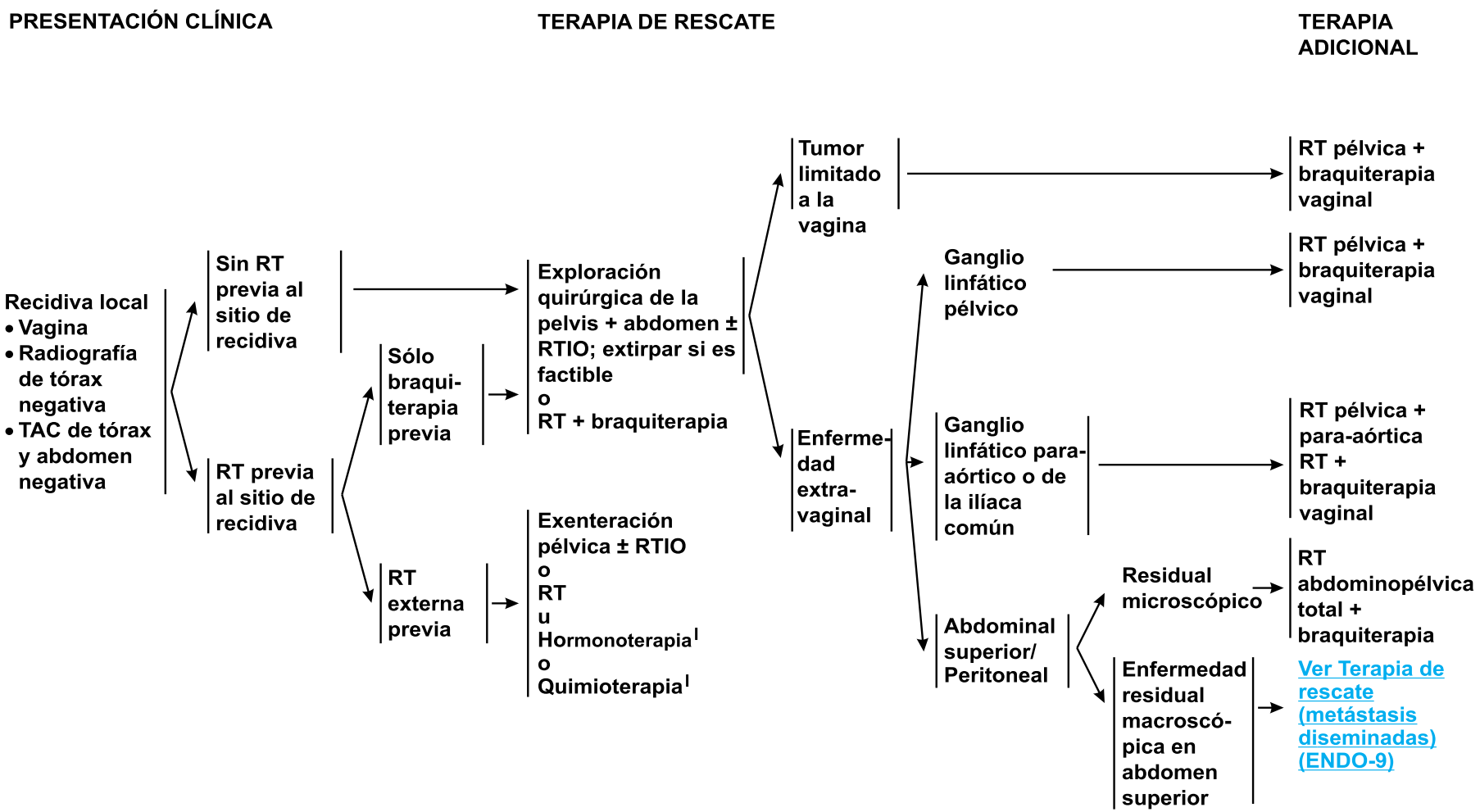
[l] Ver Terapia para enfermedad avanzada o metastásica (ENDO-B).

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

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

Cáncer de Endometrio

Índice de Guías
Cont. Cáncer de Endometrio y de Útero
Estadificación, MS, Referencias



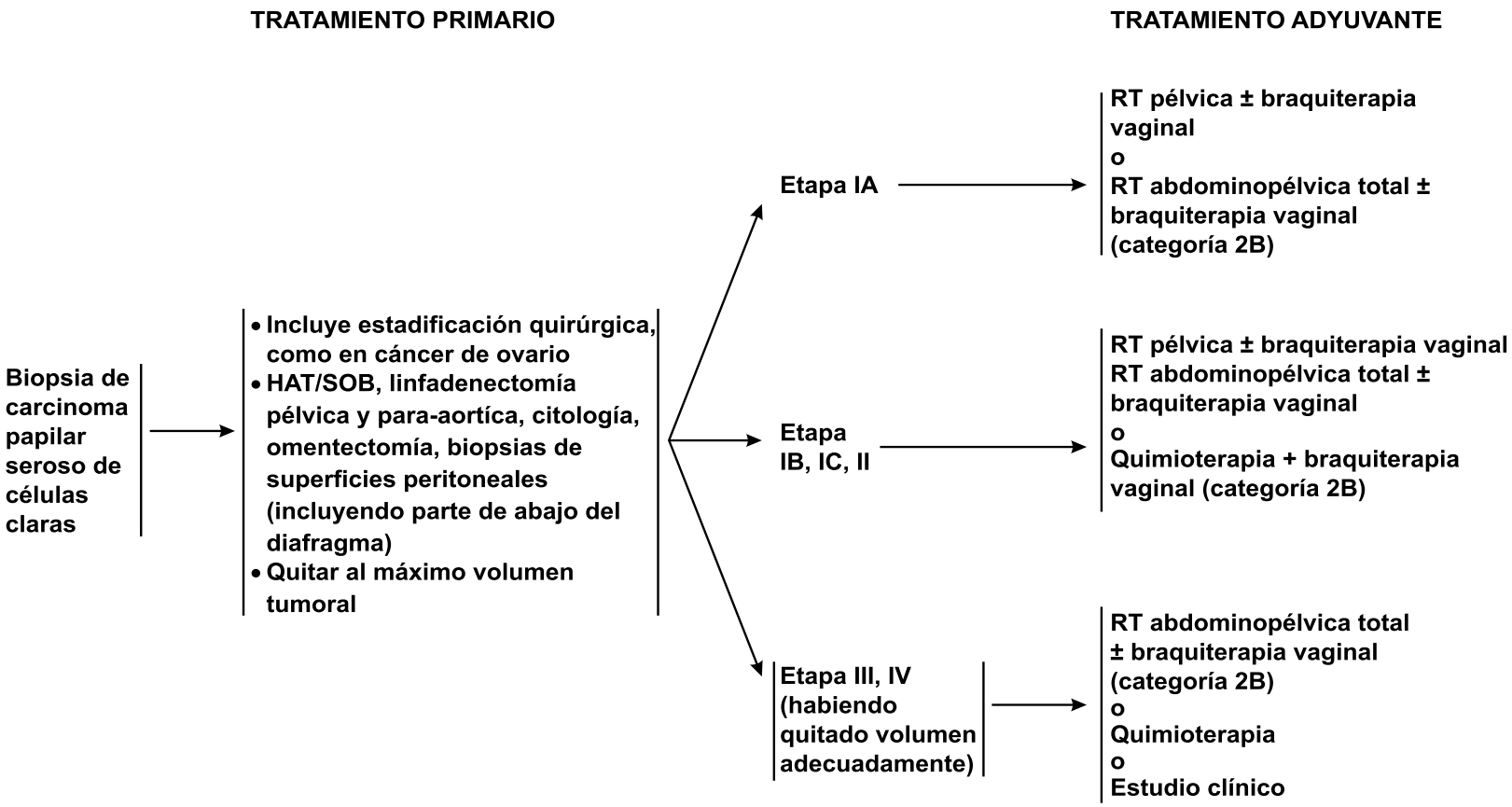
[l] Ver Terapia para enfermedad avanzada o metastásica (ENDO-B).

Regresar a Contenido de Cáncer de Endometrio

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 07/28/05 © 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.**

CARCINOMA PAPILAR SEROSO O DE CÉLULAS CLARAS DEL ENDOMETRIO



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 07/28/05 © 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.**

HISTERECTOMÍA

HAT/SOB: Histerectomía abdominal total + salpingo-ooforectomía
HAR: Histerectomía abdominal radical

1. La histerectomía vaginal asistida por laparoscopía se debe realizar dentro de un estudio clínico.

2. La evaluación quirúrgica incluye:
- **Proporción entre profundidad de invasión al miometrio y grosor del miometrio**
- **Tamaño tumoral**
- **Localización tumoral (fondo o segmento uterino inferior/cervix)**
- **Corte congelado según indicación**

Regresar a Evaluación inicial (ENDO-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

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

TERAPIA PARA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA

TERAPIA HORMONAL
- Progestágenos
- Tamoxifeno

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA
- Doxorrubicina
- Cisplatino
- Cisplatino/doxorrubicina ± ciclofosfamida
- Carboplatino
- Paclitaxel
- Se recomiendan firmemente estudios clínicos

Regresar a Terapia de rescate (ENDO-9)

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 07/28/05 © 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.**

Sarcoma Uterino

Índice de Guías
Cont. Cáncer de Endometrio y de Útero
Estadificación, MS, Referencias

EVALUACIÓN INICIAL

- HC y EF
- Biopsia de endometrio
  o
  Dilatación y legrado
- Radiografía de tórax
- BHC, PFH/pruebas de función renal

→ Examen patológico

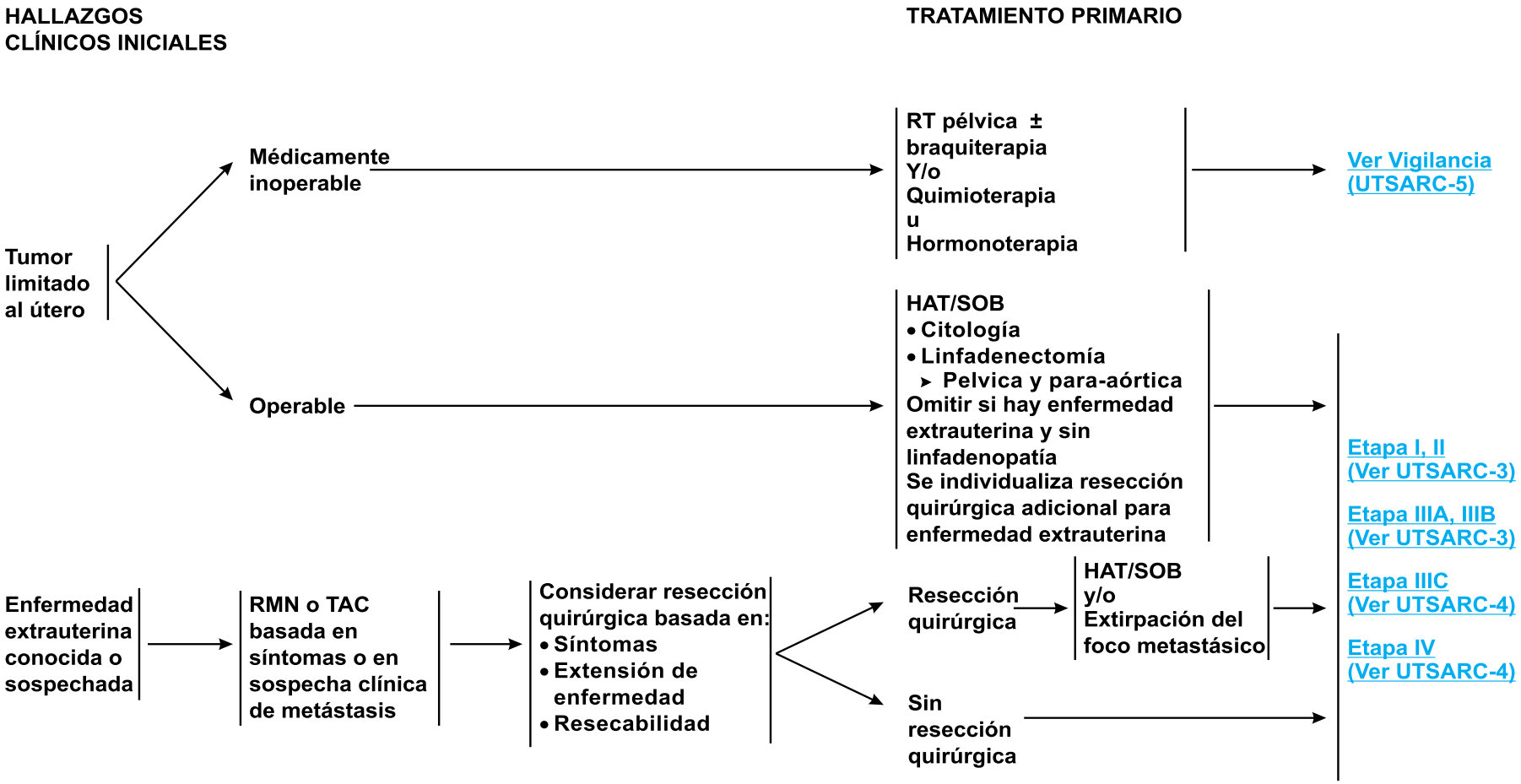
HALLAZGOS CLÍNICOS INICIALES

- Sarcoma uterino
  - Enfermedad limitada al útero → Ver Tratamiento primario (UTSARC-2)
  - Enfermedad extrauterina conocida o sospechada → Ver Tratamiento primario (UTSARC-2)
- Cáncer de Endometrio → Ver Guías de Cáncer de Endometrio de NCCN (ENDO-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

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

Sarcoma Uterino

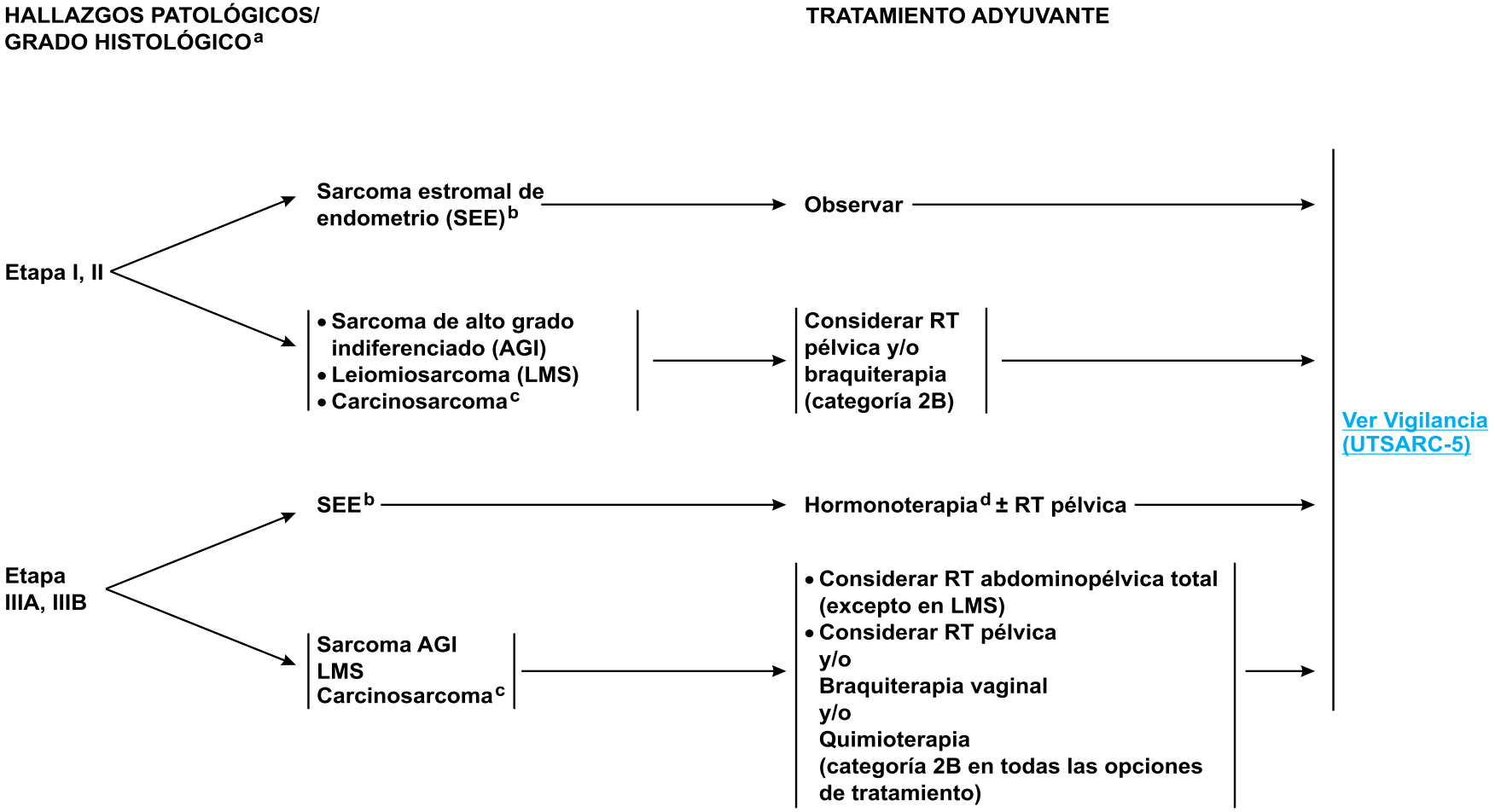


Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

Sarcoma Uterino

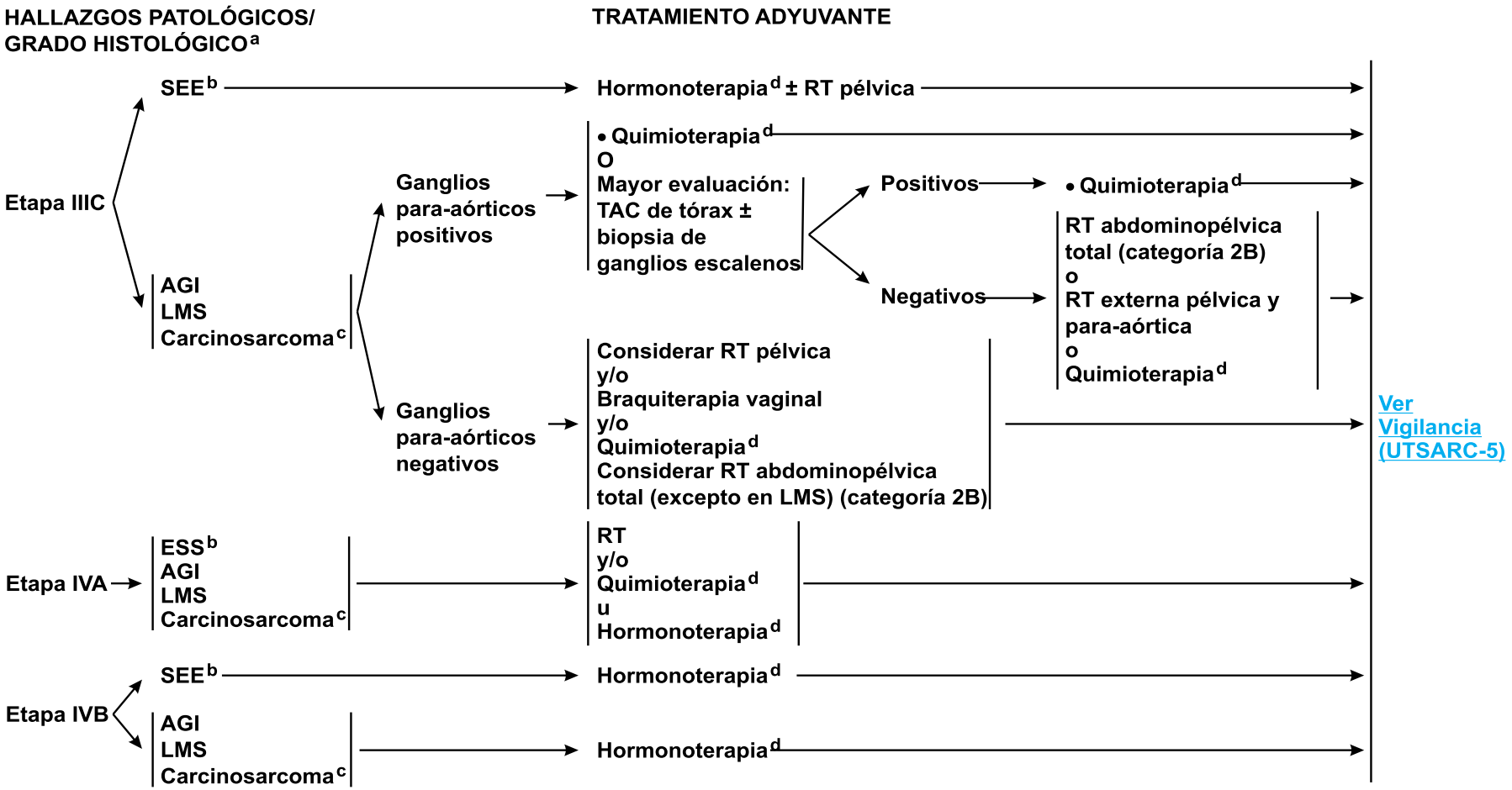
Índice de Guías
Cont. Cáncer de Endometrio y de Útero
Estadificación, MS, Referencias



[a] Ver Clasificación de sarcomas uterinos (UTSARC-A).
[b] Por definicón el SEE es un sarcoma de bajo grado.
[c] También conocido como tumor mesodérmico mixto o tumores mullerianos mixtos malignos e incluyen aquéllos con elementos estromales homólogos o heterólogos.
[d] Ver Terapia para enfermedad avanzada o metastásica (UTSARC-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

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**



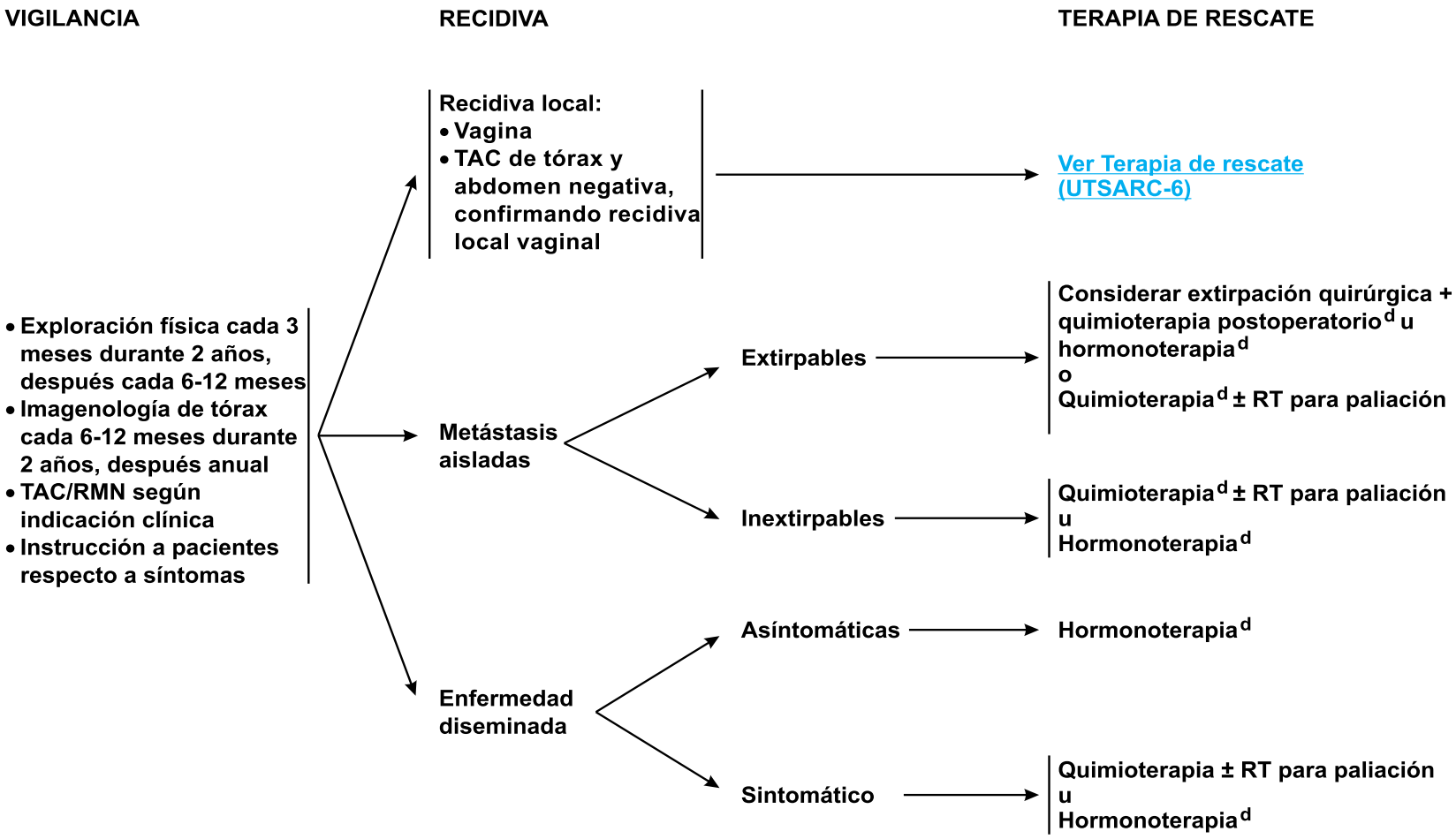
[a] Ver Clasificación de sarcomas uterinos (UTSARC-A).
[b] Por definicón el SEE es un sarcoma de bajo grado.
[c] También conocido como tumor mesodérmico mixto o tumores mullerianos mixtos malignos e incluyen aquéllos con elementos estromales homólogos o heterólogos.
[d] Ver Terapia para enfermedad avanzada o metastásica (UTSARC-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

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

Sarcoma Uterino

Índice de Guías
Cont. Cáncer de Endometrio y de Útero
Estadificación, MS, Referencias



[d] Ver Terapia para enfermedad avanzada o metastásica (UTSARC-B).

Regresar a Contenido de Sarcoma Uterino

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

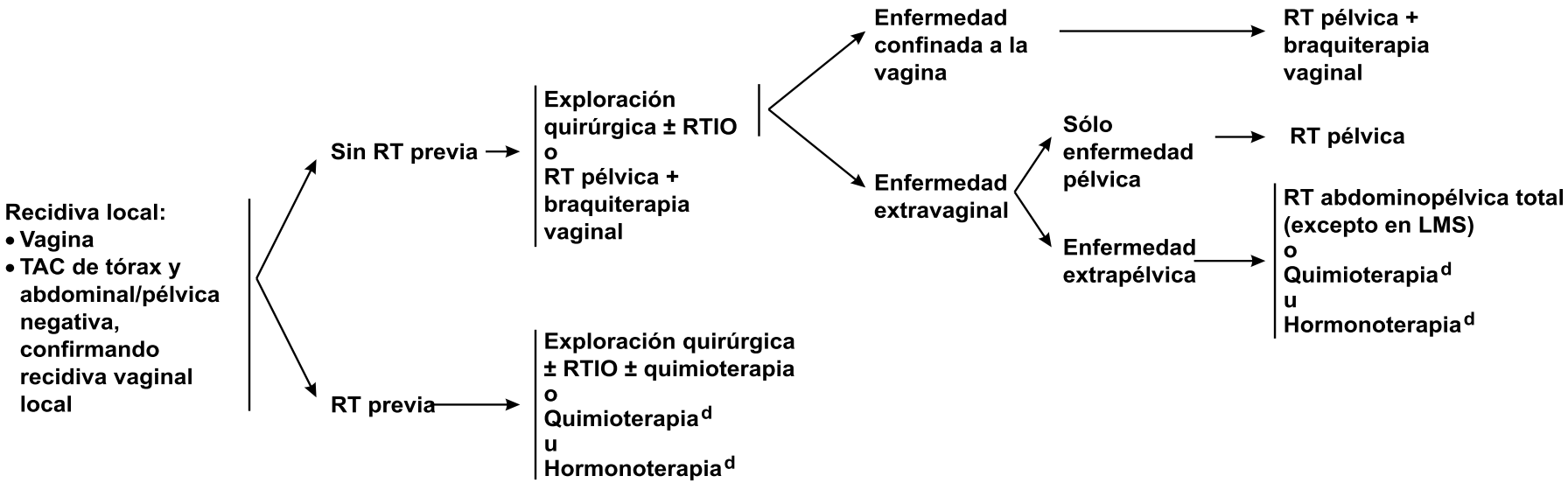
Versión 1.2005 07/28/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Sarcoma Uterino

Índice de Guías
Cont. Cáncer de Endometrio y de Útero
Estadificación, MS, Referencias

RECIDIVA

TERAPIA DE RESCATE



[d] Ver Terapia para enfermedad avanzada o metastásica (UTSARC-B).

Regresar a Contenido en Sarcoma Uterino

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 07/28/05 © 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.**

Sarcoma Uterino

CLASIFICACIÓN DE SARCOMA UTERINO

Sarcoma Uterino Puro:
- **Sarcoma estromal de endometrio[1]**
- **Sarcoma indiferenciado (sarcoma estromal de endometrio de alto grado)[2] o sarcoma heterólogo puro[3]**
- **Leiomiosarcoma[4]**

Tumores Malignos Mixtos Epiteliales-No Epiteliales:
- **Carcinosarcoma[5]**
- **Adenosarcoma[6]**

Regresar a Hallazgos histológicos (UTSARC-3)

[1] Sarcomas estromales de endometrio que muestran características morfológicas de estroma de endometrio en fase proliferativa y denotando cualquier índice mitótico.
[2] Estromas de alto grado que muestran pleomorfismo o anaplasia mayor que la que se ve en estroma de endometrio en fase proliferativa o que carezcan completamente de diferenciación estromal reconocible; índice mitótico casi siempre > 10 mf/10 hpf.
[3] Raro grupo de tumores que incluyen histiocitoma fibroso maligno, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas y otros sarcomas con morfología comparable a contrapartes extrauterinas.
[4] Excluye tumores de músculo liso de potencial maligno incierto, tumores de músculo liso epitelioides, leiomiomas metastatizantes benignos, leiomiomatosis intravenosa, leiomiomatosis difusa: el manejo de casos individuales se podrá modificar basándose en factores pronósticos clinicopatológicos, tales como tamaño (< o > 5 cm), actividad mitótica (< o > 10 mf/10 hpf), edad (< o > 50 años) y presencia o ausencia de invasión vascular.
[5] También conocido como tumor mesodérmico mixto maligno o tumores mullerianos mixtos incluyendo aquellos con elementos estromales homólogos o heterólogos.
[6] Tumores raros para los cuales el manejo es individualizado basándose en factores pronósticos patológicos tales como grado de componente sarcomatoso, presencia o ausencia de sobrecrecimiento estromal.

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 07/28/05 © 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.**

TERAPIA PARA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

Los siguientes fármacos se pueden utilizar en monoterapia o en combinación, según sea lo clínicamente apropiado:

- **Ifosfamida (el fármaco más activo en monoterapia para Carcinosarcoma[1])**
- **Doxorrubicina (el fármaco más activo en monoterapia para LMS)**
- **Cisplatino en monoterapia, paclitaxel, docetaxel, epirrubicina, topotecan y DTIC tienen actividad en otros sarcomas de tejidos blandos y también se podrían considerar.**
- **Se han usado los esquemas combinados como MAID (mesna, adriamicina, ifosfamida, dacarbazina) o alguna modificación de esquemas combinados.**

HORMONOTERAPIA

- **Acetato de megestrol**
- **Acetato de medroxiprogesterona**
- **Tamoxifeno**
- **Análogos de GnRH**

Se recomiendan firmemente los estudios clínicos.

Regresar a Recidiva (UTSARC-5)

[1] También conocido como tumor mesodérmico mixto maligno o tumores mullerianos mixtos incluyendo aquéllos con elementos estromales homólogos o heterólogos.

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 07/28/05 © 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.**

Estadificación

Tabla 1

Estadificación de la FIGO[a] para Cáncer de Endometrio: 1988

Etapa IA	G1, G2, G3	Tumor limitado al endometrio
EtapaIB	G1, G2, G3	Invasión de menos de la mitad del miometrio
Etapa IC	G1, G2, G3	Invasión de más de la mitad del miometrio
Etapa IIA	G1, G2, G3	Sólo compromiso glandular endocervical
Etapa IIB	G1, G2, G3	Invasión del estroma cervicouterino
Etapa IIIA	G1, G2, G3	Tumor que invade la serosa y/o los anexos y/o citología peritoneal positiva
Etapa IIIB	G1, G2, G3	Métástasis a vagina
Etapa IIIC	G1, G2, G3	Metástasis a ganglios pélvicos y/o para-aórticos
Etapa IVA	G2, G3	Invasión tumoral de vejiga y/o mucosa de intestino
Etapa IVB		Metástasis a distancia incluyendo ganglios intra-abdominales y/o inguinales

Histopatología - Grado de Diferenciación

Los casos de carcinoma del cuerpo uterino se deben clasificar (o asignar grado) de acuerdo al grado de diferenciación histológica de la manera siguiente:
G1 = 5% o menos de un patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular
G2 = 6% to 50% de un patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular
G3 = más del 50% de un patrón de crecimiento no escamoso o no morular

Notas Sobre Asignación de Grados Patológicos:

1 Notable atipia nuclear, inadecuada para el grado estructural, eleva en un grado los tumores grado 1 o grado 2.
2. En adenocarcinomas serosos, adenocarcinomas de células claras, el grado nuclear toma precedencia.
3. A los adenocarcinomas con diferenciación escamosa se les asigna grado de acuerdo al grado nuclear del componente glandular.

Reglas Relacionadas con la Estadificación:

1. Como el cáncer del cuerpo uterino ahora se estadifica quirúrgicamente, ya no son aplicables los procedimientos que previamente se utilizaron para determinar las etapas, tales como los hallazgos de dilatación fraccional y legrado para diferenciar entre etapa I y II.
2. Estamos conscientes de que puede haber un pequeño número de pacientes con cáncer de cuerpo uterino que se tratarán primariamente con radioterapia. Si es ese el caso, la estadificación clínica adoptada por la FIGO en 1971 todavía puede ser válida, pero en ese caso se mencionaría la designación de ese sistema de estadificación.
3. Idealmente, se debe medir el ancho del miometrio junto con el ancho de la invasión tumoral.

[a]Federation Internationale de Gynecogie et d'Obstetrique
Reimpreso del International Journal of Gynecology and Obstetrics, Vol 28, Cancer Committee to the General Assembly of FIGO, Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer, pp. 189-190, 1989, con permiso de Elsevier Science.

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

Manuscrito

Este manuscrito se está actualizando para que corresponda con el nuevo algoritmo actualizado. El NCCN considera que es importante brindar acceso expedito a los nuevos algoritmos actualizados. El manuscrito aquí incluido refleja una versión previa del algoritmo; se sigue incluyendo porque gran parte de la información de fondo es relevante. Esperamos que les sea útil. Favor de verificar periódicamente para ver el nuevo manuscrito.

Los puntos más importantes de los cambios principales en la versión 2005 de la guía de Cáncer de Útero de la versión 2004 incluyen:

El manuscrito se esta actualizando

Cáncer de Endometrio

En algunos tratamientos adyuvantes para tumores Etapa I, G1-3, se agregó una designación categoría 2B (ENDO-5).

En pacientes con estadificación incompleta etapa IA, G1-2 and IIA, G1-2, se puede considerar la re-estadificación quirúrgica (ENDO-8).

En Etapa IA, se agregó RT pélvica como una opción de tratamiento adyuvante con braquiterapia vaginal (ENDO-11).

En Etapa IB, IC, II, se agregó braquiterapia vaginal como una opción de tratamiento adyuvante con RT pélvica y quimioterapia con braquiterapia vaginal (ENDO-11).

Sarcoma Uterino

Se agregaron topotecan y esquemas combinados como MAID como terapia para enfermedad metastásica o avanzada (UTSARC-B).

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

MS

Manuscrito

Este manuscrito se está actualizando para que corresponda 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.

El manuscrito se está actualizando

Panorama General

El adenocarcinoma del endometrio es el tumor maligno más común del aparato genital en los Estados Unidos. Se calcula que 40,100 nuevos casos se diagnosticarán en 2003, con 6,800 muertes resultantes de la enfermedad (Jemal et al, 2003).

En aproximadamente 75% de pacientes con adenocarcinoma del endometrio, la neoplasia invasiva se limita al útero en el momento del diagnóstico. Debido a los síntomas tempranos de sangrado vaginal irregular en esta población de pacientes predominantemente postmenopáusica, la naturaleza frecuentemente localizada de la enfermedad y la tasa generalmente alta de sobrevida, muchos médicos consideran que el adenocarcinoma de endometrio es una enfermedad relativamente benigna. Sin embargo, una evaluación crítica de los datos de sobrevida indican que esta creencia es incorrecta. Aunque la incidencia estimada del cáncer de endometrio en los Estados Unidos ha seguido relativamente constante a lo largo de la última década, el número calculado de muertes de esta enfermedad se ha más que duplicado de 2,900 en 1987 a 6,300 en 1998 (Podratz et al, 1998).

Las razones a las que se debe este aumento en mortalidad probablemente son multifactoriales, pero indican la necesidad de una nueva evaluación de las guías de manejo de cáncer de endometrio. Es imperativo que los médicos identifiquen a las pacientes de alto riesgo y se administre el tratamiento adecuado para dar la mejor oportunidad de una sobrevida a largo plazo.

Diagnóstico y Estudios

La mayoría de las pacientes (90%) con carcinoma de endometrio tienen sangrado vaginal anormal, muy comúnmente en el período postmenopáusico. La evaluación preoperatoria inicial para cáncer de endometrio en etapa temprana debe incluir historia clínica y exploración física, radiografía de tórax, biometría hemática completa y cuenta plaquetaria. Generalmente el diagnóstico se puede hacer mediante biopsia de endometrio. Si se sospecha compromiso del cuello uterino, se deberá hacer legrado endocervical o biopsia del cervix.

Dado el clásico grupo de edad en riesgo de carcinoma de endometrio y la presencia de enfermedades comórbidas, es prudente también incluir evaluaciones de electrolitos séricos, nitrógeno y urea en sangre, creatinina sérica, glucosa sérica y

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

función renal y hepática.

Otros estudios auxiliares, tales como cistoscopía, sigmoidoscopía, ultrasonido, tomografía computada y resonancia magnética deben estar reservados para evaluar enfermedad extrauterina de acuerdo con los síntomas clínicos, hallazgos físicos o hallazgos anormales de laboratorio. En pacientes con enfermedad extrauterina o histología papilar serosa o de células claras, puede ser útil un análisis de CA-125 para monitorear la respuesta clínica (Duk et al, 1986).

La información histológica de la biopsia de endometrio (con o sin legrado endocervical) deberá ser suficiente para planear el tratamiento definitivo. Las biopsias de endometrio de consultorio tienen una tasa de falsas negativas de aproximadamente 10%. De esta manera, una biopsia de endometrio negativa en una paciente sintomática debe ser seguida de un legrado fraccionado con la paciente anestesiada. La histeroscopía puede ser útil para evaluar el endometrio buscando lesiones, tales como un pólipo, si la paciente tiene sangrado persistente o recurrente no diagnosticado (Gimpelson and Rappold, 1998).

Estadificación de Cáncer de Endometrio

El sistema de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics [Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia]) es el que se usa más comúnmente para la estadificación. Los criterios originales de 1970 para estadificar el cáncer de endometrio incorporaban solamente información obtenida en una evaluación prequirúrgica, incluyendo exploración física y dilatación fraccional diagnóstica y legrado. Un número significativo de pacientes en aquella época no se trataban con cirugía primaria debido a obesidad o varios otros problemas médicos. Por lo tanto, este sistema de estadificación solamente se debe de usar si la paciente no es candidata a cirugía.

En los últimos 20 años, varios estudios en la literatura demostraron que la estadificación clínica era imprecisa y que no reflejaba la extensión real de la enfermedad en 15% a 20% de pacientes (Boronow et al, 1984; Cowles et al, 1985; Creasman et al, 1987). Esto significaba una subestadificación y lo que es más importante, la capacidad de identificación de múltiples factores pronósticos con una revisión patológica completa hecha posible por la estadificación quirúrgica, motivaron un cambio en la clasificación de las etapas. Por lo tanto, en 1988, el Comité de Cáncer de la FIGO modificó su sistema de estadificación (Comité de Cáncer de la Asamblea General de la FIGO, 1989) para subrayar la evaluación completa quirúrgico-patológica de datos, tales como grado histológico, invasión de miometrio y la extensión y localización de diseminación extrauterina, incluyendo metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (Ver Estadificación).

El manuscrito se está actualizando

Tratamiento Primario

Con una revisión patológica se obtendrán hallazgos clínicos de varias histologías de cáncer de endometrio, o carcinoma papilar seroso o de células claras. Estas guías dividen el cáncer de endometrio en tres categorías para delinear el tratamiento: 1) enfermedad limitada al útero, 2) sospecha de compromiso cervicouterino macroscópico y 3) sospecha de enfermedad extrauterina.

Enfermedad Limitada al Útero

La mayoría de las pacientes con cáncer de endometrio tienen enfermedad etapa I en su presentación. Si médicamente son

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

operables, el procedimiento quirúrgico de estadificación de una paciente con cáncer de endometrio clínicamente limitado a la porción del fondo uterino incluye lavado peritoneal para citología, histerectomía abdominal total/salpingo-ooforectomía bilateral (HAT/SOB) y disección de ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos mediante un abordaje abdominal. Durante la cirugía, los órganos abdominales incluyendo el diafragma, hígado, epiplón y superficies pélvicas e intestinales de deberán inspeccionar y palpar cuidadosamente. La información patológica obtenida proporciona una base óptima para la decisión y configuración de terapia adyuvante. En pacientes médicamente inoperables, la radioterapia exclusivamente ha demostrado ser un tratamiento bien tolerado y efectivo (Fishman et al, 1996).

La necesidad de linfadenectomía pélvica y aórtica en todas las pacientes con enfermedad limitada al útero es un tema controvertido. Los factores que se deben considerar son la necesidad de que el cirujano esté familiarizado con la cirugía ginecológica oncológica, la extensión requerida para la linfadenectomía, la idea de algunos médicos de que los tumores de bajo grado no invasivos de endometrio no justifican linfadenectomía de rutina y la realidad de que algunas pacientes, tales como las que son obesas, no son técnicamente adecuadas para disección ganglionar.

La incidencia de metástasis pélvicas y en ganglios aórticos se relaciona con el grado de tumor y la profundidad de invasión al miometrio y la presencia de invasión al espacio vascular. En base a análisis retrospectivos de pacientes que se han sometido a una correlación quirúrgico-patológica, se ha sugerido que las pacientes con tumores grado 1 e invasión de menos de una tercera parte del miometrio podrían no ser sometidas a los riesgos asociados con la linfadenectomía, mientras que se recomienda la disección ganglionar en todas las pacientes con tumores grado 2 o 3, invasión profunda al miometrio, compromiso cervicouterino o sospecha de ganglios afectados durante la cirugía.

Se deben considerar también otros factores intraoperatorios y postoperatorios en la decisión de hacer una linfadenectomía. Los estudios demuestran que en un 15% a 20% de casos, el grado preoperatorio, según se evalúe con biopsia de endometrio o legrado, sube de grado en la evaluación patológica final de la pieza quirúrgica de la histerectomía. (Daniel y Peters, 1988). Conforme aumenta el grado de tumor, disminuye la precisión de la evaluación intraoperatoria de la invasión del miometrio al examinar macroscópicamente el tejido fresco. En un estudio se determinó con precisión la profundidad de la invasión al miometrio mediante examen macroscópico en 87.3% de lesiones grado 1, 64.9% de lesiones grado 2 y 30.8% de lesiones grado 3 (Goff and Rice, 1990). Se sugiere una mayor indicación para estadificación quirúrgica completa en un reporte reciente que demuestra estadísticamente mejor sobrevida en pacientes con linfadenectomía completa comparado con no hacer linfadenectomía o hacer un muestreo limitado de ganglios, aún después de ajustar para otras variables clinicopatológicas (Kilgore et al, 1995).

Sospecha o Evidencia Macroscópica de Compromiso Cervicouterino

Las pacientes que tengan sospecha o evidencia macroscópica de compromiso cervicouterino se deben evaluar más con legrado endocervical (LEC) o biopsia del cervix. Si el resultado es negativo, las pacientes se tratan como si la enfermedad estuviera limitada al útero según se mencionó anteriormente. En pacientes operables con compromiso cervicouterino, se recomienda histerectomía

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

abdominal radical con salpingo-ooforectomía (HAR/SOB) y disección de ganglios pélvicos y para-aórticos. Como alternativa, la paciente puede someterse a radioterapia (RT) (75-80 Gy al punto A) seguida de HAT/SOB con linfadenectomía para-aórtica. Sin embargo, no se llegó a un acuerdo entre los miembros del panel del NCCN sobre la radioterapia, por lo tanto, se consideró Categoría 2B. En pacientes médicamente inoperables, la RT pélvica con braquiterapia pueden proporcionar control local a largo plazo y tasas de sobrevida específicas a cáncer que se acercan a las del tratamiento quirúrgico (Fishman et al, 1996).

Sospecha de Enfermedad Extrauterina

Si se sospecha enfermedad extrauterina, se debe considerar el nivel de CA-125 en examen de laboratorio o un estudio de imagen tal como RMN o TAC, si están clínicamente indicados. Las pacientes con resultados negativos se tratan siguiendo las guías para enfermedad limitada al útero. La enfermedad intraperitoneal, tal como ascitis o compromiso de epiplón, ganglios, ovarios o peritoneo, ameritan intervención quirúrgica utilizando HAT/SOB con citología y linfadenectomía pélvica y para-aórtica selectiva, omentectomía o eliminación de volumen tumoral. Las pacientes con enfermedad pélvica extrauterina, con tumor vaginal, en vejiga, intestino/recto o compromiso paramedial se tratan con RT y braquiterapia con o sin cirugía. En enfermedad pélvica extra-abdominal como en caso de compromiso hepático, se recomienda HAT/SOB paliativa con o sin RT, hormonoterapia o quimioterapia.

Terapia Adyuvante

Considerando la falta de datos definitivos respecto a la efectividad de la terapia adyuvante en pacientes con enfermedad limitada al útero las guías representan un proceso en evolución. El concepto básico contenido en las recomendaciones es la tendencia hacia elegir una terapia adyuvante más agresiva en las pacientes conforme va avanzando el grado tumoral e invasión del miometrio y/o el cuello uterino. Otros factores patológicos que pueden influir en la decisión respecto a la terapia adyuvante en etapa quirúrgica I y II de cáncer de endometrio incluyen edad de la paciente, invasión al espacio linfovascular, volumen tumoral y compromiso del segmento uterino inferior.

Existe un acuerdo respecto a pacientes con enfermedad extrauterina documentada en cuanto a que tienen mayor riesgo de recidiva y necesitan terapia adyuvante. La forma óptima de terapia adyuvante está aún por determinarse. El tratamiento con frecuencia se adapta a la extensión de la enfermedad definida quirúrgicamente. Un punto de controversia histórica ha sido si la citología peritoneal positiva (etapa III A) es un factor pronóstico independiente, después de ajustar para otros factores de riesgo conocidos (Morrow et al, 1991; Kadar et al, 1992). Por el momento, existe un acuerdo general en cuanto a que si no existen otras características patológicas adversas (tumores de alto grado, invasión profunda del miometrio, histología papilar serosa o de células claras, o enfermedad extrauterina documentada), una citología peritoneal positiva puede ser un hallazgo clínico sin consecuencias.

Pacientes con Estadificación Quirúrgica Completa

La imprecisión de la evaluación preoperatoria e intraoperatoria del grado e invasión del miometrio y el posible beneficio terapéutico de la linfadenectomía hacen difícil de aplicar prospectivamente el concepto de tomar la decisión de linfadenectomía intraoperatoriamente con precisión. Por lo tanto, se debería tratar de hacer una estadificación quirúrgica completa para reunir datos patológicos y pronósticos en todas las pacientes que no tienen

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

contraindicaciones médicas o técnicas para la linfadenectomía. La excepción serían las pacientes con enfermedad grado 1 no invasiva. Idealmente, el grado y la falta de enfermedad invasiva en dichas pacientes se debe confirmar con corte congelado.

Recientemente, la linfadenectomía pélvica y para-aórtica laparoscópica asociada con histerectomía vaginal laparoscópica asistida se ha propuesto como un abordaje quirúrgico alternativo; sin embargo, el panel recomienda que este abordaje se use solamente en el contexto de un estudio clínico y se debe dar seguimiento a las pacientes durante un tiempo largo para comparar sus resultados clínicos con los de laparotomía tradicional. Estudios que evalúan este nuevo método, posiblemente menos invasivo, se están llevando a cabo (Childers et al, 1993).

Una estadificación quirúrgica adecuada proporciona información importante para ayudar a seleccionar la terapia adyuvante para tumores de endometrio. Las pacientes con cáncer de endometrio etapa I con estadificación quirúrgica completa se estratifican según factores de riesgo adverso tales como edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño del tumor, profundidad de invasión y compromiso del segmento uterino. Todas los pacientes etapa IA, G1-3 se deben observar. Sin embargo, también se recomienda braquiterapia vaginal para etapa IA, enfermedad G3 si no hay factores de riesgo adversos; o de otra forma, se necesita RT pélvica y/o braquiterapia vaginal (categoría 2B). Las pacientes etapa IB sin factores de riesgo adversos se pueden observar o tratar con braquiterapia vaginal (G2-3). Si existen factores adversos, se debe observar a las pacientes etapa IB, G1, o bien se deben someter a braquiterapia vaginal. Sin embargo, los tumores etapa IB, G2-3 necesitan RT pélvica y/o braquiterapia vaginal (categoría 2B). En pacientes con etapa IC y factores adversos, se recomienda RT pélvica y/o braquiterapia vaginal (categoría 2B), independientemente de su grado histológico. Por otra parte, si no existen factores adversos, se sugiere observación o braquiterapia vaginal para pacientes G1-2, RT pélvica y/o braquiterapia vaginal (categoría 2B) para pacientes G3.

Con base en una evaluación prospectiva de patrones quirúrgico-patológicos de diseminación en cáncer de endometrio hecha por el Grupo de Ginecología Oncológica (Gynecologic Oncology Group [GOG]) y otros, se reconoce en la actualidad que gran parte del pronóstico adverso asociado con factores de riesgo intrauterino está mediado por el compromiso ganglionar. La incidencia de metástasis ganglionares pélvicas es 5% o menos para tumores grado 1 o 2 con invasión al miometrio del tercio interno. En pacientes con invasión del tercio externo, se encontró enfermedad ganglionar en 19% de los tumores grado 2 y 34% de tumores grado 3 (Creasman et al, 1987). Considerando la mayor aceptación de la evaluación quirúrgico-patológica formal y la adopción de la clasificación de estadificación de 1988 de la FIGO (ver Estadificación), las pacientes en etapa clínica I y II con características intrauterinas adversas que antes se consideraban estar en riesgo de metástasis ganglionares, ahora subieron su estadificación a etapa III y etapa IV cuando se documenta enfermedad extrauterina. Se deben considerar las implicaciones de esta “migración de etapa” cuando se evalúen datos históricos.

Existe una controversia importante alrededor de la terapia adyuvante adecuada en pacientes con etapa quirúrgica I y II de cáncer de endometrio, independientemente de las características intrauterinas, en quienes claramente se ha descartado la enfermedad extrauterina. En un estudio prospectivo grande, el GOG reportó que la tasa de sobrevida a 5 años para pacientes en etapa

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

quirúrgica I sin factores de riesgo adversos además de grado e invasión al miometrio (es decir, sin enfermedad extrauterina, compromiso del istmo o cuello uterino o invasión al espacio vascular) fue 92.7% (Morrow et al, 1991). La utilización de estadificación quirúrgica ha llevado a una disminución en el uso de terapia adyuvante para carcinoma de endometrio etapa I (Gretz et al, 1996).

La ventaja de la radiación externa en carcinoma de endometrio etapa patológica I con factores pronósticos desfavorables se demostró con un estudio clínico prospectivo. Kucera y colaboradores reportaron una serie grande de 605 pacientes con carcinoma de endometrio etapa I inicialmente tratadas con HAT/SOB. Las pacientes con enfermedad de bajo grado y superficialmente invasiva recibieron sólo braquiterapia vaginal, mientras que las que tenían enfermedad de mayor grado e infiltración más profunda en el miometrio se sometieron a radiación vaginal y externa. Los resultados de sobrevida a cinco años demostraron que las pacientes con factores pronósticos adversos que recibieron radiación externa y braquiterapia vaginal evolucionaron igualmente bien que las pacientes con buen pronóstico que se trataron con radiación vaginal solamente. Esto sugirió que la radiación externa pudo compensar el peor resultado clínico esperado con factores de riesgo desfavorables (Kucera et al, 1990).

En las pacientes en etapa IIA con invasión al miometrio de menos del 50%, se recomienda observación o braquiterapia vaginal para enfermedad G1-2. La RT pélvica con o sin braquiterapia vaginal es otra opción de tratamiento para tumores G2. Las pacientes con tumores G3 se manejan con braquiterapia vaginal con o sin RT pélvica. Las pacientes con invasión más profunda al miometrio (más del 50%) se tratan con braquiterapia vaginal con o sin RT pélvica (G1-2). La enfermedad G3 se maneja con RT pélvica y braquiterapia vaginal, que también es la opción de tratamiento recomendado para pacientes etapa IIB.

Para evaluar el papel de la radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio con estadificación quirúrgica sin enfermedad extrauterina, el GOG terminó un estudio multicéntrico que divide a las pacientes aleatoriamente con etapa IB, etapa IC y enfermedad oculta etapa II (cualquier grado) a recibir radioterapia pélvica comparado con observación solamente después de cirugía primaria. El análisis inicial del estudio mostró una disminución significativa en recidivas globales y un mejor intervalo sin progresión a 2 años a favor de la cohorte radiada, pero la sobrevida global no fue estadísticamente distinta entre los dos grupos (Roberts et al, 1998). Los patrones de análisis de falla en el estudio GOG revelaron un hallazgo intrigante: la mayoría de las recidivas pélvicas iniciales en el grupo de observación se limitaron a la vagina. Este hallazgo ha llevado a algunos clínicos a preguntar si la braquiterapia vaginal es suficiente tratamiento adyuvante para pacientes con tumores que histológicamente están limitados al útero, a pesar de la existencia de otras características intrauterinas de riesgo (Chadha et al, 1999). El estudio aleatorio del GOG también se ha criticado por incluir a pacientes con un amplio rango de riesgo de recidiva, incluyendo muchas que con frecuencia se considera tienen excelente pronóstico, diluyendo así la posibilidad de detectar una ventaja para la terapia adyuvante.

Las pacientes con enfermedad extrauterina limitada a ganglios linfáticos o los anexos se pueden tratar adecuadamente con RT pélvica o de campo extendido (Greven et al, 1993). Los tumores no invasivos etapa IIIA limitados al fondo uterino o aquellos solamente

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

con citología positiva se deben observar. Los tumores G3 también se pueden manejar con braquiterapia vaginal o RT pélvica con o sin braquiterapia vaginal. Los demás tumores etapa IIIA se tratan con RT pélvica con o sin braquiterapia vaginal, RT abdominopélvica (categoría 2B para G1) con o sin braquiterapia vaginal. Hubo un desacuerdo importante sobre la recomendación de quimioterapia con o sin RT y se consideró Categoría 3 (hasta que salgan los resultados finales del estudio GOG).

A pesar del grado histológico, las pacientes con etapa IIIB se tratan con RT pélvica con braquiterapia vaginal o quimioterapia con o sin RT (categoría 3). En los casos con anexos afectados y/o citología positiva, se debe considerar RT abdominopélvica total opcional. Las pacientes con enfermedad etapa IIIC con metástasis a ganglios pélvicos se manejan con RT hasta la bifurcación de la aorta con o sin radiación para-aórtica con o sin braquiterapia vaginal. En tumores etapa IIIC con metástasis a los ganglios de la cadena ilíaca común o para-aórticos se recomienda RT de campo extendido a ganglios para-aórticos con o sin braquiterapia vaginal. Aunque la quimioterapia con o sin RT podría ser otra opción de tratamiento para pacientes etapa IIIC, hubo un desacuerdo importante entre los miembros del panel del NCCN y se considera Categoría 3. Después de quitar volumen tumoral, el tumor etapa IVA o IVB sin enfermedad residual macroscópica se debe manejar con RT abdominopélvica con o sin braquiterapia vaginal, quimioterapia con o sin RT o incorporando a la paciente a un estudio clínico pertinente.

En pacientes que se considera que tienen riesgo de falla peritoneal, la RT abdominal total en casos cuidadosamente seleccionados parece lograr beneficio terapéutico (Gibbons et al, 1991; Greer y Hamberger, 1983). Un estudio aleatorio fase III del GOG busca dilucidar el tratamiento adyuvante óptimo para cáncer de endometrio con enfermedad extrauterina. En este estudio, las pacientes con etapa III y enfermedad intra-abdominal etapa IV con enfermedad residual mínima se dividen aleatoriamente a RT abdominopélvica total (WAI) comparado con tratamiento con siete ciclos de doxorrubicina (60 mg/m^2) combinada con cisplatino (50 mg/m^2), con un ciclo adicional de cisplatino (AP). Los resultados de este estudio revelaron que la quimioterapia AP mejoró la sobrevida sin progresión tumoral y sobrevida global cuando se compara con WAI. Aún así, las recidivas fueron frecuentes, predominantemente en pelvis y abdomen en ambos brazos. Aproximadamente 55% de pacientes con carcinoma avanzado de endometrio tuvieron recidiva (Randall et al 2003). Se está llevando a cabo un estudio GOG investigando la quimioterapia combinada con campos de radiación más limitados.

Pacientes Con Estadificación Quirúrgica Incompleta

En pacientes con estadificación quirúrgica incompleta se requiere TAC de abdomen y pelvis. Si los hallazgos son positivos, se necesitan estudios adicionales para descartar enfermedad extrauterina macroscópica. Las pacientes con resultados negativos en la TAC deberán proceder a tratamiento adyuvante. Se recomienda que los tumores etapa IA, G1-2 se observen y los tumores etapa IB, G1 se observen o traten con braquiterapia vaginal. Las pacientes con tumores más agresivos tales como en etapa IC, etapa IIA con 50% de invasión a miometrio, tumores etapa IIB, o G3 se manejan con una estadificación preoperatoria seguida de tratamiento adyuvante según esté indicado o se someten a RT pélvica con o sin braquiterapia vaginal. De otra forma, el tratamiento para tumores etapa IB, G2, o etapa IIA, G1-2 con 50% de invasión a miometrio sigue los mismos lineamientos que se explican para pacientes con estadificación quirúrgica completa.

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

La posible ventaja de la radiación pélvica adyuvante selectiva en pacientes sin estadificación quirúrgica con características intrauterinas de alto riesgo se reflejó en un reporte clínico de 384 pacientes (Carey et al, 1995). Un estudio prospectivo temprano fase III de cáncer de endometrio etapa I (sin muestras de ganglios linfáticos) dividió aleatoriamente a pacientes a recibir braquiterapia vaginal sola o en combinación con radioterapia externa (40 Gy con protección central después de 20 Gy). Aunque no se vio ventaja en sobrevida global a 5 años al agregar RT externa, mejoró algo el control de la pelvis (Aalders et al, 1980).

Terapia de Sustitución Hormonal para Cáncer de Endometrio

El hipoestrogenismo se asocia con bochornos, cambios de humor, resequedad vaginal, atrofia de tejidos blandos pélvicos, osteoporosis y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Se ha visto que la terapia de sustitución hormonal estrogénica en mujeres postmenopáusicas disminuye o revierte estos signos y síntomas. Debido a que el adenocarcinoma de endometrio históricamente se ha considerado un tumor maligno relacionado con estrógenos (Smith et al, 1975; Ziel y Finkle, 1975), a las mujeres con este cáncer que se han tratado con éxito generalmente se les ha negado la terapia de substitución hormonal por el temor de inducir una tasa de recidiva más alta. Sin embargo, la terapia de sustitución de estrógeno en dichas pacientes sigue siendo controvertida. Nunca se ha probado una mayor tasa de recidivas en pacientes que reciben terapia de sustitución de estrógeno después de histerectomía. Ciertamente, varios estudios retrospectivos de terapia de sustitución estrogénica después de tratamiento de cáncer de endometrio en etapa temprana no han demostrado aumento en recidiva tumoral o mortalidad relacionada con cáncer (Creasman et al, 1986; Lee et al, 1990; Chapman et al, 1996). Sin embargo, los estudios de sustitución estrogénica en mujeres postmenopáusicas sin una historia de tumor maligno han demostrado una aumento significativo en riesgo de cáncer de mama.

Los miembros del panel están de acuerdo en que la terapia de sustitución estrogénica es una opción razonable en pacientes que tienen bajo riesgo de recidiva tumoral, pero el inicio de dicha terapia debe individualizarse y discutirse con las pacientes en detalle. Si se da tratamiento adyuvante, se debe esperar 6 a 12 meses antes de iniciar terapia de sustitución hormonal y se recomienda firmemente la participación en estudios clínicos. Los moduladores de receptores de estrógenos (SERMs) de reciente desarrollo pueden probar ser opciones atractivas en terapia de substitución hormonal. Por ejemplo, el SERM raloxifeno no muestra un efecto estimulatorio en tejido uterino o mamario pero mantiene la actividad benéfica sobre el metabolismo óseo y de lípidos. Desgraciadamente, el raloxifeno no reduce la inestabilidad vasomotora. Se necesitan comparaciones a largo plazo entre estrógenos conjugados y SERMs para terapia de substitución hormonal.

Vigilancia Postoperatoria

El panel recomienda un protocolo de vigilancia postoperatoria para cáncer de endometrio que consiste en una consulta clínica con exploración física cada 3 a 6 meses durante 2 años, después a intervalos de 6 meses a 1 año. Si inicialmente está elevado el CA-125, se deberá repetir en cada consulta de vigilancia. La radiografía de tórax se debe monitorear anualmente (categoría 2B) y se debe hacer citología vaginal cada 6 meses a 2 años, después anualmente. Estas recomendaciones reconocen que el valor de la

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

vigilancia intensiva no se ha demostrado en esta enfermedad y por lo tanto no se recomiendan los exámenes auxiliares (Podczaski et al, 1992; Shumsky et al, 1994; Berchuck et al, 1995; Reddoch et al, 1995). Una encuesta de 1992 confirmó que, con algunas variaciones, estas guías de seguimiento se utilizaban ampliamente. (Barnhill et al, 1992).

Una revisión reciente de la literatura respecto a vigilancia postoperatoria intensiva rutinaria en pacientes con etapa clínica I y II de cáncer de endometrio demostró aproximadamente un 15% de tasa de recidiva (Greer et al, 1997). Cincuenta y ocho por ciento de las pacientes tuvieron recidivas sintomáticas. En la mayoría de las pacientes, la enfermedad recidivó dentro de 3 años del tratamiento inicial.

Todas las pacientes deben recibir información verbal y por escrito respecto a los síntomas de recidiva de la enfermedad. Las pacientes con sangrado (vaginal, vesical o rectal), disminución del apetito, pérdida de peso, dolor (en la pelvis, abdomen, cadera o espalda), tos, disnea e inflamación (en el abdomen o piernas) deberán buscar rápida evaluación y no retrasarla hasta la siguiente cita programada.

En caso de que no se presente recidiva, la vigilancia post-tratamiento lleva a tranquilidad psicosocial y mejora la calidad de vida de las pacientes y sus familias. El mantenimiento de la salud ha sido incorporado al programa de seguimiento y deberá incluir determinación de presión sanguínea, exploración de mama, mamografía de acuerdo a indicación clínica, examen de guayaco (sangre oculta en heces), vacunas y una oportunidad de evaluar otros problemas de salud que con frecuencia coexisten con el cáncer de endometrio. Dada la falta de estudios prospectivos respecto a la frecuencia óptima del seguimiento post-tratamiento, el panel opinó que las guías que se describen en el algoritmo representan un esquema de vigilancia razonable.

Tratamiento de Tumor Recidivante o Metastásico

Las pacientes con recidivas limitadas a la pelvis después de tratamiento quirúrgico deberán evaluarse para extirpación quirúrgica y/o RT. Las recidivas vaginales tratadas con RT han reportado tasas de sobrevida de 40% con significativamente peores resultados si hay extensión a la pelvis o compromiso de ganglios linfáticos (Poulsen and Roberts, 1988). Las pacientes con recidivas limitadas a la pelvis después de RT son raras. El manejo de dichas pacientes es todavía controvertido.

En pacientes previamente tratadas con RT externa, la terapia de rescate recomendada incluye exenteración pélvica con o sin RTIO (radioterapia intraoperatoria), radioterapia paliativa, hormonoterapia o quimioterapia. La cirugía radical, tal como exenteración pélvica, se ha realizado con tasas reportadas de sobrevida que se aproximan al 20% (Barakat et al, 1999). En pacientes sin RT previa al sitio de recidiva o con braquiterapia previa solamente, se deberá hacer exploración quirúrgica de la pelvis y abdomen con o sin RTIO. Si es factible, se debe considerar resección quirúrgica. Además, la RT con braquiterapia se considera otra opción de tratamiento. Para la recidiva limitada a vagina o con invasión a ganglios pélvicos, se necesita terapia adicional tal como RT pélvica con braquiterapia vaginal. La invasión de ganglios para-aórticos o de la cadena ilíaca común se trata con RT pélvica y para-aórtica con braquiterapia vaginal. Para recidivas con invasión abdominal superior o peritoneal, el residual microscópico necesita RT abdominopélvica total con braquiterapia vaginal. Sin embargo, el residual macroscópico en abdomen superior necesita tratamiento de rescate

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

más agresivo como el que se señala para metástasis diseminadas.

El manejo de enfermedad sistémica es generalmente paliativo. Los principios del tratamiento incluyen mejorar los sitios con metástasis sintomáticas con RT, apoyo apropiado de asesores en manejo del dolor y la participación de organizaciones de apoyo como el cuidado en hospices. La hormonoterapia para enfermedad metastásica consiste principalmente en el uso de progestágenos. Ningún fármaco en particular, dosis o esquema se ha encontrado que sea superior. Los principales predictores de respuesta en el tratamiento de enfermedad metastásica son tumores bien diferenciados, intervalo sin actividad tumoral largo y la localización y extensión de metástasis extrapélvicas (particularmente pulmonares).

En metástasis asintomáticas o de bajo grado diseminadas, la terapia hormonal con agentes progestágenos tienen buena respuesta en pacientes con receptores de estrógeno y progesterona positivos (Kauppila,1989). El tamoxifeno tiene una tasa de respuesta de 20% en aquellas pacientes que no responden a terapia estándar con progesterona (Quinn et al, 1989). Otras modalidades hormonales no se han estudiado bien y la terapia adyuvante con agentes hormonales en el tratamiento de cáncer de endometrio siguen sin comprobación (Quinn, 1999). Si se observa progresión de enfermedad después de hormonoterapia, se deberá considerar quimioterapia citotóxica. Sin embargo, los estudios clínicos o mejor terapia de apoyo (ver Guías de Cuidados Paliativos del NCCN) son apropiados para pacientes con recidivas de metástasis diseminadas y mala respuesta a hormonoterapia o quimioterapia.

En G2-3 sintomático, o metástasis diseminadas de gran volumen, la terapia de rescate, tal como quimioterapia y/o RT, se recomienda para aliviar síntomas. Si fallan dos esquemas de quimioterapia, las pacientes deben recibir la mejor terapia de apoyo o incluirse en un estudio clínico apropiado.

Quimioterapia para enfermedad avanzada y recidivante

La quimioterapia en cáncer de endometrio se ha estudiado extensamente. La monoterapia generalmente incluye cisplatino, carboplatino, doxorrubicina y paclitaxel. Las respuestas con estos agentes en enfermedad avanzada han variado del 21% al 36%. No se ha probado que la monoterapia mejore la calidad de vida o prolongue la sobrevida.

También se han estudiado extensamente los esquemas de quimioterapia combinada. Las tasas de respuesta generalmente han mejorado con las combinaciones de doxorrubicina y cisplatino/carboplatino, con o sin ciclofosfamida concomitante. Las tasas de respuesta han variado entre 31% a 81%, pero con relativamente corta duración. La sobrevida media de pacientes en dichos estudios sigue siendo aproximadamente de 1 año (Muss, 1994; Reddy et al, 1996). Se está estudiando la combinación de cisplatino y paclitaxel.

Los esquemas de quimioterapia combinada en cáncer de endometrio se deben utilizar juiciosamente prestando cuidadosa atención a la toxicidad ya que, nuevamente, no se ha demostrado mejor calidad de vida y sobrevida de pacientes. Las terapias biológicas y moleculares no tienen ninguna función comprobada en este momento en el tratamiento de carcinoma de endometrio recidivante o metastásico.

Carcinoma papilar seroso y de células claras del útero

El carcinoma papilar seroso y de células claras del útero se consideran histologías más agresivas, con una incidencia más alta

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

de enfermedad extrauterina en su presentación (Goff et al, 1994; Hendrickson et al, 1994). Los patrones de falla imitan los del cáncer de ovario. La estadificación quirúrgica de estos subtipos tumorales deberá seguir los procedimientos realizados para cáncer de ovario, que incluyen una exploración detallada de toda la cavidad abdominopélvica y espacios retroperitoneales y biopsias apropiadas, quitando el volumen tumoral al máximo según esté indicado. La terapia adyuvante es altamente individualizada (Grice et al, 1998). Las opciones de terapia adyuvante para etapa IA incluyen observación, braquiterapia vaginal o RT pélvica con o sin braquiterapia vaginal (categoría 2B). Para las etapas IB, IC, y II, se recomienda RT pélvica o RT abdominopélvica total con o sin braquiterapia vaginal (categoría 2B). Las pacientes con enfermedad etapa III o IV con eliminación adecuada de volumen tumoral se tratan con RT abdominopélvica total con o sin braquiterapia vaginal o quimioterapia o participación en un estudio clínico.

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

Referencias

Aalders J, Abeler V, Kolstad P et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. Clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-427.

Barakat RR, Patel DA, Curtin JP et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma (abstract 250). *Gynecol Oncol* 1996;250:163.

Barnhill D, O'Connor D, Farley J et al. Clinical surveillance of gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol* 1992;46:275-280.

Berchuck A, Anspach C, Evans AC et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:20-22.

Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT et al. Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 198463:825-832.

Cancer Committee to the General Assembly of FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1989;28:189-190.

Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR et al. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 57: 1995;138-144.

Chadha M, Nanavati PJ, Liu P et al. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB, grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachy-therapy. *Gynecol Oncol* 1999;75:103-107.

Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1195-1200,.

Childers JM, Brzechffa PR, Hatch KD et al. Laparoscopically assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993;71:612-614.

Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ et al. Comparison of clinical and surgical-staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985;66:413-416.

Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:326-330.

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987;60:2035-2041.

Daniel AG, Peters WA III. Accuracy of office and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988;71:612-614.

Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ et al. CA 125: A useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1097-1102.

Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1996;61:189-196.

Gibbons S, Martinez A, Schray M et al. Adjuvant whole abdominopelvic irradiation for high-risk endometrial carcinoma. *Int J*

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:1019-1025.

Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysterectomy with directed biopsies and dilatation and curettage: A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1998;158:489-492.

Goff BA, Kato D, Schmidt RA et al. Uterine papillary serous carcinoma: Patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994,53:264-268.

Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;38:46-48.

Greer BE, Goff BA, Koh W-J. Endometrial carcinoma. In: Johnson FE, Virgo KS, eds. *Cancer Patient Follow-up*. St. Louis: Mosby 1997:357-377.

Greer BE, Hamberger AD. Treatment of intraperitoneal metastatic adenocarcinoma of the endometrium by the whole-abdomen moving-strip technique and pelvic boost irradiation. *Gynecol Oncol* 1983;16:365-373.

Gretz HF III, Economos K, Husain A et al. The practice of surgical staging and its impact on adjuvant treatment recommendations in patients with stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;61:409-415.

Greven KM, Lanciano RM, Corn B et al. Pathologic stage III endometrial carcinomaprognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer* 1993;71:3697-3702.

Grice J, Ek M, Greer BE et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): Evaluation of long-term survival in 36 surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 1998;69:69-73.

Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. Uterine papillary serous carcinoma revisited. *Gynecol Oncol* 1994;54:261-263.

Jemal A, Thomas A, Murray T, et al: Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 52:23-45, 2002.

Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol* 1992;46:145-149.

Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: Implications for therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80:655-659.

Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD et al. Adenocarcinoma of the endometrium: Survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29-33.

Kucera H, Vavra N, Weghaipt K. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: A prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990;38:99-104.

Lee RB, Burke TW, Parke RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:189-191.

Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.

Muss HB. Chemotherapy of metastatic endometrial cancer. *Semin Oncol* 1994;21(1):107-113.

Podczaski E, Kaminski P, Gurski K et al. Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1992;47:323-327.

Podratz KC, Mariani A, Webb MJ. Editorial: Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998;70:163-164.

Poulsen MG, Roberts SJ. The salvage of recurrent endometrial carcinoma in the vagina and pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:809-813.

Quinn MA. Hormonal treatment of endometrial cancer..*Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:163-187.

Reddoch JM, Burke TW, Morris M et al. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: Development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-225.

Reddy SP, Kudelka AP, Gonzalez de Leon C et al. Tumors of the uterine corpus. In Pazdur R, ed *Medical Oncology: A Comprehensive Review*. Huntington, New York: PRR 1996: 407-416.

Roberts JA, Brunetto VL, Keys HM et al. A phase III randomized study of surgery vs. surgery plus adjunctive radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma (GOG no. 99). (Abstract presented at the 29th annual meeting of the Society of Gynecologic Oncologists, Orlando, Florida, Feb 1998). *Gynecol Oncol* 1998;68(1):135.

Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM et al. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;55:229-233.

Smith DC, Prentice R, Thompson DJ et al. Association of exogenous estrogen and endometrial cancer. *N Engl J Med* 1975;293:1164-1167.

Ziel HK, Finkle WD. Increased incidence of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293:1167-1170.

El manuscrito se está actualizando

Versión 1.2005 07/28/05 © 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.**

NCCN National Comprehensive Cancer Network

Guías de Práctica Clínica en Oncología – v.1.2006

Cáncer de Testículo

Versión 1.2006

Miembros del Panel de Cáncer de Testículo del NCCN

* **Robert J. Motzer,MD/Chair † Þ**
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

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

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

Mayer Fishman, MD, PhD † Þ
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute at the University of South Florida

Steven L. Hancock, MD § Þ
Stanford Hospital and Clinics

Ralph J. Hauke, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Gary R. Hudes, MD † ‡
Fox Chase Cancer Center

Philip Kantoff, MD †
Dana-Farber/Partner's CancerCare

Timothy Kuzel, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Paul H. Lange, MD ω
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Ellis G. Levine, MD †
Roswell Park Cancer Institute

Chris Logothetis, MD ω
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center

Kim A. Margolin, MD † ‡
City of Hope Cancer Center

Kamal S. Pohar, MD ω
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute at The Ohio State University

Bruce G. Redman, DO †
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Cary N. Robertson, MD ω
Duke Comprehensive Cancer Center

Wolfram E. Samlowski, MD †
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Joel Sheinfeld, MD ω
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Donald A. Urban, MD ω
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

† Oncología médica
‡ Hematología
§ Radioterapia/Radiación oncológica
£ Terapia de apoyo incluyendo paliativa, manejo de dolor, terapia pastoral y trabajo social en oncología
Þ Medicina interna
ω Urología
* Miembro del comité de redacción

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Contenido

Miembros del Panel de Cáncer Testicular del NCCN

Estudios, Tratamiento Primario y Diagnóstico Patológico (TEST-1)

Seminoma: Estudios después de Diagnóstico y Etapa Clínica (TEST-2)

- Etapa IA, IB, IS (TEST-3)
- Etapa IIA, IIB (TEST-3)
- Etapa IIC, III (TEST-4)

No seminoma: Estudios después de Diagnóstico y Etapa Clínica (TEST-7)

- Etapa IA, IB (TEST-8)
- Etapa IS, IIA (TEST-9)
- Etapa IIB (TEST-10)
- Etapa IIC (TEST-12)
- Etapa IIIA, IIIB, IIIC, y Metástasis a Cerebro (TEST-13)
- Vigilancia de Etapa IA, IB Seguida de Observación (TEST-14)
- Seguimiento de Rutina después de Respuesta Completa a Quimioterapia y/o LRP (TEST-14)

Recidiva y Terapia de Rescate (TEST-15)

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

Resumen de actualizaciones de la guía

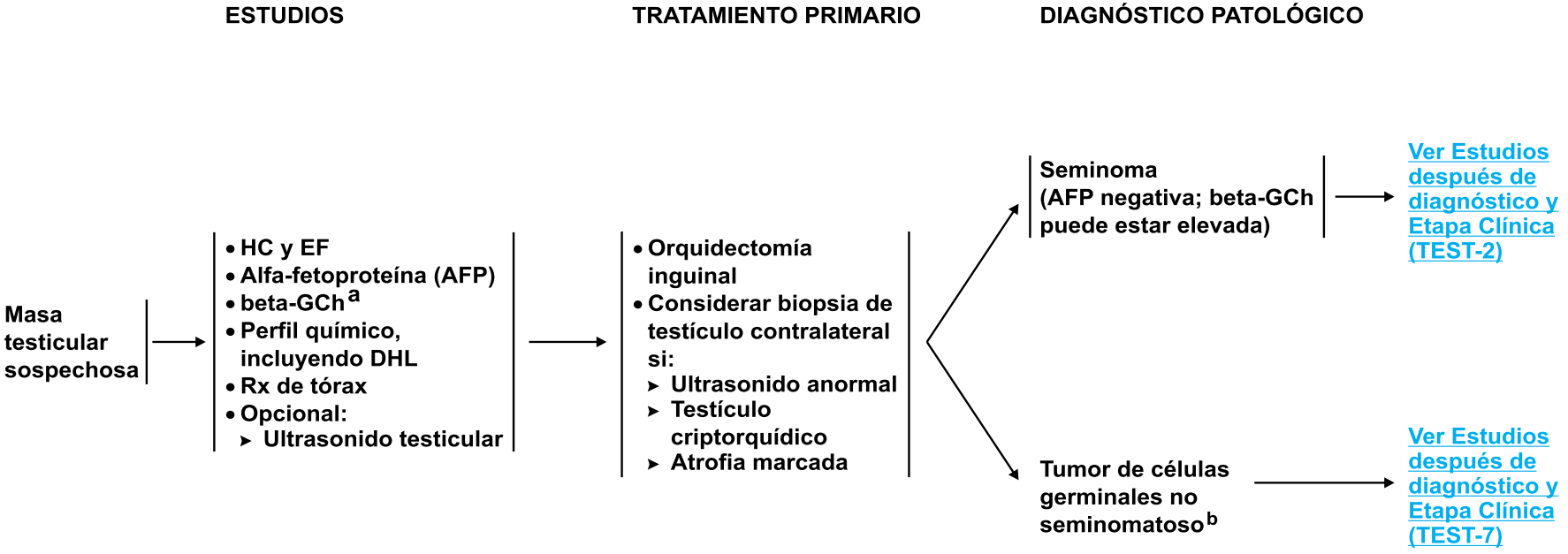
Índice de Guías Imprimir la Guía de Cáncer Testicular

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Cáncer de Testículo

Índice de Guías
Contenido Cáner Testicular
Estadificación, MS, Referencias



[a] Análisis cuantitativo de subunidad beta.
[b] Esto incluye histología de seminoma con AFP elevada.

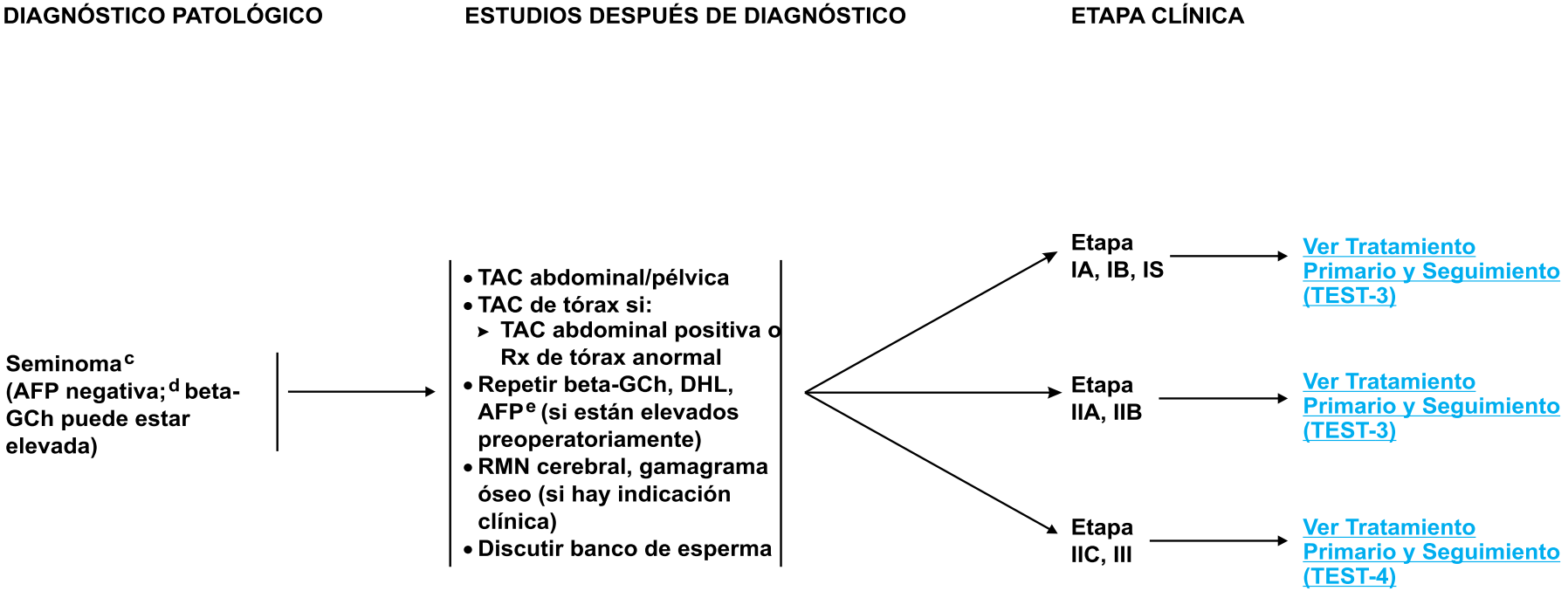
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Cáncer de Testículo

Índice de Guías
Contenido Cáner Testicular
Estadificación, MS, Referencias

Seminoma



[c]El seminoma mediastinal debe tratarse como tumor de células germinales no seminomatoso de bajo riesgo con etopósido/cisplatino por 4 ciclos o bleomicina/etopósido/cisplatino por 3 ciclos.

[d]Si es positiva, tratar como no seminoma.

[e]Los valores elevados deben seguirse con una nueva determinación para permitir etapificación precisa.

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Seminoma

ETAPA CLÍNICA	TRATAMIENTO PRIMARIO	SEGUIMIENTO
Etapa IA, IB, IS	RT: Infradiafragmática (20-30 Gy) o para-aórtica Considerar RT a ganglios ileoinguinales ipsilaterales	HC y EF + Rx de tórax, AFP, beta-GCh, DHL: cada 3-4 m el primer año, cada 6 m el segundo año, después anual TAC pélvica anual por 3 años (para estado del paciente después de RT para-aórtica) → Ver Recidiva (TEST-5)
	u	
	Observación si: • Riñón en herradura o pélvico • Enfermedad inflamatoria intestinal • RT previa Considerar observación si: (categoría 2B) • Histología T1 o T2 en pacientes seleccionados sometidos a seguimiento a largo plazo	HC y EF, AFP, beta-GCh, DHL: cada 3-4 m los años 1 a 3, cada 6 m los años 4-7, después anual TAC Abdomino/pélvica cada visita, Rx de tórax en visitas alternadas (hasta 10 a) → Ver Recidiva (TEST-6)
Etapa IIA, IIB	RT: Infradiafragmática (35-40 Gy) que incluye ganglios para-aórticos e ilíacos ipsilaterales	HC y EF + Rx de tórax, AFP, beta-GCh, LDH: cada 3-4 m los años 1-3, cada 6 m el año 4, después anual TAC abdominal el 4o mes del primer año → Ver Recidiva (TEST-6)

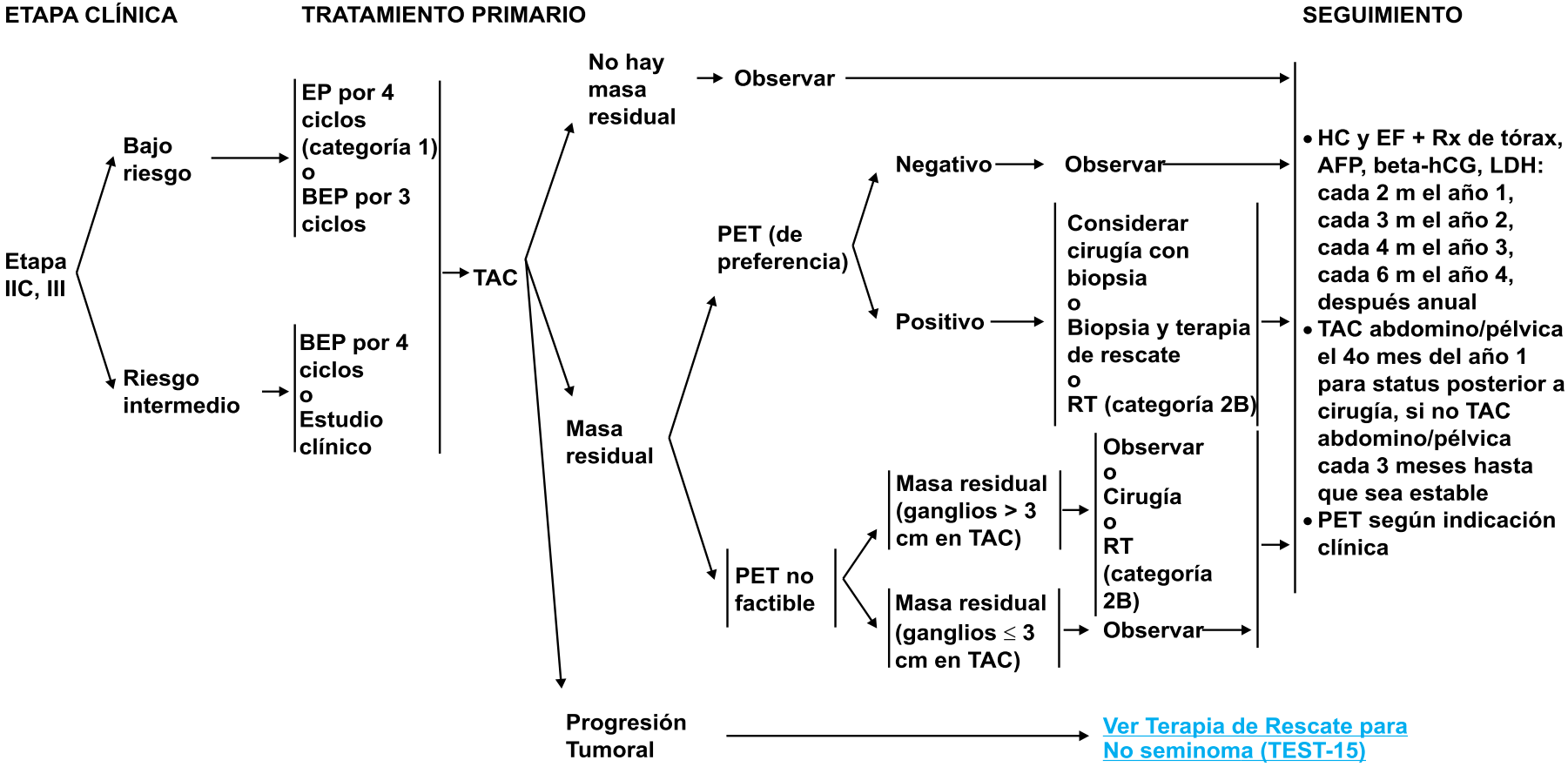
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Cáncer de Testículo

Índice de Guías
Contenido Cáner Testicular
Estadificación, MS, Referencias

Seminoma



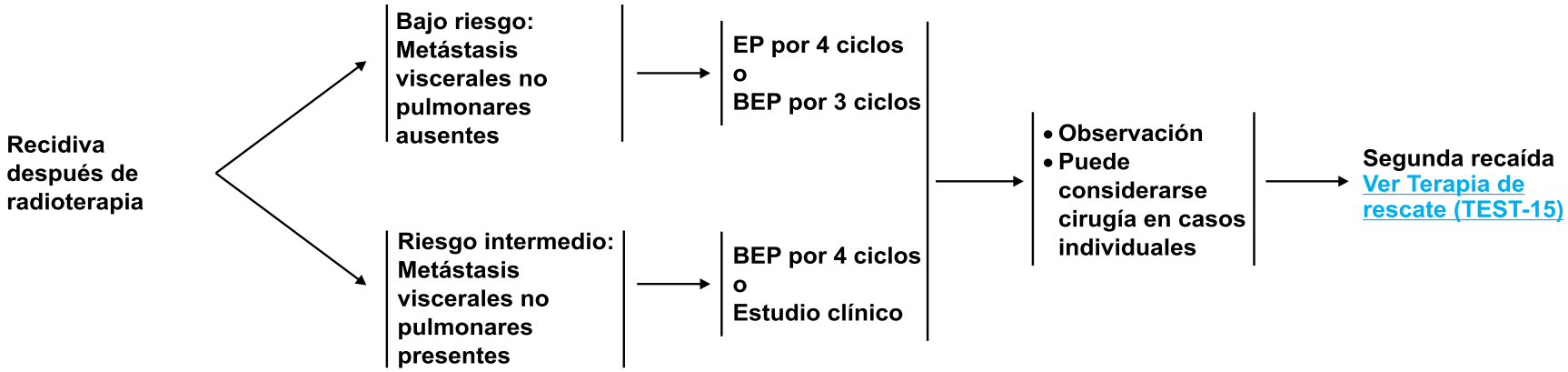
Recidivas, ver Terapia de Rescate (TEST-15)

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Seminoma

RECIDIVA DESPUÉS DE RADIOTERAPIA PARA ETAPA I-IIB



EP = Etopósido/cisplatino
BEP = Bleomicina/etopósido/cisplatino

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Seminoma

RECIDIVA GANGLIONAR DE PEQUEÑO VOLUMEN EN PACIENTES EN SEGUIMIENTO CON OBSERVACIÓN (SIN RT) DESPUÉS DE ETAPA I

SEGUIMIENTO

TIPO DE RECIDIVA

Recidiva locorregional
Pequeño volumen (< 5 cm)
Recidiva abdominal/retroperitoneal que cumple los criterios para N2 clínica o menos
→ **RT Infradiafragmática (35-40 Gy) incluyendo ganglios para-aórticos e ilíacos ipsilaterales**
→ **Observar**

Recidiva a distancia
Ganglionar voluminosa (> 5 cm)

Bajo riesgo
No hay metástasis viscerales no pulmonares
→ **EP por 4 ciclos o BEP x 3 ciclos**

Riesgo intermedio
Metástasis viscerales no pulmonares presentes
→ **BEP por 4 ciclos o Estudio clínico**

Masa residual (ganglios > 3 cm) → **Observar o Cirugía o RT (categoría 2B)**

Masa residual (ganglios 3 cm) → **Observar**

Tumor progresivo → **Ver Terapia de rescate para no seminoma (TEST-15)**

HC y EF + Rx de tórax, AFP, beta-GCh, LDH:
cada 2 m el año 1,
cada 3 m el año 2,
cada 4 m el año 3,
cada 6 m el año 4,
después anual
TAC abdomino/pélvica el 4o mes del año 1 para estado posterior a cirugía, si no, TAC abdomino/pélvica cada 3 meses hasta que sea estable
PET según indicación clínica

EP = Etopósido/cisplatino
BEP = Bleomicina/etopósido/cisplatino

Segunda recaída, ver Terapia de rescate (TEST-15)

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

No seminoma

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

Tumor de células germinales no seminomatoso[b]

ESTUDIOS DESPUÉS DE DIAGNÓSTICO

- TAC abdomino/pélvica
- TAC de tórax si:
  - ▸ TAC abdominal anormal
  - ▸ Rx de tórax anormal
- Repetir beta-GCh, DHL, AFP[e]
- RMN cerebral, gamagrama óseo (si hay indicación clínica)
- Discutir banco de esperma

ETAPA CLÍNICA[f]

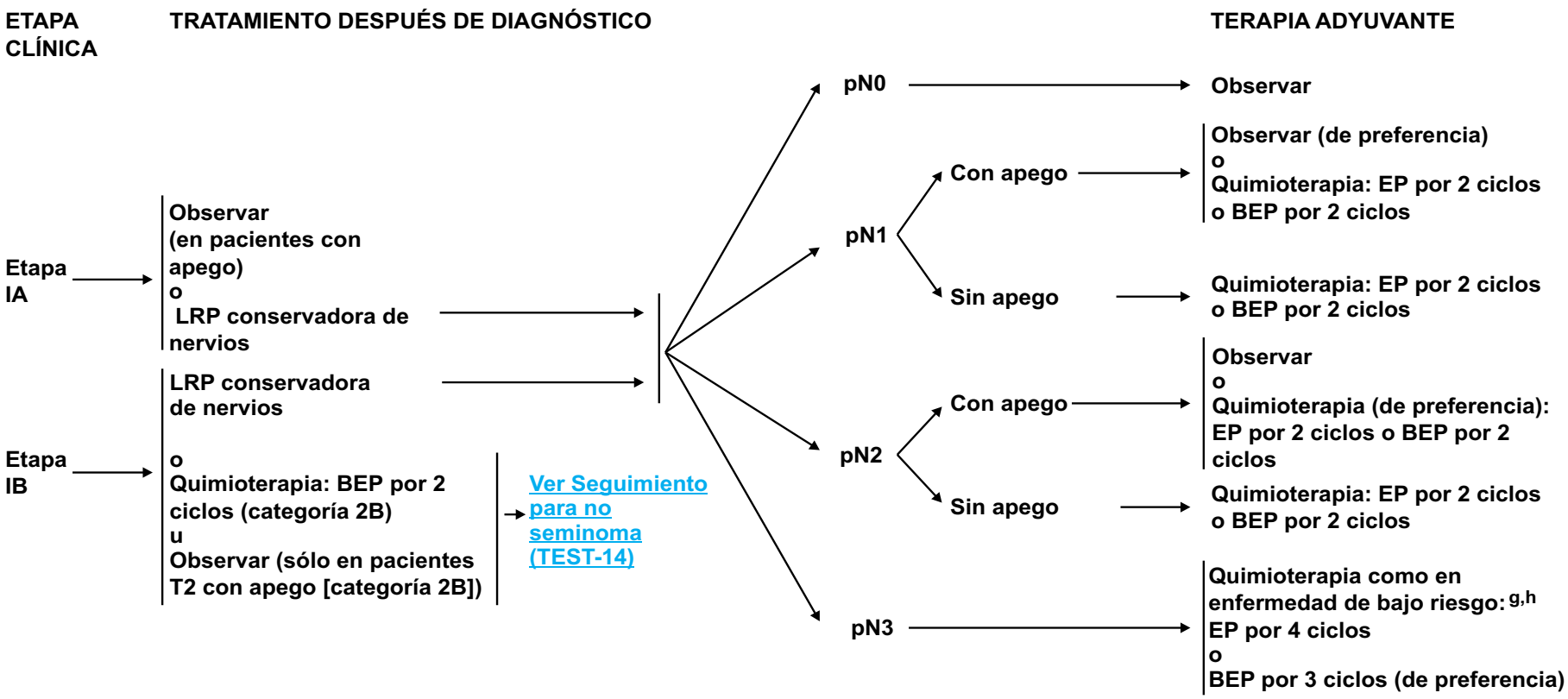
- **Etapa IA, IB:** Ver Tratamiento después de diagnóstico (TEST-8)
- **Etapa IS, IIA:** Ver Tratamiento después de diagnóstico (TEST-9)
- **Etapa IIB:** Ver Tratamiento después de diagnóstico (TEST-10)
- **Etapa IIC:** Ver Tratamiento después de diagnóstico (TEST-12)
- **Etapa IIIA, IIIB, IIIC, y metástasis a cerebro:** Ver Tratamiento después de diagnóstico(TEST-13)

[b]Esto incluye histología de seminoma con AFP elevada.
[e]Los valores elevados deben seguirse de una segunda determinación para permitir etapificación precisa.
[f]El tratamiento puede iniciarse antes de histología en pacientes con marcadores elevados y deterioro clínico.

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

No seminoma



Los esquemas de quimioterapia EP y BEP han mostrado una ventaja en sobrevida en estudios clínicos aleatorios y pueden considerarse categoría 1 comparados con otros esquemas de quimioterapia.

EP = Etopósido/cisplatino
BEP = Bleomicina/etopósido/cisplatino
LRP = Linfadenectomía retroperitoneal

Seguimiento para no seminoma (ver TEST-14)

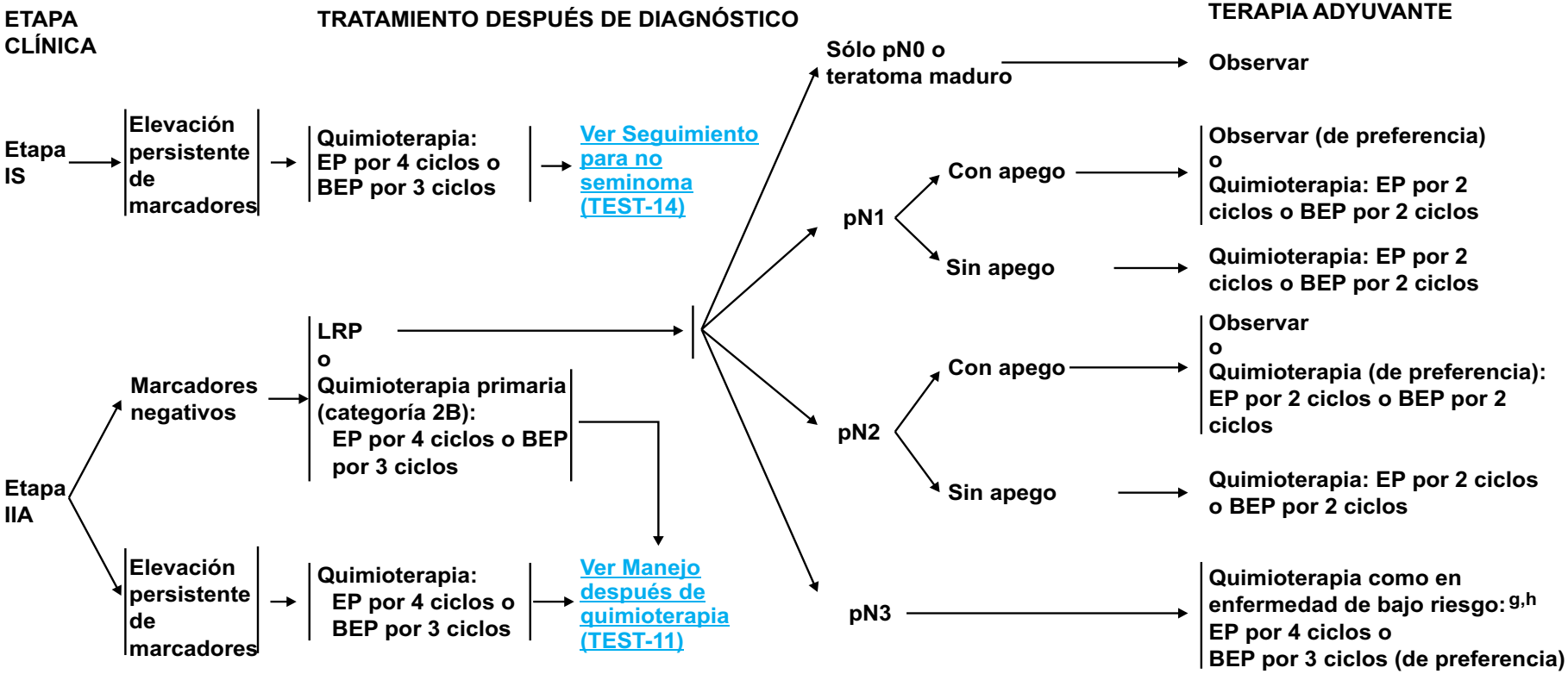
[g] Ver Esquemas de quimioterapia para tumores metastásicos de células germinales no tratados previamente (TEST-A).
[h] Ver Clasificación de Riesgos (TEST-B).

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.

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Cáncer de Testículo

No seminoma



Los esquemas de quimioterapia EP y BEP han mostrado una ventaja en sobrevida en estudios clínicos aleatorios y pueden considerarse categoría 1 comparados con otros esquemas de quimioterapia.

EP = Etopósido/cisplatino
BEP = Bleomicina/etopósido/cisplatino
LRP= Linfadenectomía retroperitoneal

Seguimiento para no seminoma (ver TEST-14)

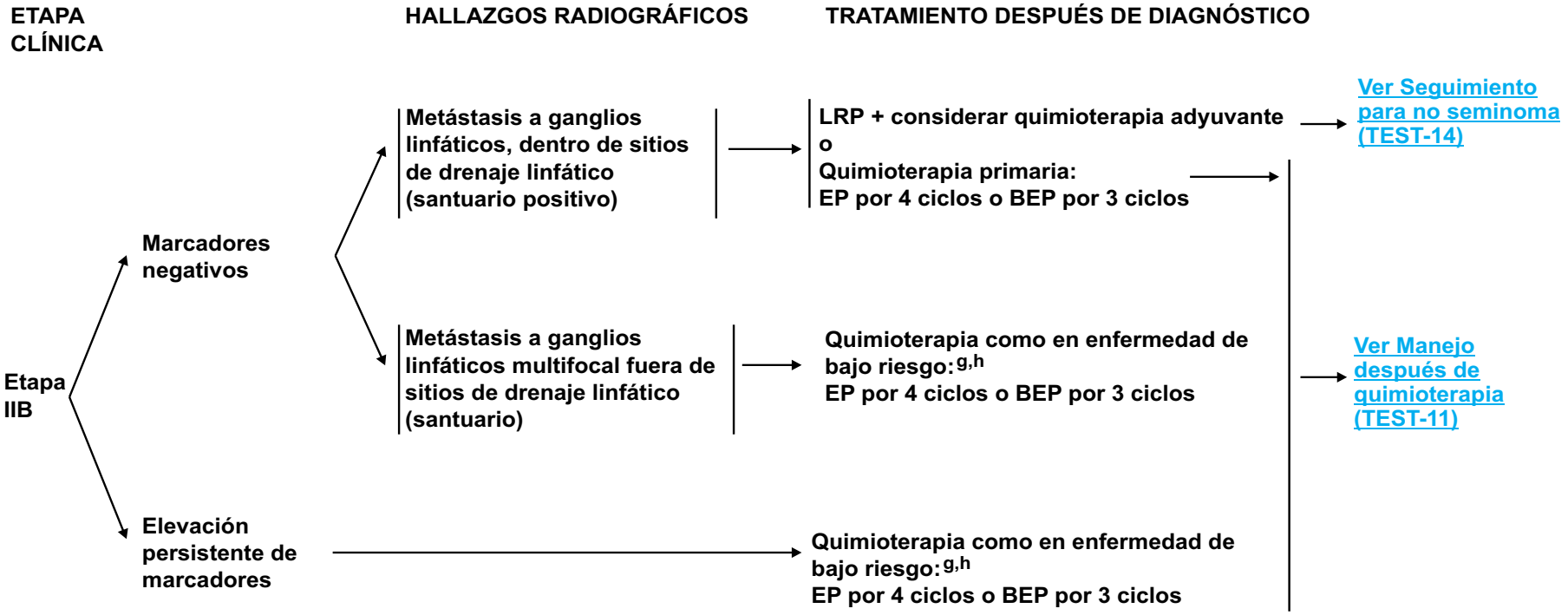
[g] Ver Esquemas de quimioterapia para tumores metastásicos de células germinales no tratados previamente (TEST-A).
[h] Ver Clasificación de Riesgos (TEST-B).

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.

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Cáncer de Testículo

No seminoma



Los esquemas de quimioterapia EP y BEP han mostrado una ventaja en sobrevida en estudios clínicos aleatorios y pueden considerarse categoría 1 comparados con otros esquemas de quimioterapia.

EP = Etopósido/cisplatino
BEP = Bleomicina/etopósido/cisplatino
LRP = Linfadenectomía retroperitoneal

g Ver Esquemas de quimioterapia para tumores metastásicos de células germinales no tratados previamente (TEST-A).
h Ver Clasificación de Riesgos (TEST-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.

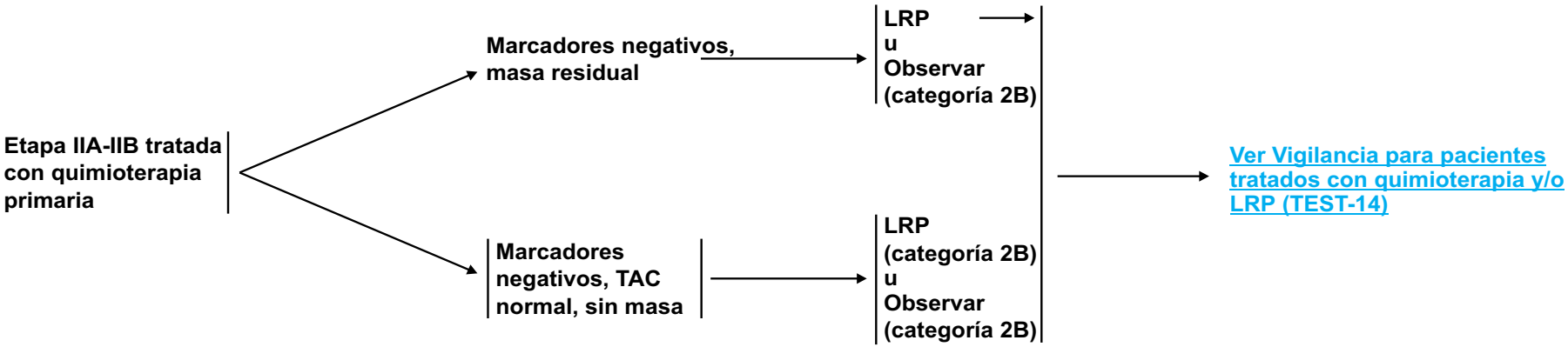
Versión 1.2006, 10/24/05 © 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de Testículo

Índice de Guías
Contenido Cáner Testicular
Estadificación, MS, Referencias

No seminoma

MANEJO DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA



LRP = Linfadenectomía retroperitoneal

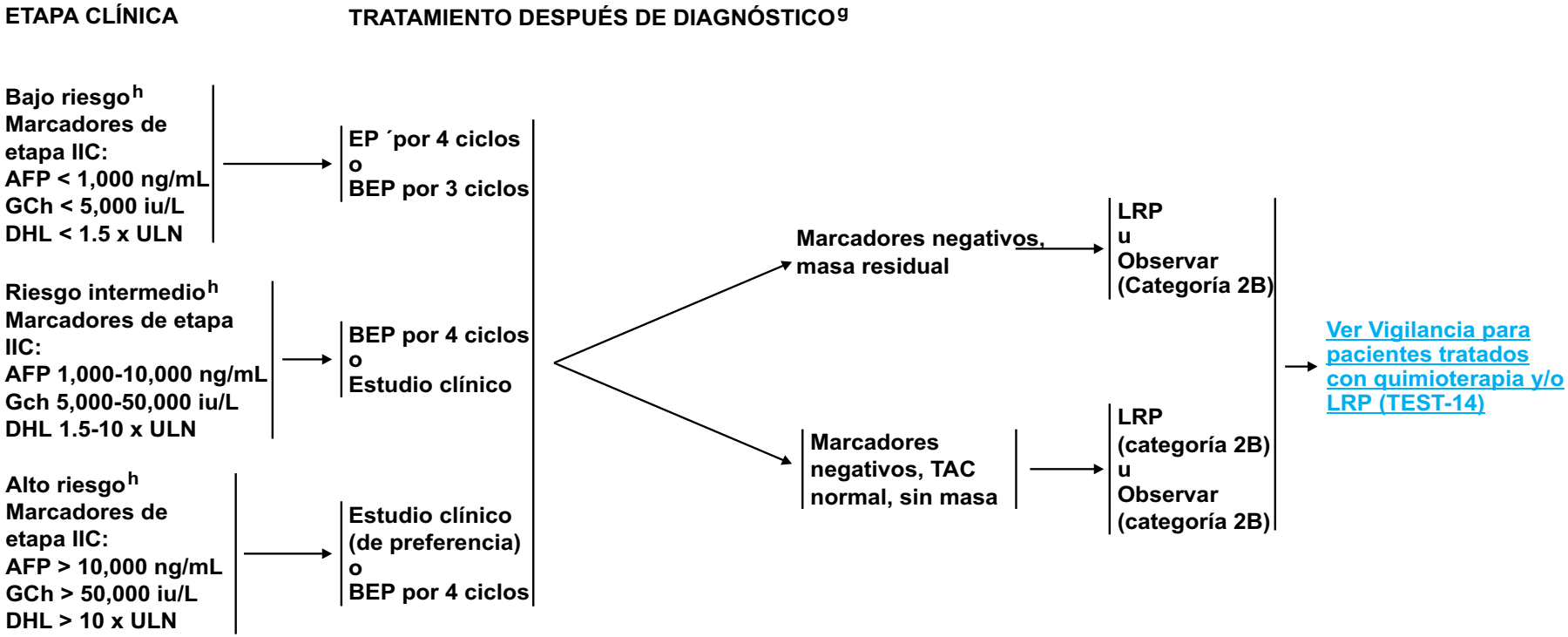
Nota: Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.
Estudios Clínicos: El NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un estudio clínico. Se recomienda de manera especial la participación en estudios clínicos.

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Cáncer de Testículo

Índice de Guías
Contenido Cáner Testicular
Estadificación, MS, Referencias

No seminoma



Los esquemas de quimioterapia EP y BEP han mostrado una ventaja en sobrevida en estudios clínicos aleatorios y pueden considerarse categoría 1 comparados con otros esquemas de quimioterapia.

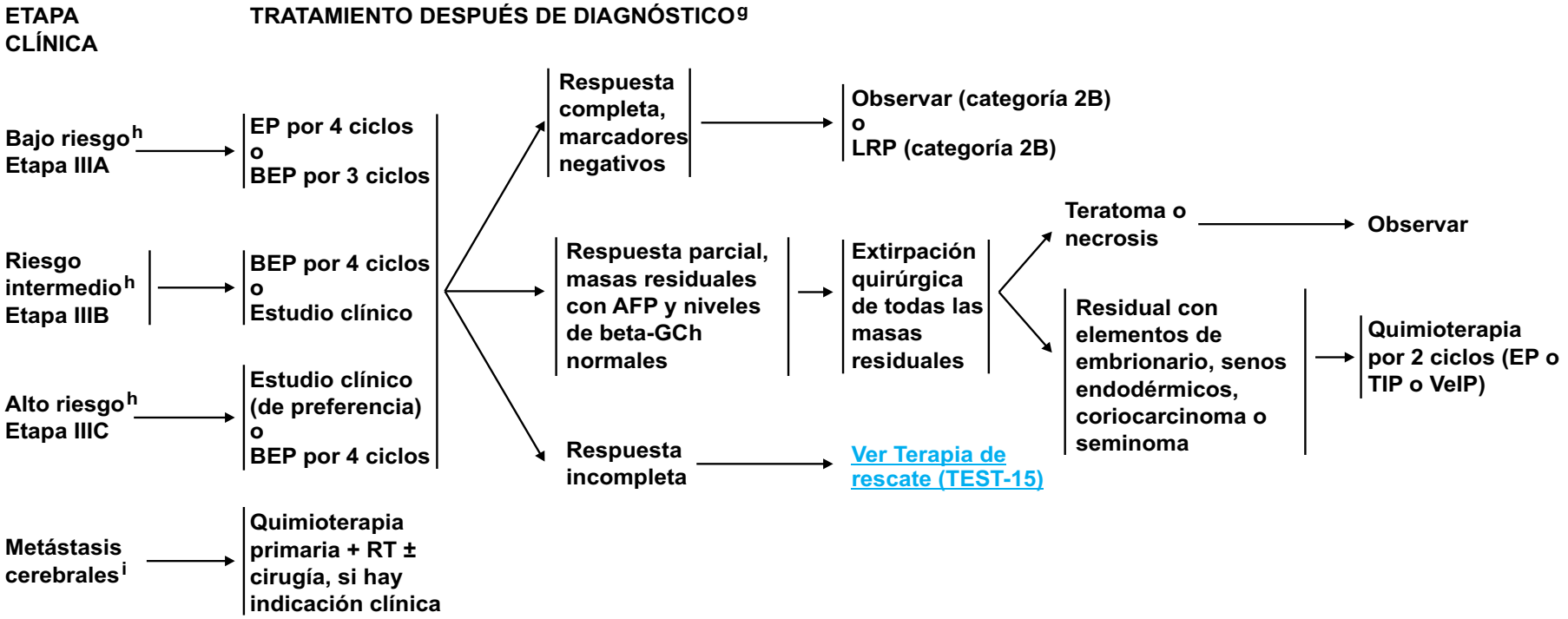
EP = Etopósido/cisplatino
BEP = Bleomicina/etopósido/cisplatino
LRP = Linfadenectomía retroperitoneal

[g] Ver Esquemas de Quimioterapia para Tumores Metastásicos de Células germinales no tratados previamente (TEST-A).
[h] Ver Clasificación de Riesgos (TEST-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.

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

No seminoma



Los esquemas de quimioterapia EP y BEP han mostrado una ventaja en sobrevida en estudios clínicos aleatorios y pueden considerarse categoría 1 comparados con otros esquemas de quimioterapia.

EP = Etopósido/cisplatino
BEP = Bleomicina/etopósido/cisplatino
TIP = Paclitaxel/ifosfamida/cisplatino
VeIP = Vinblastina/ifosfamida/cisplatino
LRP = Linfadenectomía retroperitoneal

Seguimiento para no seminoma (ver TEST-14)

[g] Ver Esquemas de Quimioterapia para Tumores Metastásicos de Células germinales no tratados previamente (TEST-A).
[h] Ver Clasificación de Riesgos (TEST-B).
[i] Los pacientes deben recibir el tratamiento adecuado para metástasis cerebrales, además de quimioterapia que incluya cisplatino.

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

No seminoma

SEGUIMIENTO PARA NO SEMINOMA

Observación/Vigilancia para Etapa IA, IB de Cáncer Testicular

Año	Meses entre visitas, marcadores, Rx de tórax	Meses entre cada TAC abdomino/pélvica
1	1-2	2-3
2	2	3-4
3	3	4
4	4	6
5	6	12
6+	12	12

Vigilancia después de Respuesta Completa a Quimioterapia y/o LRP

Año	Meses entre visitas, marcadores, Rx de tórax (categoría 2B para frecuencia de Rx de tórax)	Meses entre cada TAC abdomino/pélvica[j]
1	2-3	6
2	2-3	6-12
3	4	12
4	4	12
5	6	12
6+	12	12-24

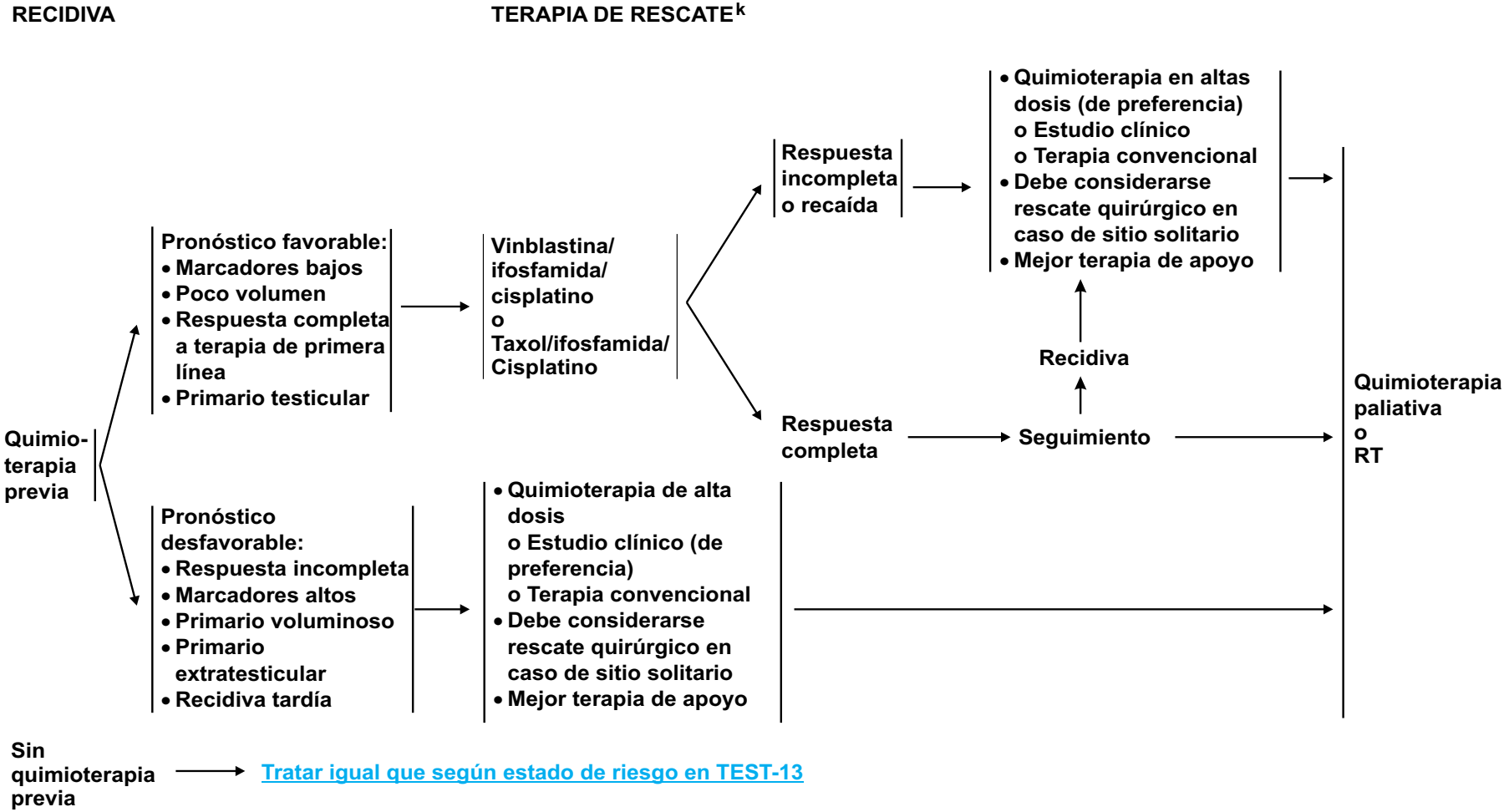
Recidiva, Ver Terapia de rescate (TEST-15)

Regresar a Contenido de Cáncer Testicular

[j]Las TAC solamente se aplican a pacientes tratados con quimioterapia. Para estado del paciente después de LRP, se recomienda una TAC basal postoperatoria.

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**



[k] Ver Esquemas de Quimioterapia para tumores metastásicos de células germinales tratados previamente (TEST-C).

Regresar a Contenido de Cáncer Testicular

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA PARA TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES METASTASICOS NO TRATADOS PREVIAMENTE

Estado del tumor	Esquema
No tratado previamente, bajo riesgo	**Etopósido, 100 mg/m2 IV diario durante 5 días, + cisplatino, 20 mg/m^2 IV diario durante 5 días, en 4 ciclos administrados en intervalos de 21 días[1] o Etopósido, 100 mg/m^2 IV diario durante 5 días, cisplatino, 20 mg/m^2 IV diario durante 5 días, + bleomicina, 30 unidades IV cada semana los días 1, 8, 15, por 3 ciclos administrados en intervalos de 21 días[2]**
Estado del tumor	**Esquema**
No tratado previamente, riesgo alto o intermedio	**Etopósido, 100 mg/m^2 IV diario durante 5 días, cisplatino, 20 mg/m^2 IV diario durante 5 días, + bleomicina, 30 unidades IV cada semana los días 1, 8, 15, en 4 ciclos administrados en intervalos de 21 días[2]**

[1] Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. J Clin Oncol 1997;15(7):2553-8.
[2] Saxman SB, Finch D, Gonin R & Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: The Indiana University Experience. J Clin Oncol 1998;16(2):702-706.

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

CLASIFICACIÓN DE RIESGOS

Estado de Riesgo	No seminoma	Seminoma
Bajo riesgo	Tumor primario testicular o retroperitoneal y Ninguna metástasis visceral no pulmonar y Buenos marcadores - cualquiera de: AFP < 1,000 ng/mL GCh< 5,000 iu/L DHL < 1.5 x sobre el límite normal	Cualquier sitio primario y Ninguna metástasis visceral no pulmonar y AFP normal Cualquier GCh Cualquier DHL
Riesgo intermedio	Tumor primario testicular o retroperitoneal y Ninguna metástasis visceral no pulmonar y Marcadores intermedios- cualquiera de: AFP 1,000-10,000 ng/mL GCh 5,000-50,000 iu/L DHL 1.5-10 x sobre el límite normal	Cualquier sitio primario y Metástasis viscerales no pulmonares y AFP normal Cualquier GCh Cualquier DHL
Alto riesgo	Tumor primario mediastinal o Metástasis viscerales no pulmonares o Marcadores pobres - cualquiera de: AFP > 10,000 ng/mL GCh > 50,000 iu/L DHL > 10 x sobre el límite normal	No hay pacientes clasificados como mal pronóstico

Fuente: Figura 4 de International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: A Prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. J Clin Oncol. 15(2);1997:594-603. Reimpreso con el permiso de la American Society of Clinical Oncology.

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

TEST-B

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA PARA TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES METASTASICOS TRATADOS PREVIAMENTE

Estado del tumor	Esquema
Tratado previamente, terapia de rescate de primera línea	**Ifosfamida, 1.2 g/m^2 IV diario x 5 días, mesna, 400 mg/m^2 IV cada 8 h x 5 días, + cisplatino, 20 mg/m^2 IV diario x 5 días + ya sea vinblastina, 0.11 mg/kg peso corporal IV los días 1 y 2, o etopósido, 75 mg/m^2 IV diario durante 5 días[1] o Paclitaxel, 250 mg/m^2 IV el día 1, seguido de ifosfamida, 1.5 g/m^2 y cisplatino, 25 mg/m^2 IV diario los días 2-5 Mesna, 500 mg/m^2 IV antes, entonces 4 y 8 h después de cada dosis de ifosfamida[2]**

[1] Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med 1988;109(7):540-546.

[2] Donadio AC, Sheinfeld J, Bacik M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP): an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:383 [abstr 1537].

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Resumen de actualizaciones de la guía

Puntos clave de los cambios más importantes en la versión 2006 de la Guía de Cáncer de Testículo de la versión 2005 incluyen:

Para seminoma Etapa I la dosis de RT se cambió a 20-30 Gy (TEST-3).
Se agregó RT adyuvante a ganglios ileoinguinales ipsilaterales como consideración para pacientes con factores de riesgo de ganglios metastásicos (TEST-3).
Para seminoma Etapa II, enfermedad progresiva se cambió a una opción posterior a TAC en lugar de posterior a PET no factible (TEST-4).

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 1.2006, 10/24/05 © 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.**

UPDATES

Estadificación

Tabla 1

Estadificación de la AJCC de Tumores Testiculares

Tumor Primario (pT)

El grado de tumor primario usualmente se clasifica después de orquidectomía radical, y por esta razón se asigna una etapa *patológica.*

*pTX	Tumor primario no evaluable
pT0	Sin evidencia de tumor primario (p. ej., cicatriz histológica en testículo)
pTis	Neoplasia intratubular de células germinales (carcinoma in situ)
pT1	Tumor limitado a testículo y epidídimo sin invasión vascular/linfática; el tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginal
pT2	Tumor limitado a testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática, o tumor que se extiende a través de la túnica albugínea con compromiso de túnica vaginal
pT3	Tumor que invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática
pT4	Tumor que invade el escroto con o sin invasión vascular/linfática

**Nota:* Excepto para pTis y pT4, el grado de tumor primario se clasifica por orquidectomía radical. Puede utilizarse TX para otras categorías en ausencia de orquidectomía radical.

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX	Ganglios linfáticos regionales no evaluables
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis con masa en ganglio linfático de 2 cm o menos en su mayor dimensión: o ganglios linfáticos múltiples, ninguno mayor a 2 cm en su mayor dimensión
N2	Metástasis con masa en ganglio linfático mayor a 2 cm pero de no más de 5 cm en su mayor dimensión; o ganglios linfáticos múltiples, cada uno con masa mayor a 2 cm pero no más de 5 cm en su mayor dimensión
N3	Metástasis con masa en ganglio linfático mayor a 5 cm en su mayor dimensión

Pathológica (pN)

pNX	Ganglios linfáticos regionales no evaluables
pN0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
pN1	Metástasis con masa en ganglio linfático de 2 cm o menos en su mayor dimensión y menor a o igual a 5 nódulos positivos, ninguno mayor que 2 cm en su mayor dimensión
pN2	Metástasis con masa en ganglio linfático mayor a 2 cm pero no más de 5 cm en su mayor dimensión; o más de 5 nódulos positivos, ninguno mayor a 5 cm o evidencia de extensión extraganglionar del tumor
pN3	Metástasis con masa en ganglio linfático mayor a 5 cm en su mayor dimensión

Metástasis a Distancia (M)

MX	Metástasis a distancia no evaluable
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis ganglionar no regional o pulmonar
M1b	Metástasis a distancia que no sea a ganglios linfáticos no regionales y pulmones

Continúa..

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Marcadores Séricos de Tumor (S)

SX	Estudios de marcadores no disponibles o no llevados a cabo
SO	Niveles de marcadores dentro de los límites normales
S1	DHL < 1.5 x N Y
	GCh (mIu/mL) < 5000 Y
	AFP (ng/ml) < 1000
S2	DHL 1.5-10 x N O
	GCh (mIu/mL) 5000-50,000 O
	AFP (ng/ml) 1000-10,000
S3	DHL > 10 x N O
	GCh (mIu/mL) > 50,000 O
	AFP (ng/ml) > 10,000

*N indica el límite superior de lo normal para el examen de LDH.

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.

Grupos de Etapas

Etapa 0	pTis	N0	M0	S0
Etapa I	pT1-4	N0	M0	SX
Etapa IA	pT1	N0	M0	S0
Etapa IB	pT2	N0	M0	S0
	PT3	N0	M0	S0
	PT4	N0	M0	S0
Etapa IS	Cualq pT/TX	N0	M0	S1-3
Etapa II	Cualq pT/Tx	N1-3	M0	SX
Etapa IIA	Cualq pT/TX	N1	M0	S0
	Cualq pT/TX	N1	M0	S1
Etapa IIB	Cualq pT/TX	N2	M0	S0
	Cualq pT/TX	N2	M0	S1
Etapa IIC	Cualq pT/TX	N3	M0	S0
	Cualq pT/TX	N3	M0	S1
Etapa III	Cualq pT/TX	Cualq N	M1	SX
Etapa IIIA	Cualq pT/TX	Cualq N	M1a	S0
	Cualq pT/TX	Cualq N	M1a	S1
Etapa IIIB	Cualq pT/TX	N1-3	M0	S2
	Cualq pT/TX	Cualq N	M1a	S2
Etapa IIIC	Cualq pT/TX	N1-3	M0	S3
	Cualq pT/TX	Cualq N	M1a	S3
	Cualq pT/TX	Cualq N	M1b	Cualq S

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

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 diagnosticaron aproximadamente 8,010 casos nuevos de cáncer testicular en el año 2005 en Estados Unidos.[1] El noventa y cinco por ciento de los tumores malignos que surgen en los testículos son tumores de células germinales (TCG).[2-4] Los tumores de células germinales también se presentan ocasionalmente en sitios primarios extragonadales, pero su manejo es igual al de los tumores de células germinales testiculares. Los tumores de células germinales son tumores relativamente poco comunes que comprenden sólo el 2% de todos los tumores malignos humanos. Sin embargo, constituyen el tumor sólido más común en hombres entre las edades de 15 y 34 años.[2-4] Además, la incidencia mundial de estos tumores se ha más que duplicado en los últimos 40 años.[2-4]

Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de tumores de células germinales; historia previa de TCG, historia familiar positiva, criptorquidia, disgenesia testicular y síndrome de Klinefelter. Los tumores de células germinales se clasifican como seminoma o no seminoma. Los tumores no seminomatosos por lo general incluyen varios tipos de células: carcinoma de células embrionarias, coriocarcinoma, tumor de senos endodérmicos y teratoma. Los teratomas se consideran maduros o inmaduros según si hay células adultas diferenciadas o diferenciación somática parcial, similar a la presente en el feto.[2-4] Rara vez, el teratoma se parece histológicamente a un cáncer somático, como sarcoma o adenocarcinoma, y entonces se conoce como teratoma con transformación maligna.[5]

Los marcadores tumorales séricos alfa-fetoproteína (AFP), deshidrogenasa láctica (DHL), y gonadotropina coriónica humana (GCh) son de importancia crítica en el diagnóstico, pronóstico, y evaluación de resultados del tratamiento. Deben determinarse antes, durante y después del tratamiento además de durante el período de seguimiento. La alfa-fetoproteína es un marcador tumoral sérico producido por células no seminomatosas (carcinoma embrional, tumor de senos endodérmicos) y puede verse en cualquier etapa. La vida media aproximada de la alfa-fetoproteína es de 5 a 7 días. Un no seminoma, por lo tanto, está asociado con concentraciones séricas elevadas de AFP. Una concentración sérica elevada de GCh (la vida media es de aproximadamente 1-3

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

días) también puede estar presente en tumores tanto seminomatosos como no seminomatosos.[2-4] Los seminomas se asocian ocasionalmente con una concentración sérica elevada de GCh, pero no con una concentración elevada de AFP.[2-4]

El no seminoma es el tumor más agresivo clínicamente. Cuando están presentes elementos tanto de seminoma como de no seminoma, el manejo es como el de no seminoma. Por lo tanto, el diagnóstico de seminoma está restringido a histología pura de seminoma y una concentración sérica normal de AFP.

Más del 90% de todos los pacientes diagnosticados con tumores de células germinales se curan. Esto incluye el 70% a 80% de pacientes con tumores avanzados tratados con quimioterapia. Un retraso en el diagnóstico se correlaciona con una etapa mayor a la presentación del paciente.[6] La terapia convencional se ha desarrollado esencialmente en todas las etapas de manejo y debe seguirse estrictamente para asegurar la posibilidad de curación.

Presentación Clínica

Una masa testicular sólida sin dolor es patognomónica de un tumor de testículo. Frecuentemente los pacientes se presentan con molestia testicular o inflamación que sugiere epididimitis y/u orquitis. Se puede administrar un ciclo de antibióticos en estas circunstancias, pero la sensibilidad persistente, inflamación o cualquier anormalidad palpable requiere una evaluación por ultrasonido testicular. El ultrasonido testicular es opcional si el diagnóstico es evidente a partir de la exploración física. En la mayoría de los casos, sin embargo, se lleva a cabo un ultrasonido testicular para definir la lesión (TEST-1).

Si se identifica una masa intratesticular, la evaluación posterior incluye medir las concentraciones séricas de AFP, DHL y fracción beta-GCh y una radiografía de tórax. Los valores elevados de beta-GCh, LDH, AFP deben dar lugar a una segunda determinación para permitir una etapificación precisa. La orquidectomía inguinal se considera como tratamiento primario para la mayoría de los pacientes que presentan una masa testicular sospechosa.[7] Si se encuentra un tumor de células embrionarias, entonces se hace una tomografía computarizada (TAC) abdominopélvica. Las concentraciones séricas de GCh y DHL pueden estar elevadas en pacientes con seminoma. Un nivel elevado de AFP indica la presencia de no seminoma, y el paciente debe manejarse de la forma correspondiente. Puede estar indicada una TAC de tórax si la TAC abdominopélvica muestra adenopatía retroperitoneal o la radiografía de tórax es anormal. Estos estudios, y otros de acuerdo a indicación clínica, clasifican la etapa clínica y el manejo directo del paciente. Están indicados RMN cerebral y gamagrama óseo si hay signos clínicos presentes para determinar la presencia de metástasis.

El manejo posterior se dicta según la histología, el diagnóstico de seminoma o no seminoma, y etapa (ST-1). Los pacientes deben utilizar el banco de esperma antes de cualquier intervención terapéutica que pueda comprometer la fertilidad, incluyendo radioterapia, cirugía y quimioterapia.

Seminoma

La clasificación de riesgos para seminoma se define en TEST-B.

Etapas IA, IB, y IS

El seminoma de etapa temprana es un tumor radiosensible. Los pacientes con tumor en etapas IA, IB, y IS se tratan con radiación

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

(20-30 Gy) al área infradiafragmática incluyendo los ganglios para-aórticos: no se aplica profilaxis al mediastino, ya que son raras las recidivas en este sitio.[8] Se ha estudiado la vigilancia como alternativa a la radioterapia para seminoma etapa I en casos en las que la radiación puede tener morbilidad excesiva, o en casos seleccionados T1 o T2 (categoría 2B) en pacientes con buen apego a seguimiento. Se recomienda una TAC pélvica anual durante 3 años para pacientes que se sometieron a RT para-aórtica (TEST-3). Cualquiera de las dos estrategias después de orquidectomía han mostrado una tasa de curación de casi 100% en pacientes con seminoma testicular etapa I.[9]

Entre 15 y 20% de los pacientes con seminoma presentan recidivas durante la vigilancia si no reciben radioterapia adyuvante después de orquidectomía.[7] El tiempo medio a recidiva es de aproximadamente 12 meses, pero también ocurren recidivas más de 5 años después de la orquidectomía.[10] Ya que la morbilidad de la radiación en este panorama es baja, la vigilancia para seminoma etapa I generalmente no se recomienda en Estados Unidos, excepto en pacientes con alto riesgo de morbilidad por radioterapia.

Etapa IIA y IIB

La etapa IIA se define como un tumor que mide menos de 2 cm de diámetro en la TAC y la etapa IIB como un tumor que mide de 2 a 5 cm en su diámetro máximo. En pacientes con tumor etapa IIA o IIB, se administran 35 a 40 Gy al área infradiafragmática incluyendo ganglios para-aórticos y ganglios iliacos ipsilaterales (TEST-3). Igual que en el manejo de la etapa I, no está indicada la radioterapia mediastinal profiláctica.[8] Si se presenta riñón en herradura, entonces no se administra radioterapia, y el paciente se trata con quimioterapia sistémica de bajo riesgo (descrita más adelante).

Seminoma Avanzado

La etapa IIC se define como un tumor retroperitoneal mayor a 5 cm en su diámetro transverso máximo. La quimioterapia convencional para tumores de células germinales de bajo riesgo se usa para tratar pacientes con seminoma etapa IIC.

Después de quimioterapia, si la TAC es normal sin evidencia radiográfica de tumor residual, entonces el paciente debe observarse solamente. Se prefiere un PET en pacientes después de quimioterapia en quienes se determina tumor residual en la TAC (TEST-4).[11]Los pacientes con resultados negativos de PET deben observarse. Hay tres opciones para pacientes con resultados positivos de PET: 1) biopsia quirúrgica; 2) biopsia y terapia de rescate; y 3) radioterapia (categoría 2B).

En pacientes que no se puede realizar PET, el manejo después de quimioterapia se basa en los hallazgos de la TAC. Existe controversia en cuanto al manejo óptimo cuando la masa residual es mayor a 3 cm, ya que aproximadamente el 25% de los pacientes tienen un seminoma viable o un no seminoma no reconocido previamente.[10] Las opciones incluyen: 1) cirugía, con extirpación de la masa residual o biopsias múltiples; 2) radioterapia (categoría 2B); y 3) observación (TEST-4).[8] Si se elige cirugía, el procedimiento consiste en extirpación de la masa residual o biopsias múltiples. No se hace linfadenectomía completa bilateral o modificada (LRP) por su dificultad técnica debida a fibrosis extensa en pacientes con seminoma, ya, que puede estar asociada con morbilidad severa.[12] Si la masa residual es de 3 cm o menos, los pacientes se deben observar. En pacientes con progresión tumoral en TAC, se recomienda terapia de rescate (TEST-15).

Los pacientes con tumor etapa III o seminoma que surge de un

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

lecho extragonadal como el mediastino se tratan con un esquema de quimioterapia convencional según el riesgo. Todos los tumores seminoma en etapa III se definen como de bajo riesgo excepto en etapa IIIC (metástasis viscerales no pulmonares), que se define como de riesgo intermedio (TEST-B). Aproximadamente el 90% de los pacientes con seminoma avanzado se curan con quimioterapia que incluye cisplatino.[13]

Recidiva después de Tumor Etapa I y Etapa IIA y IIB

Se utiliza quimioterapia convencional de acuerdo con el riesgo para tratar a pacientes con seminoma etapa I, etapa IIA y etapa IIB que presentan recidiva después de radioterapia (TEST-5). Los esquemas de quimioterapia para tumores de células germinales de bajo riesgo fueron diseñados para disminuir la toxicidad y al mismo tiempo mantener su eficacia. Dos esquemas se consideran programas convencionales en los Estados Unidos para tumores de células germinales de bajo riesgo. Uno es cuatro ciclos de etopósido más cisplatino, y el otro es tres ciclos de cisplatino, etopósido y bleomicina. Cualquier esquema es bien tolerado y cura aproximadamente al 90% de los pacientes de bajo riesgo. Los tumores de células germinales de riesgo intermedio (por ejemplo, seminomas con tumor M2 [metástasis viscerales no pulmonares]) se tratan con cuatro ciclos de cisplatino, etopósido y bleomicina o en un estudio clínico.

Para pacientes etapa I que no han recibido radioterapia y tienen una recidiva abdominal/retroperitoneal con el criterio de ganglios linfáticos correspondiente a N2 o menos, se recomienda radioterapia infradiafragmática (35-40 Gy). Los pacientes con recidivas ganglionares voluminosas (5 cm o más) o recidivas a distancia se tratan con quimioterapia basada en su situación de riesgo (TEST-6). Después de quimioterapia, si están presentes masas residuales mayores a 3 cm, los pacientes se pueden tratar con cirugía o radioterapia (categoría 2B), o ser observados.

No seminoma

La clasificación de riesgo para no seminoma se define en TEST-B. Las opciones de tratamiento que dependen de la etapa después de orquidectomía inguinal incluyen: observación, quimioterapia, y linfadenectomía retroperitoneal (LRP).

No seminoma Etapa IA

Existen dos opciones de manejo para pacientes con tumor etapa IA: 1) observación (en pacientes con apego al tratamiento) o 2) linfadenectomía retroperitoneal (LRP) conservadora de nervios. La tasa de curación con cualquier abordaje es mayor al 95%.[14-16] Sin embargo, la alta tasa de curación asociada con vigilancia se menciona basada en el cumplimiento con los exámenes periódicos y quimioterapia posterior en el 20 a 30% de pacientes con recidiva. Aproximadamente 20% de los pacientes con seminoma de etapa clínica I que sí se someten a LRP presentan metástasis a ganglios linfáticos regionales al momento de la cirugía.

Si se elige observación para pacientes con tumor etapa IA, los pacientes deben tener apego al esquema de seguimiento. El examen en el seguimiento incluye TAC abdominopélvica cada 2-3 meses el primer año y cada 3-4 meses el segundo año. Se deben determinar los marcadores séricos y tomar una radiografía de tórax cada 1-2 meses el primer año y cada 2 meses el segundo año (TEST-14). Los pacientes que no tienen apego se manejan con LRP.

En pacientes que se someten a LRP, la morbilidad mayor asociada con la disección bilateral es eyaculación retrógrada, que tiene como

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

resultado infertilidad. Las técnicas de disección de nervios permiten conservar la eyaculación anterógrada en 90% de los casos.[17] Las disecciones por plantilla, que evitan la cadena simpatica contralateral, las fibras simpaticas postganglionares y el plexo hipogástrico permiten conservar la eyaculación en aproximadamente el 80% de los pacientes.[17] Si los ganglios extirpados no tienen compromiso tumoral, no se administra quimioterapia adyuvante después de LRP. Sin embargo, si los ganglios presentan compromiso tumoral, la decisión de utilizar quimioterapia adyuvante se basa en el grado de compromiso ganglionar y la capacidad del paciente para apegarse al seguimiento.

No seminoma Etapa IB

Los pacientes con tumores etapa IB tienen tres opciones de tratamiento: LRP, quimioterapia, u observación. La opción preferida de tratamiento es LRP conservadora de nervios. Si no está disponible un cirujano apropiado para llevar a cabo la LRP, entonces la quimioterapia - con dos ciclos de cisplatino, etopósido y bleomicina (BEP) - es una opción razonable de tratamiento (categoría 2B), según el grado y tipo de compromiso testicular. La invasión vascular es un predictor significativo de recidiva para manejo por orquidectomía sola.[7] Generalmente no se recomienda la observación para tumores T2 con invasión vascular por el riesgo de recidiva de 50%. Se hacen excepciones según las circunstancias individuales en pacientes que tienen apego al tratamiento (categoría 2B).

No seminoma Etapa IS

Los pacientes con tumor etapa IS presentan una elevación persistente de marcadores pero ninguna evidencia radiográfica del tumor. Estos pacientes se tratan con quimioterapia completa para enfermedad de bajo riesgo. Dos esquemas se consideran convencionales para tumores de células germinales de bajo riesgo. Uno consiste en cuatro ciclos de etopósido más cisplatino (EP), y el otro en tres ciclos de cisplatino, etopósido y bleomicina (BEP). Cualquier esquema es preferible a LRP porque estos pacientes casi siempre presentan tumores diseminados.[18,19]

No seminoma Etapa IIA y IIB

El tratamiento para pacientes con no seminoma etapa IIA depende de los niveles de marcadores tumorales séricos. Cuando los niveles de marcadores tumorales son persistentemente elevados, se trata a los pacientes con quimioterapia. Cuando los niveles de marcadores tumorales son negativos, hay dos opciones de tratamiento disponibles. Los pacientes pueden someterse a LRP o recibir quimioterapia primaria (categoría 2B).[20] La quimioterapia primaria con 4 ciclos de EP o 3 ciclos de BEP es apropiada si el paciente presenta un tumor multifocal (TEST-9). Se prefiere quimioterapia adyuvante en aquéllos que recibieron manejo primario por LRP y en quienes el tumor primario fue completamente extirpado, e incluye tumor voluminoso completamente extirpado (etapa IIA, pN2).[21] Dos ciclos de quimioterapia resultan en una tasa de sobrevida sin recidivas de casi 100%. Los pacientes con pN1 que tengan apego al tratamiento generalmente se consideran para observación después de LRP y no se les administran dos ciclos de quimioterapia adyuvante rutinariamente porque la tasa de recidiva es de 30% o menos.[21]

El tratamiento para pacientes con tumor etapa IIB depende tanto de los niveles de marcadores tumorales como de los hallazgos radiográficos. Cuando los marcadores tumorales son negativos en

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

pacientes etapa IIB, los hallazgos de la TAC determinan el tratamiento apropiado. Si los hallazgos radiográficos anormales están confinados al santuario, existen dos opciones de manejo. Una opción es llevar a cabo una LRP y considerar quimioterapia adyuvante (TEST-10). La segunda opción es tratar con quimioterapia primaria. Si los hallazgos radiográficos no están confinados al santuario, por ejemplo, metástasis multifocales a ganglios linfáticos fuera de los sitios de drenaje linfático, la recomendación es quimioterapia como para tumores de bajo riesgo.

Después de quimioterapia primaria para pacientes etapa IIA y IIB, si los marcadores tumorales son negativos y hay enfermedad residual en la TAC, se recomienda LRP (TEST-11).

Quimioterapia para Enfermedad Avanzada

Los pacientes con tumores etapa IIC y III se tratan con esquemas de quimioterapia primaria según la situación de riesgo (TEST-12). También, los pacientes con sitio primario extragonadal ya sea retroperitoneal o mediastinal, se tratan con quimioterapia inicial. Las clasificaciones de estado de riesgo se derivaron de la investigación de quimioterapia para disminuir la toxicidad de los esquemas manteniendo máxima eficacia.

Las combinaciones iniciales estudiadas en los años 70 contenían cisplatino, vinblastina y bleomicina y lograron una respuesta completa en 70 a 80% de pacientes con tumores de células germinales metastásicos. Estos esquemas estaban asociados con efectos adversos severos que incluían efectos tóxicos neuromusculares, muerte por mielosupresión o fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, y fenómeno de Raynaud.[2-4]

La alta tasa de curación y toxicidad asociada a esquemas de cisplatino, vinblastina y bleomicina resultó en intentos de estratificar a los pacientes y ajustar el tratamiento según el riesgo. El grado de la enfermedad y los marcadores tumorales séricos se identificaron como características importantes de pronóstico, y se desarrollaron modelos para clasificar a los pacientes en categorías de alto y bajo riesgo.[2-4]

Recientemente, se desarrolló el Consenso Internacional de Clasificación de Cáncer de Células Germinales (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, 1997) e incorporó los grupos de riesgo a la etapificación del American Joiny Committee on Cancer para tumores de células germinales (ST-1). En esta clasificación, los pacientes se colocaron en categorías de riesgo alto, intermedio o bajo.[22]

Los pacientes etapa IIC se clasifican como de bajo riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo según los niveles de marcadores tumorales séricos. Los tumores etapa IIC se tratan con quimioterapia inicial según la situación de riesgo. Si existe una masa residual después del tratamiento y marcadores tumorales negativos, se lleva a cabo una LRP o se puede observar al paciente (categoría 2B) (TEST-12).[23] Generalmente se prefiere LRP si los marcadores son negativos y no hay masa residual en la TAC (categoría 2B).

Pacientes de bajo riesgo (No seminoma etapa IIIA)

Los programas de tratamiento para tumores de células germinales de bajo riesgo se diseñaron para disminuir la toxicidad y mantener la máxima eficacia. Estudios clínicos aleatorios demostraron que esto se lograba sustituyendo etopósido por vinblastina[24,25] y ya sea eliminando o reduciendo la dosis de bleomicina.[25,26] Actualmente, dos esquemas se consideran programas convencionales de

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

tratamiento en los Estados Unidos para tumores de células germinales de bajo riesgo: 4 ciclos de EP o 3 ciclos de BEP (TEST-A). Cualquier esquema es bien tolerado y cura aproximadamente el 90% de los pacientes de bajo riesgo.[27]

La quimioterapia primaria más RT está indicada en pacientes en quienes se detectan metástasis a cerebro. Si está clínicamente indicado, también debe realizarse cirugía (TEST-13).

Riesgo intermedio (No seminoma Etapa IIIB) y alto (No seminoma Etapa IIIC)

Entre 20% y 30% de todos los pacientes con tumores de células germinales metastásicos no se curan con terapia convencional de cisplatino. Las características de mal pronóstico que se pueden utilizar para identificar a estos pacientes incluyen metástasis viscerales no pulmonares y altas concentraciones de marcadores tumorales séricos y/o sitio primario mediastinal en pacientes con tumor no seminoma.[28] En pacientes con estos factores pronósticos, los estudios clínicos están dirigidos a mejorar la eficacia.

En pacientes de riesgo intermedio, la tasa de curación es aproximadamente 70% para terapia convencional con cuatro ciclos de BEP. En pacientes con tumores de células germinales de alto riesgo (etapa IIIC), menos de la mitad logran una respuesta completa duradera a 4 ciclos de BEP y se prefiere el tratamiento por estudio clínico. [28]

Manejo después de quimioterapia (No seminoma Etapa IIIA-IIIC)

Al concluir la quimioterapia de inducción, están indicadas TAC de abdomen y pelvis, junto con evaluación de marcadores tumorales séricos. Existen dos opciones de manejo si se encuentra respuesta completa y los marcadores tumorales son negativos. Una opción es vigilancia (categoría 2B). La otra opción es llevar a cabo una LRP (categoría 2B). No hubo un consenso uniforme del NCCN para esta opción, pero tampoco un desacuerdo importante, convirtiéndola en una recomendación categoría 2B.

Si se encuentra enfermedad residual y los marcadores tumorales séricos se han normalizado, entonces se extirpan todos los sitios de tumor residual. Si sólo se encuentra necrosis residual o teratoma maduro, entonces no es necesario un tratamiento posterior, y se inicia un seguimiento convencional. En el 15% de los pacientes que tienen cáncer residual viable, se administran dos ciclos de quimioterapia (EP, VeIP, o TIP) (TEST-13).

Una vez que el paciente está libre de tumor, se inicia el seguimiento convencional. Los pacientes con respuesta incompleta a la terapia de primera línea o tumor inextirpable con cirugía se tratan con programas de rescate (TEST-15).

Terapia de Rescate

Los pacientes que no presentan respuesta completa a la terapia de primera línea o que presentan recidiva después de una respuesta completa han sido tratados con cisplatino, ifosfamida y vinblastina. Aproximadamente el 50% de estos pacientes logran una respuesta completa, y 25% permanecen en remisión completa durable.[29,30] Los factores pronósticos favorables incluyen sitio primario en testículo, respuesta completa anterior a terapia de primera línea, marcadores bajos, y tumor de bajo volumen.[31] La terapia convencional para pacientes con estas características consiste en cuatro ciclos de cisplatino e ifosfamida combinados con vinblastina o paclitaxel (TEST-C). Después de quimioterapia de rescate, si el paciente

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

presenta respuesta incompleta o recidivas, la quimioterapia de altas dosis es la opción preferida, o debe considerarse cirugía de rescate si un solo sitio de metástasis está presente y es extirpable (TEST-15).

Los pacientes con factores pronósticos desfavorables para terapia de rescate con dosis convencional, tales como respuesta incompleta a terapia de primera línea, y pacientes que requieren terapia de rescate de tercera línea, se consideran para tratamiento con quimioterapia de altas dosis más apoyo autólogo periférico de células germinales derivadas de sangre o bien para estudio clínico. La terapia de tercera línea con dos ciclos de altas dosis de carboplatino más etopósido, con o sin ciclofosfamida (o ifosfamida) resulta en una respuesta completa durable en 15 a 20% de pacientes.[32]

Los factores pronósticos se utilizan para tomar decisiones de tratamiento en pacientes que están siendo considerados para tratamiento con esquema de alta dosis. Los pacientes con sitio primario en testículo y marcadores que se elevan durante la terapia de primera línea se consideran para esquemas de altas dosis como terapia de segunda línea. Los factores predictivos de malos resultados por quimioterapia de alta dosis que incluya carboplatino incluyen una alta concentración sérica de GCh, sitio primario mediastinal, e insensibilidad a cisplatino (tumor refractario absoluto).[33] Generalmente se evita que los pacientes con estos factores se enfrenten a la morbilidad de este tratamiento y se consideran para terapia de investigación o extirpación quirúrgica, especialmente los pacientes con sitio primario mediastinal o un sólo sitio de metástasis.

Los pacientes que no logran una respuesta completa a la terapia de altas dosis casi siempre son incurables. La única excepción es el raro paciente con marcadores tumorales séricos elevados y un sitio solitario de metástasis (casi siempre retroperitoneal) que se somete a extirpación quirúrgica.[34] Todos los demás pacientes se deben considerar para terapia paliativa ambulatoria.

Divulgaciones por el Panel de Cáncer Testicular del NCCN

Al principio de cada reunión del panel para desarrollar las guías del NCCN, los miembros del panel divulgaron los nombres de compañías, fundaciones, y/o agencias proveedoras de fondos de las cuales recibieron apoyo para la investigación; en las que participan en conferencias, juntas directivas; y/o en las cuales tienen acciones de interés variable o patentes. Los miembros del panel indicaron que han recibido apoyo de los siguientes: Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiron Corporation, Genentech, Merck & Co., Pfizer, y Sanofi-Aventis.

Algunos miembros del panel no aceptan ningún apoyo de la industria. El panel no consideró conflictos potenciales de interés como razón suficiente para no permitir la participación de cualquier miembro en las decisiones del panel.

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55(1):10-30.

2. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997;337:242-253.

3. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J et al. Cancer of the testis. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott; 1996:1397-1426.

4. Motzer RJ, Bosl GJ. Testicular cancer and trophoblastic diseases. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, eds: Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill; 1996;602-605.

5. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V et al. Teratoma with malignant transformation: Diverse malignant histologies arising in men with germ-cell tumors. J Urol 1998;159(1):133-138.

6. Scher H, Bosl G, Geller N et al. Impact of symptomatic interval on prognosis of patients with stage III testicular cancer. Urology 1983;21:559-561.

7. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer - management of early disease. The Lancet Oncology 2003;4(12):730-737.

8. Gospodarowicz M, Sturgeon JFG, Jewitt MAS. Early stage and advanced seminoma: Role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. Semin Oncol 1998;25:160-173.

9. Bayley A, Warde P, Milosevic M et al. Surveillance for stage I testicular seminoma: a review. Urologic Oncology 2001;6:139-143.

10. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T et al. Stage I testicular seminoma: Results of adjuvant irradiation and surveillance. J Clin Oncol 1995;13:2255-2262.

11. Shvartz O, Kenryu H, Seltzer M et al. Positron emission tomography in urologic oncology. Cancer Control. 2002;9(4):335-42.

12. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M et al. Management of residual mass in advanced seminoma: Results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol 1998;14:454-460.

13. Mencel PJ, Motzer RJ, Mazumdar M et al. Advanced seminoma: Treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. J Clin Oncol 1994;12:120-126.

14. Hoskin P, Dilly S, Easton D et al. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1986;4:1031-1036.

15. Klepp O, Olsson AM, Henrikson H et al. Prognostic factors in clinical stage I non-seminomatous germ-cell tumors of the testis: Multivariate analysis of a prospective multicenter study. J Clin Oncol 1990;8:509-518.

16. Thijssens K, Vaneerdeweg W, Schrijvers D et al. Retroperitoneal lymph node dissection as adjuvant therapy in the treatment of non-seminomatous testicular cancer. Acta Chir Belg 2003;103(6):599-602.

17. Sheinfeld J, Herr H. Role of surgery in management of germ-cell tumors. Semin Oncol 1998;25:203-209.

18. Davis BE, Herr HW, Fair WR et al. The management of patients

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

with nonseminomatous germ-cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. J Urol 1994;152:111-114.

19. Culine S, Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP. Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchiectomy. J Urol 1996;155(4):1296-1298.

20. Foster R, Bihrle R. Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: When to operate. Cancer control 2002;9(4):277-83.

21. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ-cell tumors. Classic Papers and Current Comments: Highlights of Genitourinary Cancer Research 1998b;2:455-459.

22. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ-cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ-cell cancers. J Clin Oncol 1997;15:594-603.

23. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. J Clin Onc 2003;21(17):3310-3317.

24. Williams SD, Birch R, Einhorn LH et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987;316:1435-1440.

25. Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin vs vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ-cell tumors. J Clin Oncol 1988;6:1231-1238.

26. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ-cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group protocol. J Clin Oncol 1989;7:387-391.

27. Jones RH, Vasey PA. Part II: Testicular cancer - management of advanced disease. The Lancet Oncology 2003;4(12):738-47.

28. Toner GC, Motzer RJ. Poor prognosis germ-cell tumors: Current status and future directions. Semin Oncol 1998;25:194-202.

29. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide + cisplatin regimens as first-line salvage therapy in germ-cell tumors: Response and survival (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1996;14:250.

30. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ-cell tumor. J Clin Oncol 1998;16:2500-2504.

31. Motzer RJ, Geller NL, Tan CC et al. Salvage chemotherapy for patients with germ-cell tumors. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1979-1989). Cancer 1991;67:1305-1310.

32. Motzer RJ, Bosl GJ. High-dose chemotherapy for resistant germ-cell tumors: Recent advances and future directions. J Natl Cancer Inst 1992;84:1703-1709.

33. Beyer J, Kramer A, Mandanas R et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ-cell tumors: A multivariate analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 1996;14:2638-2645.

34. Wood DP, Herr H, Motzer RJ et al. Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with non-seminomatous

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

germ-cell tumors and elevated serum tumor markers. Cancer 1992;70:2354-2357.

Lecturas recomendadas:

Donohue JP. Evolution of retroperitoneal lymphadenectomy (RPLND) in the management of non-seminomatous testicular cancer (NSGCT). Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2003; 21:129-132.

Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumors: a randomized trial. Australian and New Zealand Germ Cell trial group. Lancet 2001;357(9258):739-45.

Versión 1.2006, 10/24/05 © 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.**

NCCN National Comprehensive Cancer Network

Guías de Práctica Clínica en Oncología – v.1.2006

Cáncer de Mama

Versión 1.2006

Miembros del Panel de Cáncer de Mama del NCCN

* Robert W. Carlson, MD/Chair †
Stanford Hospital and Clinics

Benjamin O. Anderson, MD ¶
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Harold J. Burstein, MD, PhD †
Dana-Farber/Partners CancerCare

W. Bradford Carter, MD ¶
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute at the University of South Florida

* Stephen B. Edge, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

William B. Farrar, MD ¶
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute at The Ohio State University

Lori J. Goldstein, MD †
Fox Chase Cancer Center

William J. Gradishar, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Daniel F. Hayes, MD †
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Clifford Hudis, MD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Mohammad Jahanzeb, MD ‡
St. Jude Children's Research Hospital/ University of Tennessee Cancer Institute

Britt-Marie Ljung, MD ≠
UCSF Comprehensive Cancer Center

Lawrence B. Marks, MD §
Duke Comprehensive Cancer Center

* Beryl McCormick, MD §
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Lisle M. Nabell, MD ‡
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

Lori J. Pierce, MD §
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Elizabeth C. Reed, MD † ξ
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Samuel M. Silver, MD, PhD ‡ ξ
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Mary Lou Smith, JD, MBA ¥
Consultant

George Somlo, MD ‡ ξ
City of Hope Cancer Center

* Richard Theriault, DO, MBA †
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

John H. Ward, MD ‡
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Eric P. Winer, MD †
Dana-Farber/Partners CancerCare

Antonio C. Wolff, MD †
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins University

† Oncología médica	§ Radioterapia
‡ Hemato/oncología	ξ Trasplante de Médula Ósea
¶ Cirugía oncológica	¥ Apoyo a pacientes
≠ Patología	* Miembro del comité de redacción

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de mama

Contenido

Miembros del Panel de Cáncer de Mama

Cáncer de mama no invasivo
- Carcinoma lobulillar in situ (LCIS-1)
- Carcinoma ductal in situ (DCIS-1)

Cáncer de mama invasivo
- Etapa clínica, estudios(BINV-1)
- Terapia locorregional de etapas clínicas I, IIA, o IIB or T3,N1,M0 (BINV-2)
- Terapia sistémica adyuvante (BINV-4)
- Guía de quimioterapia preoperatoria
  - Etapa clínica IIA, IIB, estudios (BINV-10)
  - Tratamiento primario, terapia adyuvante (BINV-11)
  - Etapa Clínica IIIA, IIIB, IIIC, y IV, estudios (BINV-13)
  - Quimioterapia preoperatoria,terapia locorregional , terapia adyuvante (BINV-14)
- Vigilancia/seguimiento, estudios de recidiva o estudios iniciales para etapa IV (BINV-15)
- Tratamiento de recidiva/enfermedad etapa IV (BINV-16)
- Terapia de seguimiento para tratamiento hormonal de recidiva/etapa IV (BINV-17)

Cáncer de mama invasivo (continúa)
- Estadificación axilar quirúrgica - Etapa I, IIA,y IIB (BINV-A)
- Disección axilar (BINV-B)
- Estado de los márgenes en carcinoma infiltrante (BINV-C)
- Contraindicaciones en terapia conservadora de mama que requiere radioterapia (BINV-D)
- Terapia hormonal adyuvante (BINV-E)
- Quimioterapia adyuvante (BINV-F)
- Definición de menopausia (BINV-G)
- Terapia hormonal subsecuente (BINV-H)
- Esquemas de preferencia en quimioterapia para cáncer de mama recidivante o metastásico (BINV-I)

Consideraciones Especiales
- Tumor filoides (PHYLL-1)
- Enfermedad de Paget (PAGETS-1)
- Cáncer de mama y embarazo (PREG-1)

Para ayuda en la utilización de estos documentos, dé un click aquí

Indice de guías

Imprimir la guía

Ordene la versión para pacientes

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

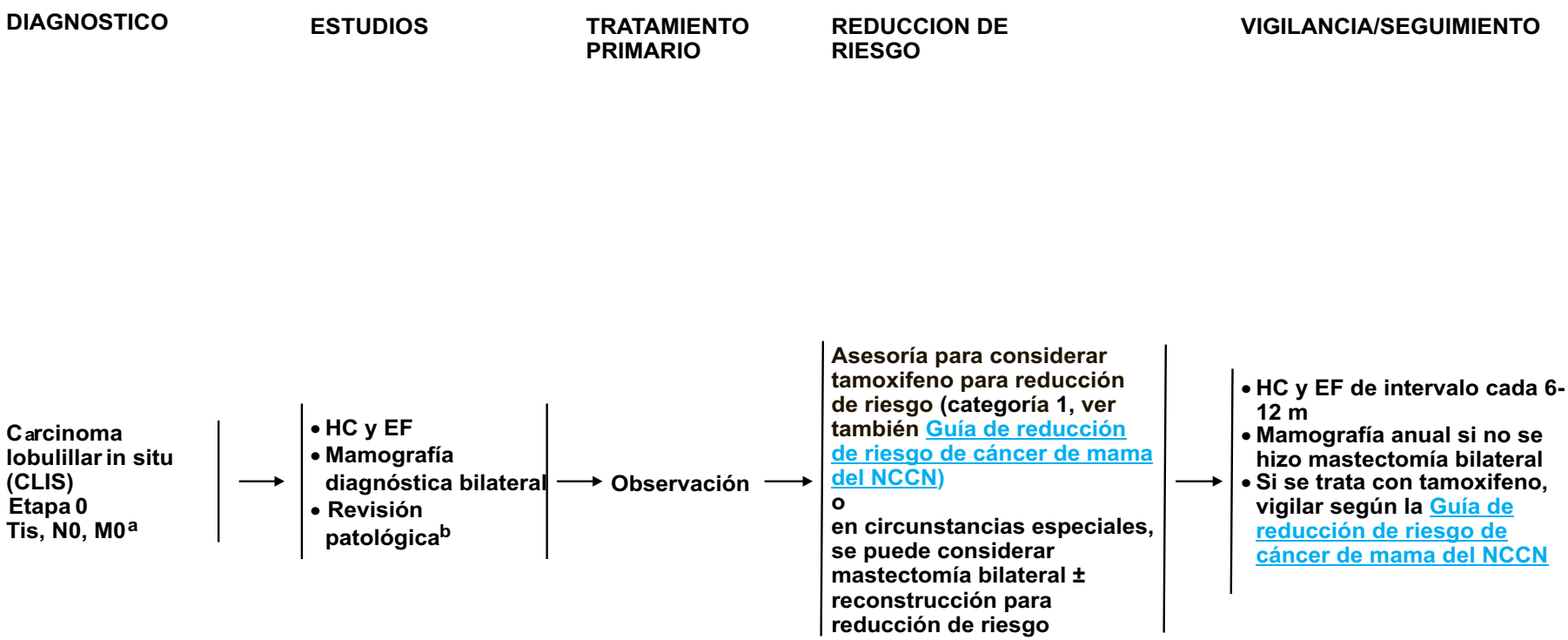
Resumen de Actualizaciones

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, traducidas y reproducidas por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) con permiso de NCCN. Derechos reservados. Estas guías y las ilustraciones que contienen no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN. ©2005.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Carcinoma lobulillar *in situ*

Índice de Guías
Contenido Cáncer de Mama
Estadificación, MS, Referencias



[a] Ver Guías de escrutinio y diagnóstico de cáncer de mama del NCCN.

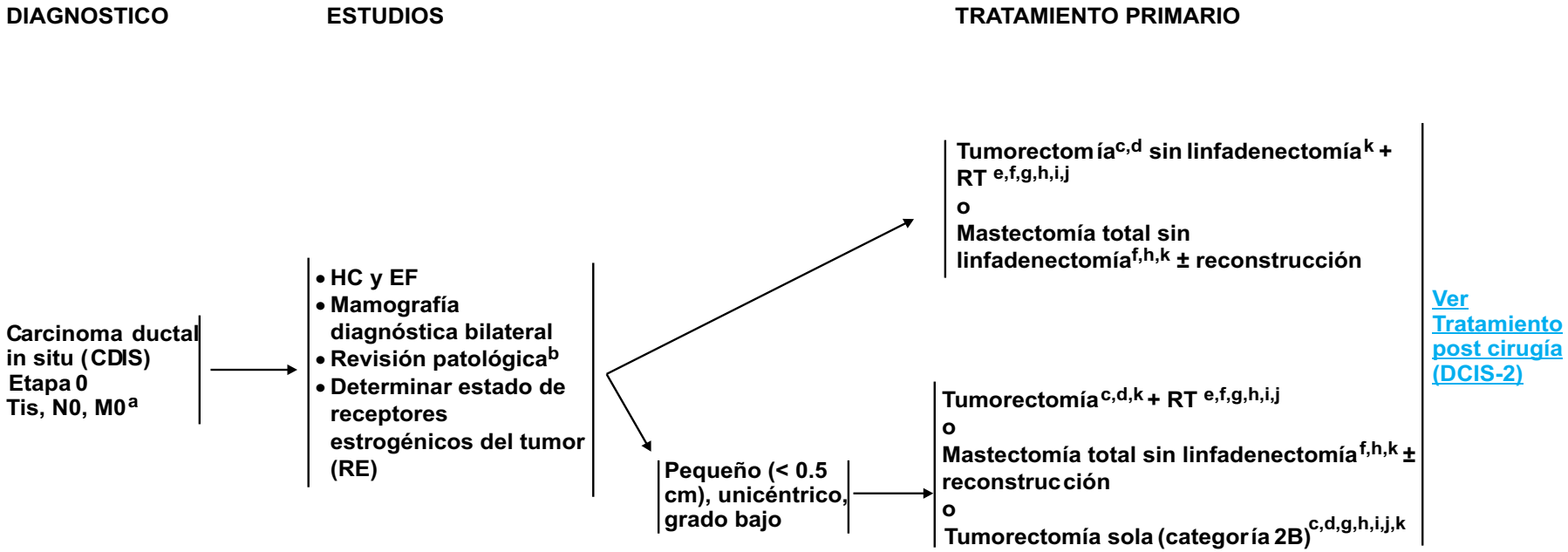
[b] El panel avala el protocolo del College of American Pathology para el reporte de todos los carcinomas de mama invasivos y no invasivos. http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/protocols_index.html

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Carcinoma ductal *in situ*

Índice de Guías
Contenido Cáncer de Mama
Estadificación, MS, Referencias



[a] Ver Guías de escrutinio y diagnóstico de cáncer de mama del NCCN.

[b] El panel avala el protocolo del College of American Pathology para el reporte de todos los carcinomas de mama invasivos y no invasivos. http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/protocols_index.html

[c] Se pueden hacer re-resecciones para intentar obtener márgenes negativos en pacientes que deseen manejo conservador. Las pacientes no susceptibles de alcanzar márgenes libres deben someterse a mastectomía total.

[d] Ver estado de los márgenes en CDIS (DCIS-A).

[e] Radiación a toda la mama con refuerzo al lecho tumoral (con fotones, braquiterapia o haz de electrones). El refuerzo al lecho tumoral se recomienda especialmente en las pacientes de 50 años o menos. La radiación mamaria parcial se debe llevar a cabo solamente como parte de un estudio clínico prospectivo de alta calidad.

[f] La sobrevida a largo plazo con mastectomía comparada con extirpación y radiación parece ser equivalente.

[g] Se debe documentar la resección completa por medio de análisis de márgenes, mamografía del especimen y mamografía post extirpación cuando esté indicado.

[h] Las pacientes en quienes la mastectomía total o re-resección demuestren tumor invasivo se deben manejar como enfermedad etapa I o etapa II, incluyendo estadificación de ganglios linfáticos.

[i] Ver contraindicaciones para terapia de conservación mamaria (BINV-D).

[j] Estudios prospectivos han demostrado que la radiación a toda la mama reduce el riesgo de recidiva de cáncer de mamario ipsilateral invasivo después de extirpación de CDIS. Algunas pacientes se pueden tratar con extirpación solamente, en especial si la paciente está dispuesta a aceptar un mayor riesgo de recidiva local. Otros factores que se deben considerar son la edad de la paciente, comorbilidad, márgenes tumorales y grado tumoral.

[k] No se recomienda la estadificación de ganglios axilares en mujeres con CDIS aparentemente puro. Sin embargo, una baja proporción de pacientes con CDIS aparentemente puro presentará cáncer invasivo cuando se lleve a cabo la cirugía definitiva. Por lo tanto, se puede considerar llevar a cabo un procedimiento de ganglio centinela si la paciente con CDIS aparentemente puro se va a tratar con mastectomía o extirpación en un sitio anatómico que comprometa un futuro procedimiento de ganglio centinela.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

DCIS-1

Carcinoma ductal *in situ*

TRATAMIENTO POST CIRUGÍA DE CDIS

Terapia adyuvante:
Considerar tamoxifeno durante 5 años en:
- **Pacientes tratadas con terapia conservadora de mama (tumorectomía) y RT (categoría 1)[I], especialmente en las que presentan CDIS con RE positivo. Los beneficios del tamoxifeno en CDIS con RE negativo no se han determinado**
- **Pacientes tratadas con extirpación solamente[I]**

Terapia de reducción de riesgo:
- **Asesoría para considerar tamoxifeno para reducción de riesgos (categoría 2B). Ver también la Guía de reducción de riesgo de cáncer de mama del NCCN**

VIGILANCIA/SEGUIMIENTO

- **HC y EF a intervalo semestral durante 5 años, después anualmente**
- **Mamografía anual**
- **Si trata con tamoxifeno, vigilar de acuerdo con la Guía de reducción de riesgo de cáncer de mama del NCCN**

[I]La información disponible sugiere que el tamoxifeno reduce riesgos en la mama ipsilateral que recibió terapia conservadora y en la mama contralateral en pacientes con mastectomía o conservación mamaria con tumores con RE positivos. Como no se ha demostrado una ventaja en la sobrevida, es importante la evaluación individual de riesgos y beneficios (Ver también la Guía de reducción de riesgo de cáncer de mama 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.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESTADO DE LOS MARGENES EN CDIS

Hay controversia importante en cuanto a la definición de un margen patológico negativo en CDIS. La controversia se origina de la heterogeneidad del tumor, las dificultades para distinguir el espectro de condiciones hiperplásicas, consideraciones anatómicas de la localización del margen e información prospectiva inadecuada sobre factores pronósticos en CDIS. Los márgenes mayores a 10mm se aceptan de manera general como negativos (pero puede ser excesivo y llevar a un resultado cosmético menos óptimo). Los márgenes menores a 1 mm se consideran inadecuados. No hay información suficiente para hacer declaraciones definitivas en cuanto a márgenes entre 1 y 10 mm.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de mama invasivo

ETAPA CLÍNICA

Etapa I
T1, N0, M0
o
Etapa IIA
T0, N1, M0
T1, N1, M0
T2, N0, M0
o
Etapa IIB
T2, N1, M0
T3, N0, M0
o
T3, N1, M0

→

ESTUDIOS

- **HC y EF**
- **BHC, plaquetas**
- **Pruebas de función hepática**
- **Imagenología de Tórax**
- **Mamografía diagnóstica bilateral, ultrasonido en caso necesario**
- **Examen patológico[a]**
- **Determinación de receptores tumorales de estrógeno/progesterona (RE/RP) y status de HER-2[b]**
- **Se puede considerar resonancia magnética de mama con antena de mama en terapia conservadora de mama para evaluación preoperatoria de la extensión de la enfermedad y detección de tumor mamográficamente oculto (opcional). La toma de decisiones respecto a terapia conservadora de mama no se debe hacer basándose solamente en imágenes de RM en ausencia de muestras de tejido.**
- **Gamagrama óseo (opcional) (está indicado si hay síntomas localizados o fosfatasa alcalina elevada o T3, N1, M0) (categoría 2B)**
- **TAC o US o RM abdominal (opcional para etapa IIA o IIB, indicada para elevación de fosfatasa alcalina, pruebas de función hepática anormales o T3, N1, M0) (categoría 2B)**

→ **Ver terapia locorregional (BINV-2)**

[a]El panel avala el protocolo del College of American Pathology para el reporte de todos los carcinomas de mama invasivos y no invasivos. Http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/protocols_index.html

[b]Las pruebas de HER-2 se deben hacer utilizando IHC y/o FISH. Un resultado IHC de 2+ se debe confirmar con FISH.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DE ENFERMEDAD EN ETAPA CLÍNICA I, IIA, IIB ó T3, N1, M0

Tumorectomía con estadificación axilar quirúrgica (categoría 1)[c,d]
Ver Estadificación axilar quirúrgica (BINV-A)

- **≥ 4 ganglios axilares positivos[e]** → **RT a mama total con refuerzo[f] (fotones, braquiterapia, o electrones) al lecho tumoral y área supraclavicular (categoría 1). Considerar RT a los ganglios mamarios internos[g] (categoría 3). Se puede aplicar RT concurrente con CMF (categoría 2B) o seguir con quimioterapia cuando esté indicado.**
- **1-3 ganglios axilares positivos** → **RT a mama total con refuerzo[f] (fotones, braquiterapia, o electrones) al lecho tumoral y área supraclavicular (categoría 1). Considerar RT a los ganglios mamarios internos[g] (categoría 3). Se puede aplicar RT concurrente con CMF (categoría 2B) o seguir con quimioterapia cuando esté indicado.**
- **Ganglios axilares negativos** → **RT a toda la mama con refuerzo[f] (fotones, braquiterapia, o electrones) al lecho tumoral.[h] Se puede aplicar RT concurrente con CMF (categoría 2B) o seguir con quimioterapia cuando esté indicado.**

→ Ver BINV-4

o

Mastectomía total con estadificación axilar quirúrgica[c] (categoría 1) ± reconstrucción
Ver Estadificación axilar quirúrgica (BINV-A)

→ Ver terapia locorregional (BINV-3)

o

Si es T2 o T3 y se cumplen criterios de terapia conservadora de mama excepto tamaño → Considerar Guías de quimioterapia preoperatoria (BINV-10)

[c] Ver Disección axilar (BINV-B) y Estado de los márgenes en carcinoma infiltrante (BINV-C).

[d] Ver Contraindicaciones para terapia conservadora de mama (BINV-D).

[e] Se debe considerar estadificación adicional incluyendo gamagrama óseo y TAC/US/RM abdominal; TAC de tórax (categoría 2B).

[f] RT a mama total con refuerzo (fotones, braquiterapia o electrones) a lecho tumoral. Se recomienda especialmente en menores de 50 años. La irradiación a mama parcial se debe hacer solo como parte de un estudio clínico prospectivo de alta calidad.

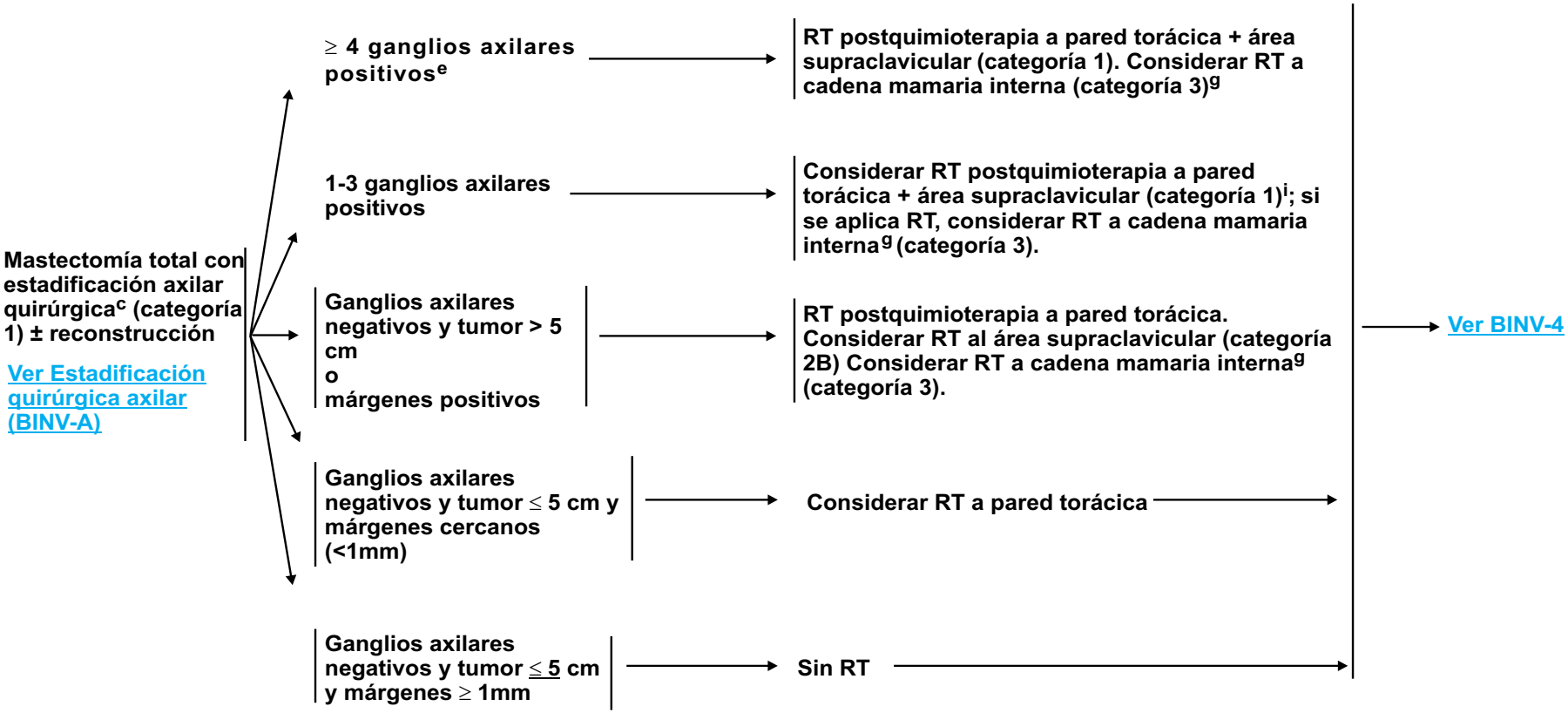
[g] La RT se debe aplicar a los ganglios mamarios internos si son clínica o patológicamente positivos; si no es así, el tratamiento de los ganglios mamarios internos queda sujeto al criterio del radio-oncólogo tratante. Se debe utilizar planeación de tratamiento con TAC en todos los casos en que se administre RT a los ganglios mamarios internos.

[h] Se puede omitir la radiación a la mama en pacientes mayores de 70 años con tumores T1 de receptores positivos y ganglios clínicamente negativos que reciben terapia hormonal adyuvante (categoría 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.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

TERAPIA LOCORREGIONAL DE ENFERMEDAD EN ETAPA CLÍNICA I, IIA, IIB ó T3, N1, M0



[c] Ver Disección axilar (BINV-B) y Estado de los márgenes en carcinoma infiltrante (BINV-C).

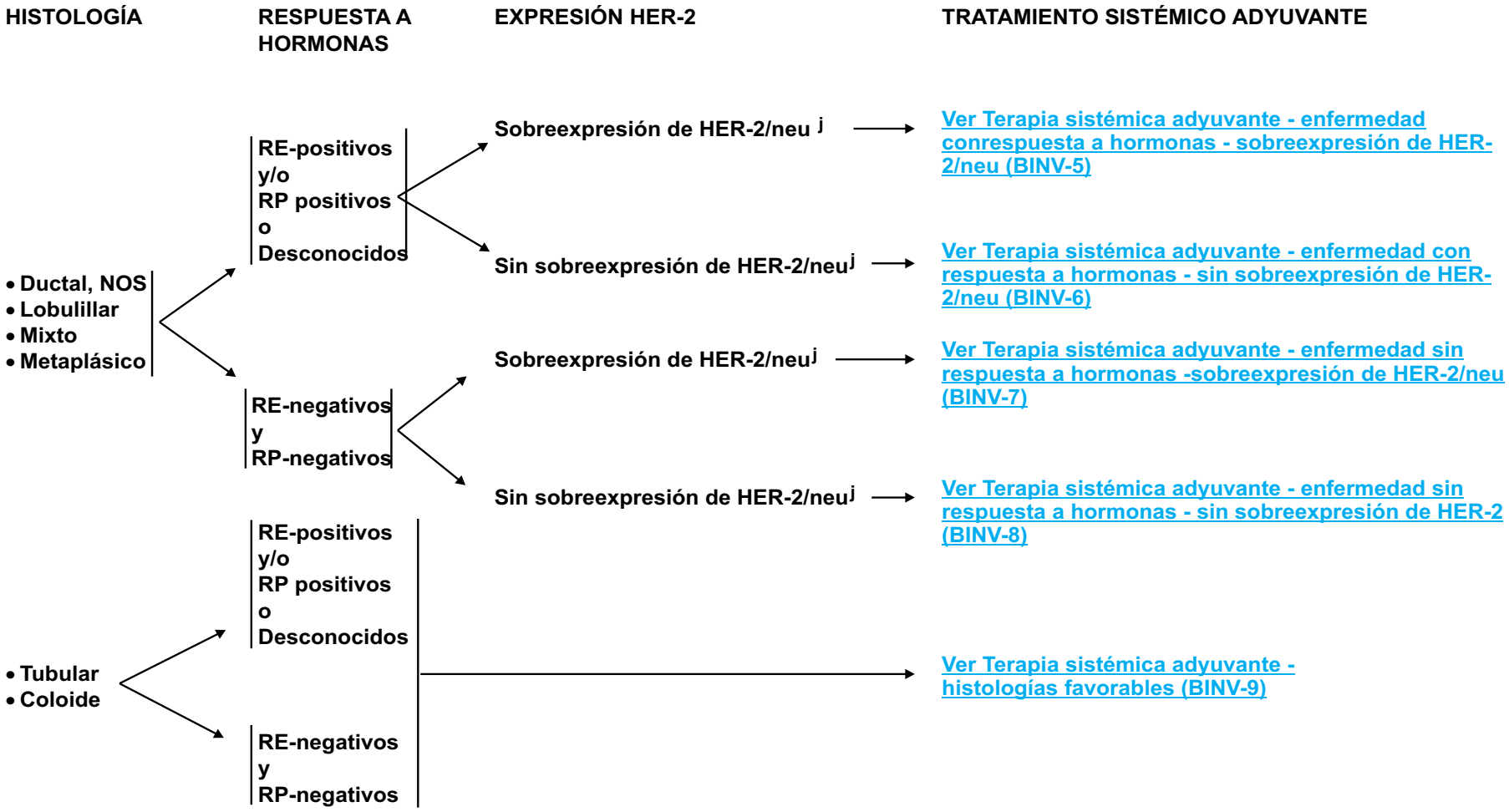
[e] Se debe considerar estadificación adicional incluyendo gamagrama óseo y TAC/US/RM abdominal; TAC de tórax (categoría 2B).

[g] La RT se debe aplicar a los ganglios mamarios internos si son clínica o patológicamente positivos; si no es así, el tratamiento de los ganglios mamarios internos queda sujeto al criterio del radio-oncólogo tratante. Se debe utilizar planeación de tratamiento con TAC en todos los casos en que se administre RT a los ganglios mamarios internos.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de mama invasivo

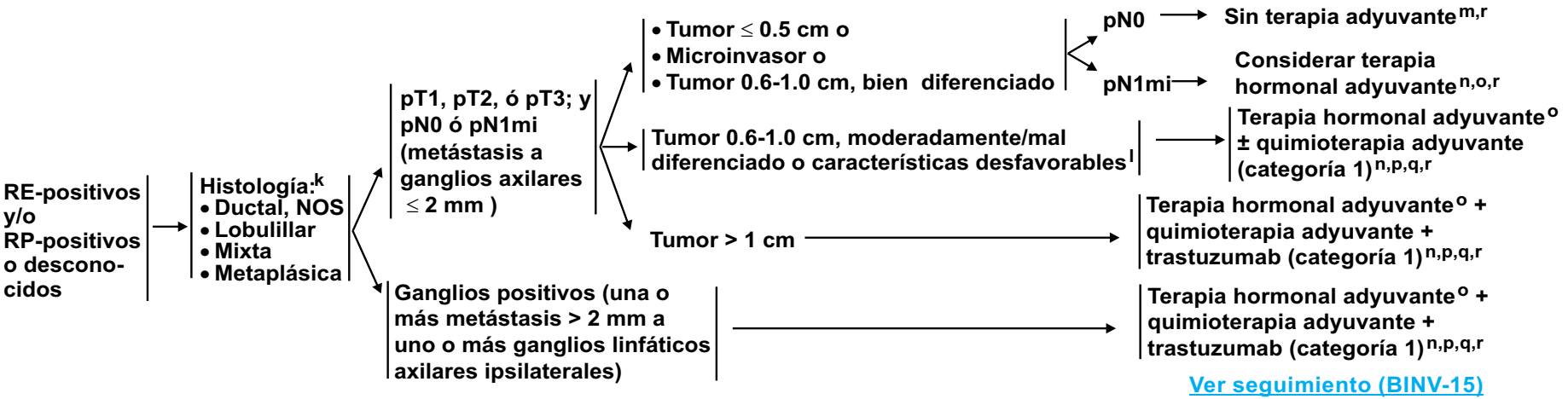


[j] Se considera que HER-2 presenta sobreexpresión mediante IHC de 3+ o amplificación con FISH de 2.1 o mayor. Un IHC de 2+ se deberá confirmar con FISH.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE - ENFERMEDAD CON RESPUESTA A HORMONAS -CON SOBREEXPRESIÓN DE HER-2/NEU[j]



Ver seguimiento (BINV-15)

Ver Terapia hormonal adyuvante (BINV-E) y quimioterapia adyuvante (BINV-F)

[j] Se considera que HER-2 presenta sobreexpresión mediante IHC de 3+ o amplificación con FISH de 2.1 o mayor. Un IHC de 2+ se deberá confirmar con FISH.

[k] Se debe asignar el grado del carcinoma ductal y lobulillar mixto al igual que el carcinoma metaplásico a partir del componente ductal y el tratamiento se debe basar en esta asignación de grado. El componente metaplásico o mixto no altera el pronóstico.

[l] Características desfavorables: invasión angiolinfática, grado nuclear alto, grado histológico alto.

[m] Si el tumor tiene RE positivos, considerar hormonoterapia para reducir el riesgo y disminuir el pequeño riesgo de recidiva.

[n] La evidencia sugiere que la magnitud del beneficio de la ablación ovárica con cirugía o radiación en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos es similar al que se logra con CMF solo. Las primeras evidencias sugieren beneficios similares con supresión ovárica (p.ej., agonistas o antagonistas de LHRH) que con ablación ovárica. La combinación de ablación/supresión ovárica más hormonoterapia puede ser superior a supresión sola. El beneficio de ablación/supresión en mujeres premenopáusicas que han recibido quimioterapia adyuvante es incierto.

[o] Ver Terapia hormonal adyuvante (BINV-E).

[p] La quimioterapia y hormonoterapia utilizadas como terapia adyuvante se deben administrar de manera secuencial con hormonoterapia después de quimioterapia. Los beneficios de la quimioterapia y hormonoterapia son aditivos. Sin embargo, el beneficio absoluto de la quimioterapia puede ser poco. La decisión de agregar quimioterapia a hormonoterapia se debe individualizar, especialmente en aquellas pacientes con pronóstico favorable y en mujeres de ≥ 60 años en donde el incremento en beneficio de la quimioterapia puede ser menor. Los datos disponibles sugieren que la hormonoterapia secuencial o concurrente con RT es aceptable.

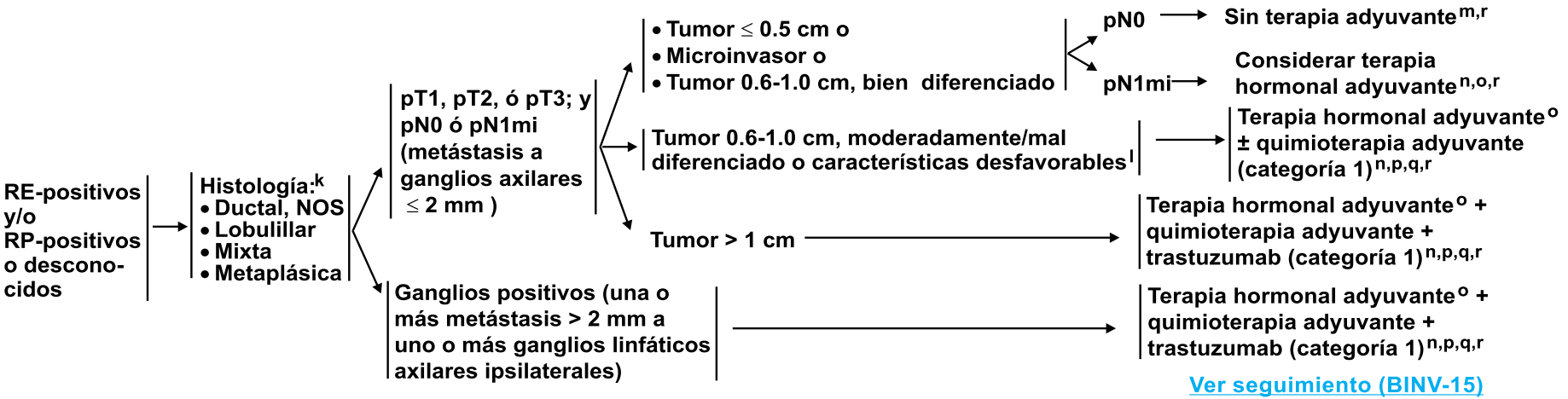
[q] No existen datos suficientes para recomendar quimioterapia para pacientes mayores de 70 años. Se debe individualizar el tratamiento considerando condiciones comórbidas.

[r] Información limitada sugiere que un análisis de 21 genes de RT-PCR (Onco*type* DX) puede proporcionar información pronóstica y predecir el beneficio, o falta del mismo, con la quimioterapia en mujeres con cáncer de mama con ganglios axilares negativos y receptores hormonales positivos tratadas con tamoxifeno. El panel está en espera de estudios adicionales antes de emitir alguna recomendación específica respecto a este análisis o alguno similar (tal como MammaPrint).

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE - ENFERMEDAD CON RESPUESTA A HORMONAS -CON SOBREEXPRESIÓN DE HER-2/NEU[j]



Ver seguimiento (BINV-15)
Ver Terapia hormonal adyuvante (BINV-E) y quimioterapia adyuvante (BINV-F)

[j] Se considera que HER-2 presenta sobreexpresión mediante IHC de 3+ o amplificación con FISH de 2.1 o mayor. Un IHC de 2+ se deberá confirmar con FISH.

[k] Se debe asignar el grado del carcinoma ductal y lobulillar mixto al igual que el carcinoma metaplásico a partir del componente ductal y el tratamiento se debe basar en esta asignación de grado. El componente metaplásico o mixto no altera el pronóstico.

[l] Características desfavorables: invasión angiolinfática, grado nuclear alto, grado histológico alto.

[m] Si el tumor tiene RE positivos, considerar hormonoterapia para reducir el riesgo y disminuir el pequeño riesgo de recidiva.

[n] La evidencia sugiere que la magnitud del beneficio de la ablación ovárica con cirugía o radiación en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos es similar al que se logra con CMF solo. Las primeras evidencias sugieren beneficios similares con supresión ovárica (p.ej., agonistas o antagonistas de LHRH) que con ablación ovárica. La combinación de ablación/supresión ovárica más hormonoterapia puede ser superior a supresión sola. El beneficio de ablación/supresión en mujeres premenopáusicas que han recibido quimioterapia adyuvante es incierto.

[o] Ver Terapia hormonal adyuvante (BINV-E).

[p] La quimioterapia y hormonoterapia utilizadas como terapia adyuvante se deben administrar de manera secuencial con hormonoterapia después de quimioterapia. Los beneficios de la quimioterapia y hormonoterapia son aditivos. Sin embargo, el beneficio absoluto de la quimioterapia puede ser poco. La decisión de agregar quimioterapia a hormonoterapia se debe individualizar, especialmente en aquellas pacientes con pronóstico favorable y en mujeres de ≥ 60 años en donde el incremento en beneficio de la quimioterapia puede ser menor. Los datos disponibles sugieren que la hormonoterapia secuencial o concurrente con RT es aceptable.

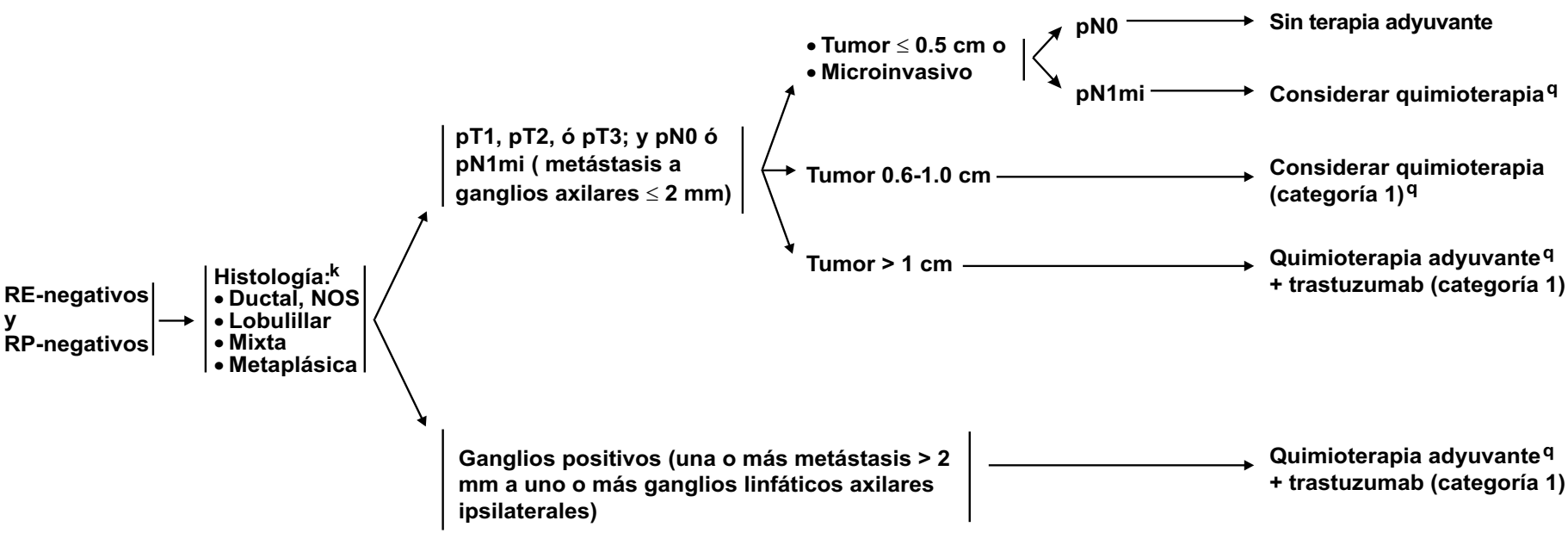
[q] No existen datos suficientes para recomendar quimioterapia para pacientes mayores de 70 años. Se debe individualizar el tratamiento considerando condiciones comórbidas.

[r] Información limitada sugiere que un análisis de 21 genes de RT-PCR (Oncotype DX) puede proporcionar información pronóstica y predecir el beneficio, o falta del mismo, con la quimioterapia en mujeres con cáncer de mama con ganglios axilares negativos y receptores hormonales positivos tratadas con tamoxifeno. El panel está en espera de estudios adicionales antes de emitir alguna recomendación específica respecto a este análisis o alguno similar (tal como MammaPrint).

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE - ENFERMEDAD SIN RESPUESTA A HORMONAS -CON SOBREEXPRESIÓN DE HER-2/NEU[j]



[j] Se considera que HER-2 presenta sobreexpresión mediante IHC de 3+ o amplificación con FISH de 2.1 o mayor. Un IHC de 2+ se deberá confirmar con FISH.

[k] Se debe asignar el grado del carcinoma ductal y lobulillar mixto al igual que el carcinoma metaplásico a partir del componente ductal y el tratamiento se debe basar en esta asignación de grado. El componente metaplásico o mixto no altera el pronóstico.

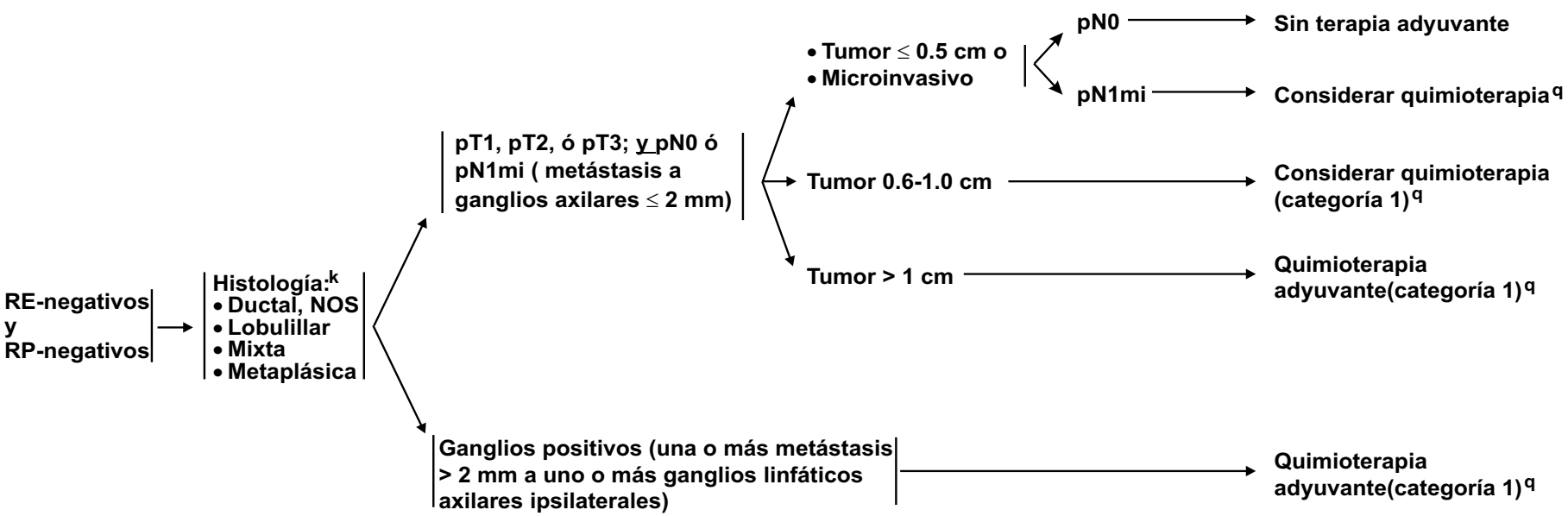
[q] No existen datos suficientes para recomendar quimioterapia para pacientes mayores de 70 años. Se debe individualizar el tratamiento considerando condiciones comórbidas.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

BINV-7

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE -ENFERMEDAD SIN RESPUESTA A HORMONAS - SIN SOBREEXPRESIÓN HER-2/NEU[j]



[j] Se considera que HER-2 presenta sobreexpresión mediante IHC de 3+ o amplificación con FISH de 2.1 o mayor. Un IHC de 2+ se deberá confirmar con FISH.

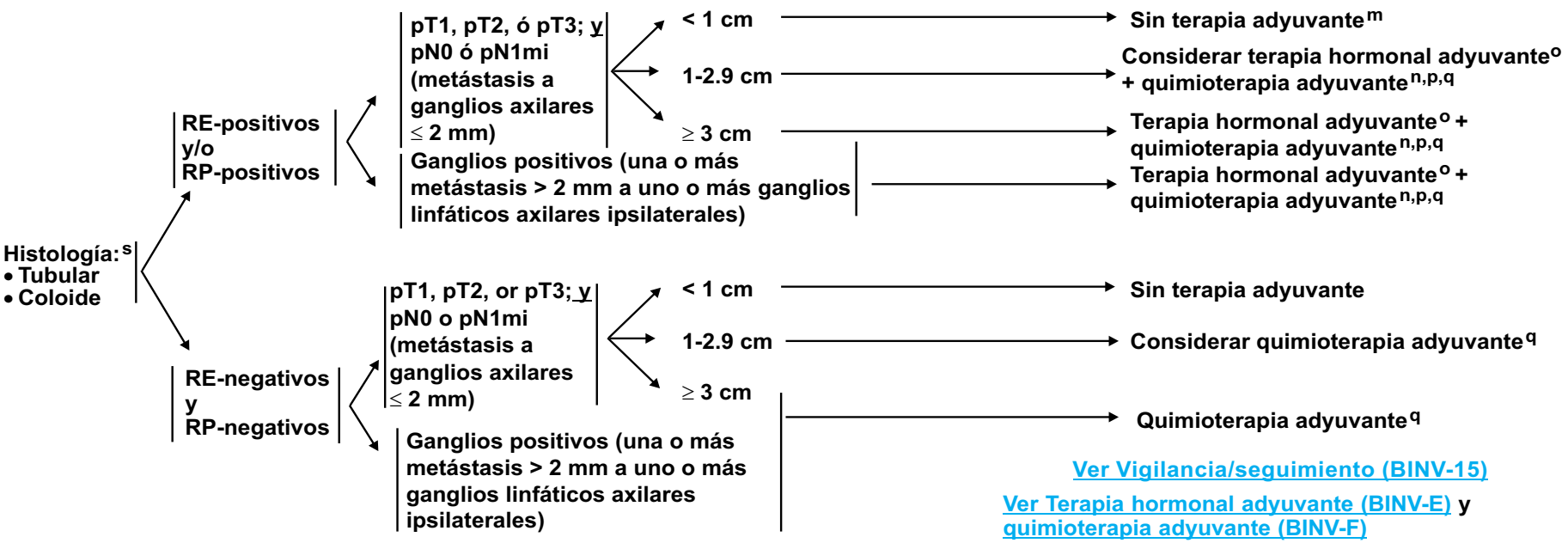
[k] Se debe asignar el grado del carcinoma ductal y lobulillar mixto al igual que el carcinoma metaplásico a partir del componente ductal y el tratamiento se debe basar en esta asignación de grado. El componente metaplásico o mixto no altera el pronóstico.

[q] No existen datos suficientes para recomendar quimioterapia para pacientes mayores de 70 años. Se debe individualizar el tratamiento considerando condiciones comórbidas.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE - HISTOLOGÍAS FAVORABLES



Ver Vigilancia/seguimiento (BINV-15)

Ver Terapia hormonal adyuvante (BINV-E) y quimioterapia adyuvante (BINV-F)

[m] Si el tumor tiene RE positivos, considerar hormonoterapia para reducir el riesgo y disminuir el pequeño riesgo de recidiva.

[n] La evidencia sugiere que la magnitud del beneficio de la ablación ovárica con cirugía o ablación en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos es similar al que se logra con CMF solo. Las primeras evidencias sugieren beneficios similares con supresión ovárica (p.ej., agonistas o antagonistas de LHRH) que con ablación ovárica. La combinación de ablación/supresión ovárica más hormonoterapia puede ser superior a supresión sola. El beneficio de ablación/supresión en mujeres premenopáusicas que han recibido quimioterapia adyuvante es incierto.

[o] Ver Terapia hormonal adyuvante (BINV-E).

[p] La quimioterapia y hormonoterapia utilizadas como terapia adyuvante se deben administrar de manera secuencial con hormonoterapia después de quimioterapia. Los beneficios de la quimioterapia y hormonoterapia son aditivos. Sin embargo, el beneficio absoluto de la quimioterapia puede ser poco. La decisión de agregar quimioterapia a hormonoterapia se debe individualizar, especialmente en aquellas pacientes con pronóstico favorable y en mujeres de ≥ 60 años en donde el incremento en beneficio de la quimioterapia puede ser menor. Los datos disponibles sugieren que la hormonoterapia secuencial o concurrente con RT es aceptable.

[q] No existen datos suficientes para recomendar quimioterapia para pacientes mayores de 70 años. Se debe individualizar el tratamiento considerando condiciones comórbidas.

[s] Ver párrafo de texto para carcinoma medular (MS-19).

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Guía de quimioterapia preoperatoria

ETAPA CLÍNICA

Etapa IIA
T2, N0, M0

Etapa IIB
T2, N1, M0
T3, N0, M0

Etapa IIIA
T3, N1, M0

y

Se cumplen criterios para cirugía conservadora de mama excepto tamaño del tumor

→

ESTUDIOS

- **HC y EF**
- **BHC, plaquetas**
- **Pruebas de función hepática**
- **Imagenología de tórax**
- **Mamografía diagnóstica bilateral, ultrasonido en caso necesario**
- **Examen patológico**
- **Determinación de estado de RE/RP del tumor y status de HER-2[b]**
- **Se puede considerar RM con antena de mama para terapia conservadora de mama en evaluación preoperatoria de la extensión de la enfermedad y detección de tumor mamográficamente oculto (opcional). La toma de decisiones respecto a terapia conservadora de mama no se debe hacer basándose solamente en imágenes de RM en ausencia de muestras de tejido.**
- **El gamagrama óseo (opcional) (indicado si hay síntomas localizados o está elevada la fosfatasa alcalina o si T3, N1, M0) (categoría 2B)**
- **TAC de abdomen o US o RM (opcional para etapa IIA o IIB, indicada si está elevada la fosfatasa alcalina, si las PFH son anormales o si T3, N1, M0) (categoría 2B)**

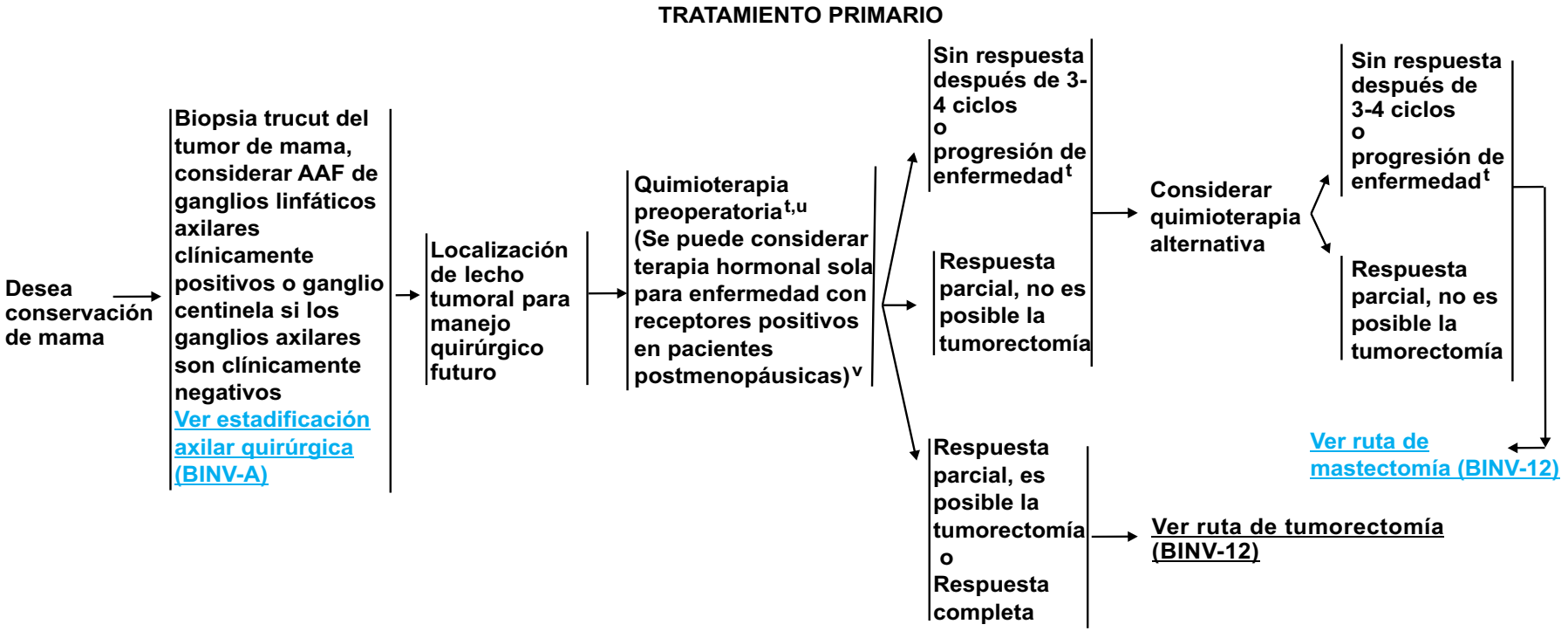
→ **Ver Tratamiento primario (BINV-11)**

[b]Las pruebas de HER-2 se deben hacer utilizando IHC y/o FISH. Un resultado IHC de 2+ se debe confirmar con FISH.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Guía de quimioterapia preoperatoria



[t]Varios esquemas de quimioterapia combinada o monodroga tienen actividad en plan preoperatorio. En general, los esquemas de quimioterapia recomendados en terapia adyuvante (Ver BINV-F) se pueden recomendar en circunstancias preoperatorias. Si se trata con terapia hormonal, se prefiere un inhibidor de aromatasa en mujeres postmenopáusicas.

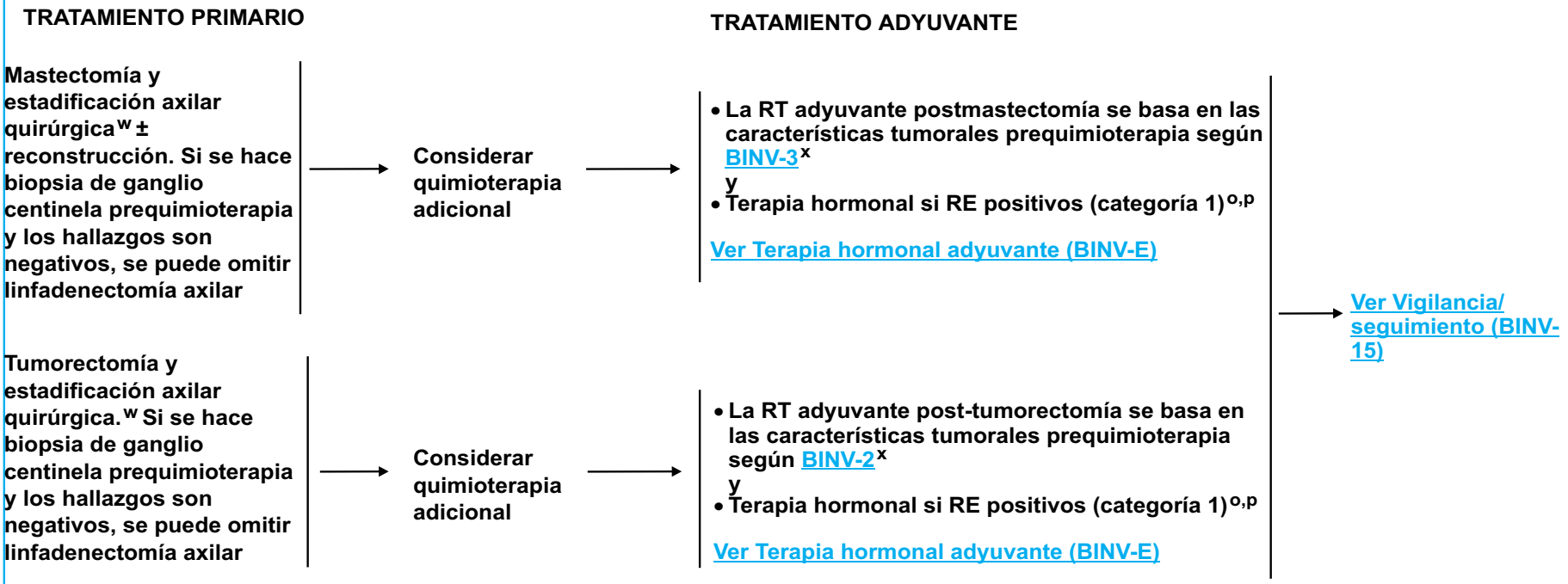
[u]Las pacientes con tumores con sobreexpresión de HER-2/neu se deben considerar para quimioterapia neoadyuvante incorporando trastuzumab (Ver BINV-F).

[v]Definición de Menopausia (Ver BINV-G).

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Guía de quimioterapia preoperatoria



[o] Ver Terapia hormonal adyuvante (BINV-E).

[p] La quimioterapia y hormonoterapia utilizadas como terapia adyuvante se deben administrar de manera secuencial con hormonoterapia después de quimioterapia. Los beneficios de la quimioterapia y hormonoterapia son aditivos. Sin embargo, el beneficio absoluto de la quimioterapia puede ser poco. La decisión de agregar quimioterapia a hormonoterapia se debe individualizar, especialmente en aquellas pacientes con pronóstico favorable y en mujeres de ≥ 60 años en donde el incremento en beneficio de la quimioterapia puede ser menor. Los datos disponibles sugieren que la hormonoterapia secuencial o concurrente con RT es aceptable.

[w] La estadificación axilar puede incluir biopsia de ganglio centinela (categoría 3) o disección nivel I/II.

[x] Radiación a mama total con refuerzo (fotones, braquiterapia o electrones) aplicado al lecho tumoral. Especialmente se recomienda refuerzo al lecho tumoral en pacientes de 50 años o menos. Si los ganglios de la cadena linfática mamaria interna son clínicamente o patológicamente positivos, se debe aplicar RT a los ganglios mamarios internos. De no ser así, el tratamiento para los ganglios mamarios internos queda a discreción del radiólogo oncólogo. Se debe usar planeación de tratamiento con TAC en todos los casos en que se aplique RT al campo de ganglios mamarios internos.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

CÁNCER DE MAMA INVASIVO LOCALMENTE AVANZADO

ETAPA CLÍNICA

Etapa IIIA
T0, N2, M0
T1, N2, M0
T2, N2, M0
T3, N2, M0

(Pacientes en Etapa IIIA con T3, N1, M0 ver BINV-1)

Etapa IIIB
T4, N0, M0
T4, N1, M0
T4, N2, M0

Etapa IIIC
Cualquier T, N3, M0

ESTUDIOS

- **HC y EF**
- **BHC, plaquetas**
- **Pruebas de función hepática**
- **Imagenología de tórax**
- **Examen patológico**
- **Determinación prequimioterapia de estado de RE/RP del tumor y status de HER-2[b]**
- **Mamografía diagnóstica bilateral, ultrasonido en caso necesario**
- **Gamagrama óseo (categoría 2B)**
- **TAC de abdomen o US o RM (categoría 2B)**
- **Se puede considerar resonancia magnética nuclear de mama con antena de mama en terapia conservadora de mama para evaluación preoperatoria de la extensión de la enfermedad y detección de tumor mamográficamente oculto (opcional). La toma de decisiones respecto a terapia conservadora de mama no se debe hacer basándose solamente en imágenes de RMN en ausencia de muestras de tejido.**

→ Ver Quimioterapia preoperatoria y tratamiento locorregional (BINV-14)

Etapa IV
cualquier T, cualquier N, M1

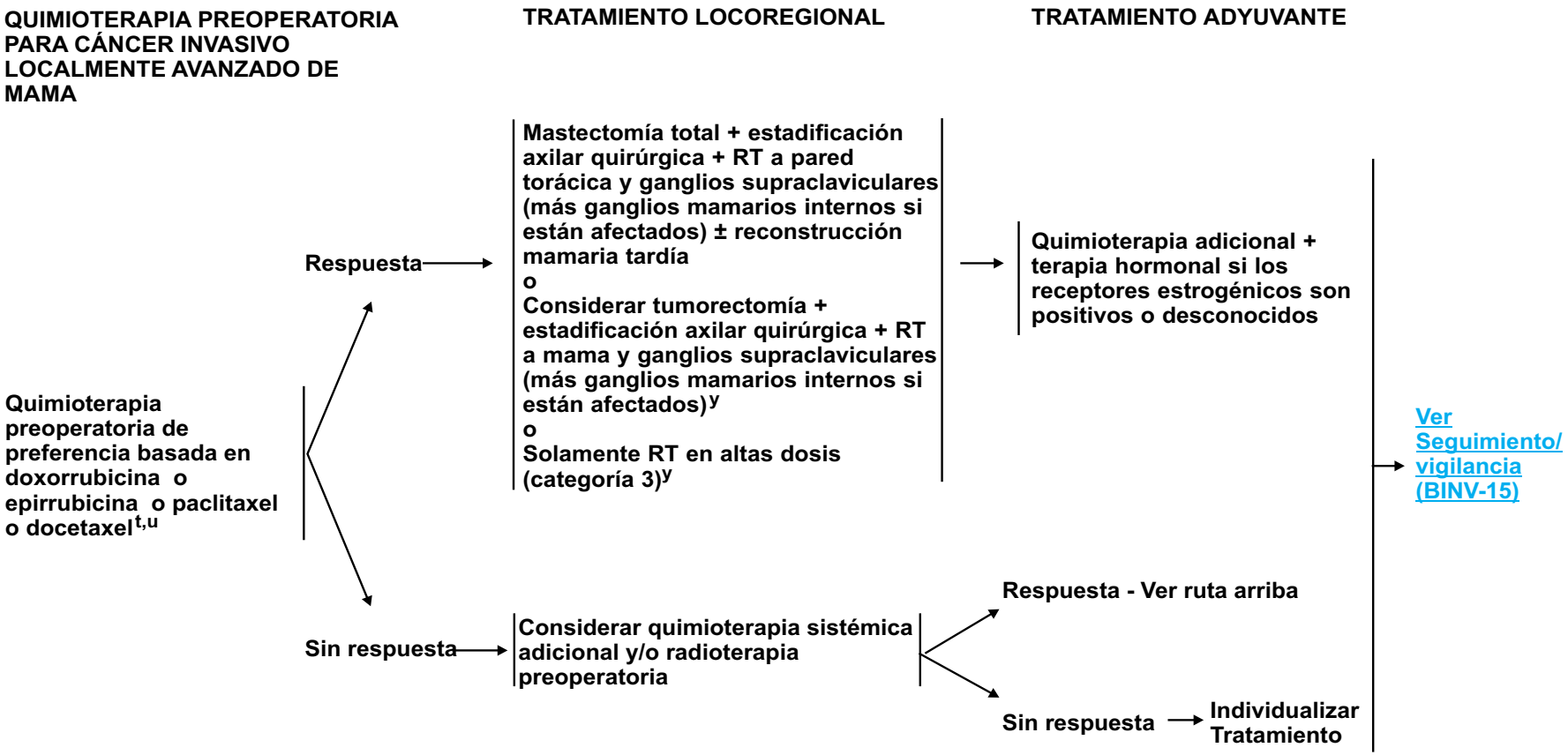
→ Ver Estudios iniciales para enfermedad etapa IV (BINV-15)

[b]Las pruebas de HER-2 se deben hacer utilizando IHC y/o FISH. Un resultado IHC de 2+ se debe confirmar con FISH.

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 la guía de cáncer de mama

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**



[t]Varios esquemas de quimioterapia combinada o monodroga tienen actividad en plan preoperatorio. En general, los esquemas de quimioterapia recomendados en terapia adyuvante (Ver BINV-F) se pueden recomendar en circunstancias preoperatorias. Si se trata con terapia hormonal, se prefiere un inhibidor de aromatasa en mujeres postmenopáusicas.

[u]Las pacientes con tumores con sobreexpresión de HER-2/neu se deben considerar para quimioterapia neoadyuvante incorporando trastuzumab (Ver BINV-F).

[y]No existe información sobre cirugía conservadora de mama en el manejo de cáncer de mama inflamatorio.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

VIGILANCIA/SEGUIMIENTO

- **HC y EF en intervalos de 4-6 meses durante 5 años, después anualmente**
- **Mamografía anual (y 6-12 meses después de RT si hubo conservación de mama) (categoría 2B)**
- **En mujeres recibiendo tamoxifeno: examen pélvico anual si tienen útero**
- **A las mujeres que reciben inhibidor de aromatasa o que tienen falla ovárica secundaria al tratamiento deben someterse a monitoreo óseo**

ESTUDIOS DE RECIDIVA
o
ESTUDIOS INICIALES PARA ENFERMEDAD ETAPA IV

- **HC y EF**
- **BHC, plaquetas**
- **Pruebas de función hepática**
- **Imagenología de tórax**
- **Gamagrama óseo**
- **Radiografías de huesos sintomáticos y huesos largos y que sustenten peso anormales en gamagrama óseo**
- **Considerar CT o RM de abdomen**
- **Documentación con biopsia de primera recidiva, si es posible**
- **Considerar determinación de estado de RE/PR tumorales y de HER-2 si se desconocen originalmente, originalmente negativos o sin sobreexpresión[b]**
- **PET (opcional)(categoría 2B)**

Solamente enfermedad local

Enfermedad sistémica[z,aa]

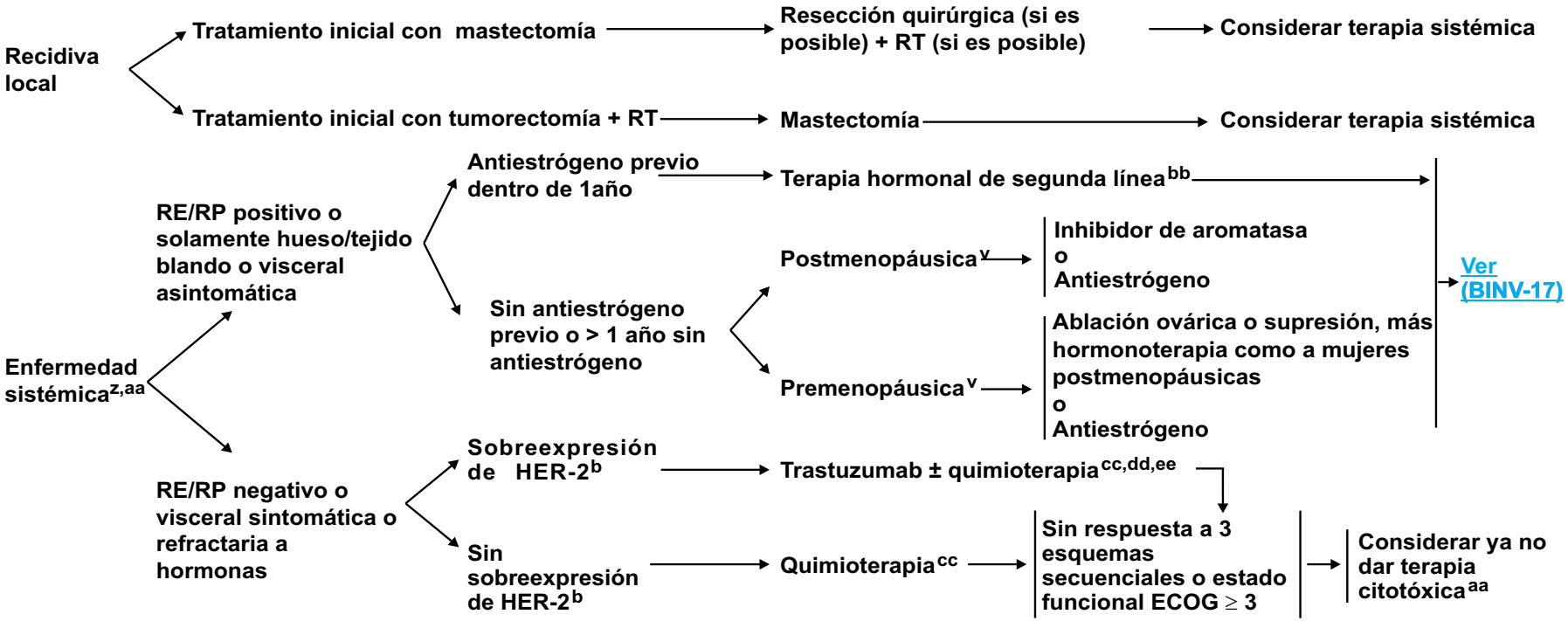
→ **Ver Tratamiento de recidiva/ enfermedad etapa IV (BINV-16)**

[b]Las pruebas de HER-2 se deben hacer utilizando IHC y/o FISH. Un resultado IHC de 2+ se debe confirmar con FISH.
[z]Se debe administrar pamidronato o ácido zoledrónico (con suplemento de citrato de calcio 500 mg y vitamina D 400 IU) (categoría 1) además de quimioterapia o terapia hormonal en presencia de metástasis óseas, con sobrevida esperada de ≥ 3 meses y creatinina < 3.0 mg/dL.
[aa]Ver guía de cuidados paliativos 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.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

TRATAMIENTO DE RECIDIVA/ENFERMEDAD ETAPA IV



[b] Las pruebas de HER-2 se deben hacer utilizando IHC y/o FISH. Un resultado IHC de 2+ se debe confirmar con FISH.

[v] Definición de menopausia (Ver BINV-G).

[z] Se debe administrar pamidronato o ácido zoledrónico (con suplemento de citrato de calcio 500 mg y vitamina D 400 IU) (categoría 1) además de quimioterapia o terapia hormonal en presencia de metástasis óseas, con sobrevida esperada de ≥ 3 meses y creatinina < 3.0 mg/dL.

[aa] Ver guía de cuidados paliativos del NCCN.

[bb] Ver terapia hormonal posterior (BINV-H).

[cc] Ver esquemas preferidos de quimioterapia para cáncer de mama recidivante o metastásico (BINV-I).

[dd] Se desconoce el valor de continuar trastuzumab después de progresión en quimioterapia de primera línea que incluya trastuzumab en cáncer metastásico. Se desconoce la duración óptima de trastuzumab en pacientes con control de tumor a largo plazo.

[ee] El trastuzumab administrado en combinación con una antraciclina se asocia con toxicidad cardíaca significativa.

TRATAMIENTO DE RECIDIVA

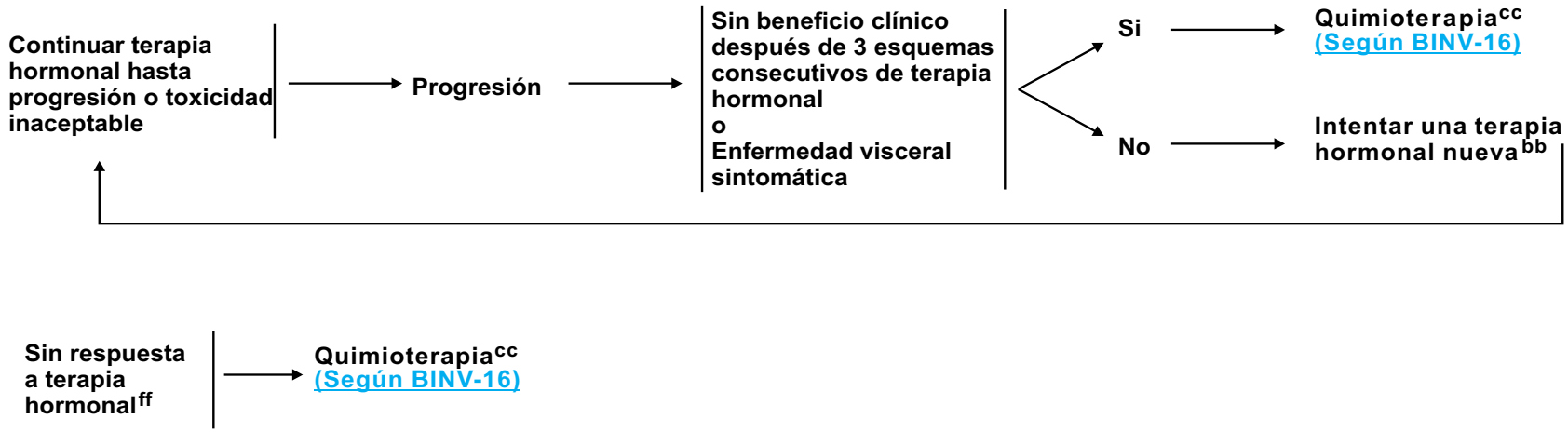
Cirugía, radioterapia o quimioterapia regional (por ejemplo metotrexate intratecal) indicada para casos clínicos localizados:

1. Metástasis cerebrales
2. Enf. leptomeníngea
3. Metástasis a coroides
4. Derrame pleural
5. Derrame pericárdico
6. Obstrucción biliar
7. Obstrucción ureteral
8. Fractura patológica inminente
9. Fractura patológica
10. Compresión medular
11. Tumor doloroso localizado en hueso o tejido blando
12. Tumor de pared torácica

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

TERAPIA DE SEGUIMIENTO PARA TRATAMIENTO HORMONAL DE ENFERMEDAD CON RECIDIVA/ETAPA IV



TRATAMIENTO DE RECIDIVA

Cirugía, radioterapia o quimioterapia regional (por ejemplo metotrexate intratecal) indicada para casos clínicos localizados

1. Metástasis cerebrales
2. Enf. leptomeníngea
3. Metástasis a coroides
4. Derrame pleural
5. Derrame pericárdico
6. Obstrucción biliar
7. Obstrucción ureteral
8. Fractura patológica inminente
9. Fractura patológica
10. Compresión medular
11. Tumor doloroso localizado en hueso o tejido blando
12. Tumor de pared torácica

[bb] Ver terapia hormonal posterior (BINV-H).

[cc] Ver esquemas preferidos de quimioterapia para cáncer de mama recidivante o metastásico (BINV-I).

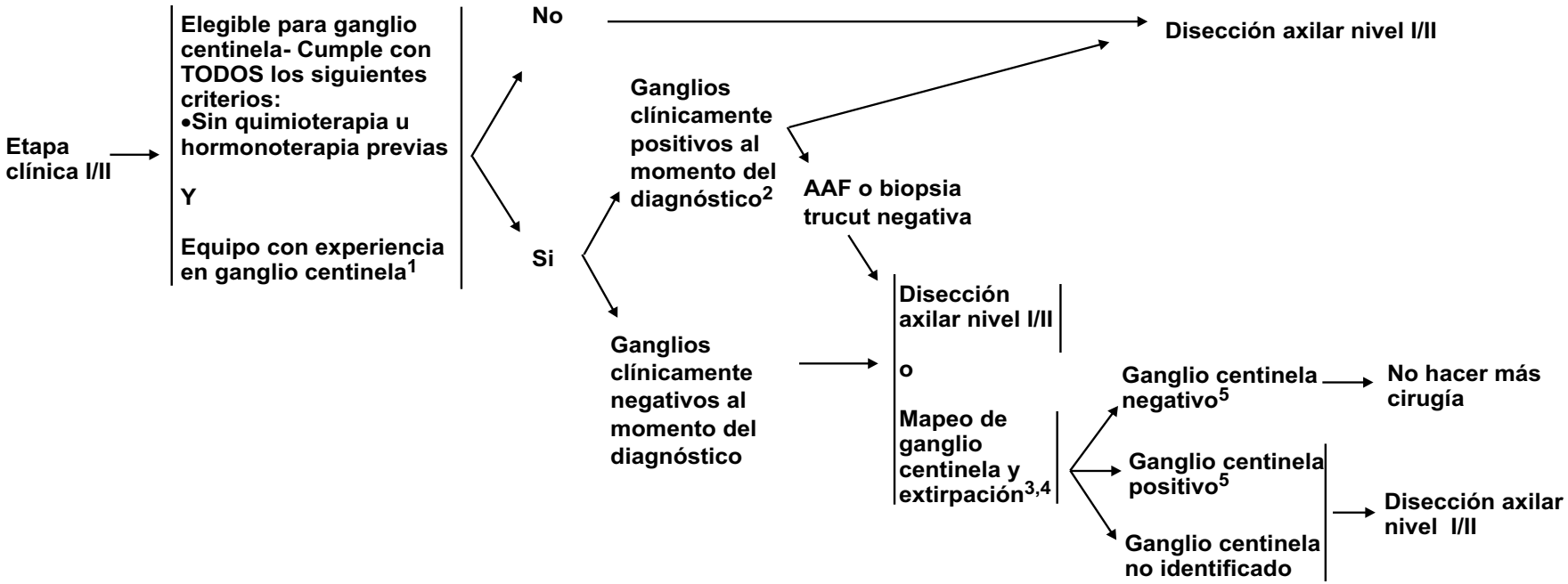
[ff] Se puede considerar continuar con terapia hormonal en pacientes que no responden a terapia hormonal de primera línea y cuya enfermedad es indolente y en aquellas que logren respuesta a quimioterapia y en las que se toma la decisión de suspender quimioterapia.

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.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de mama invasivo

ESTADIFICACIÓN AXILAR QUIRÚRGICA - ETAPA I, IIA, Y IIB



[1]El equipo de ganglio centinela debe tener experiencia documentada con biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama. El equipo incluye cirujano, radiólogos, médico especialista en medicina nuclear, patólogo y discusión previa con oncólogos médicos y radio-oncólogos sobre el uso de ganglio centinela para tomar decisiones de tratamiento.

[2]Considerar confirmación patológica de tumor maligno en ganglios clínicamente positivos usando AAF o trucut guiadas por ultrasonido para determinar si la paciente requiere linfadenectomía axilar.

[3]Biopsia de ganglio centinela en todos los casos; biopsia de ganglio centinela mamario interno opcional si el mapa del drenaje lleva a ganglios mamarios internos (categoría 3).

[4]Las inyecciones para el ganglio centinela pueden ser peritumorales, subareolares o subdérmicas. Sin embargo, sólo las inyecciones peritumorales sirven para el mapeo de los ganglios mamarios internos.

[5]El compromiso del ganglio centinela se define con cortes de múltiples niveles en ganglios con tinción de hematoxilina y eosina. La Inmunohistoquímica con citoqueratina (IHQ) se puede usar para casos equívocos con HyE. El uso de IHQ con citoqueratina de rutina para definir compromiso ganglionar es controversial (categoría 3).

Regresar a tratamiento locorregional (BINV-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.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

BINV-A

DISECCIÓN AXILAR

Puesto que no hay datos definitivos que demuestren sobrevida superior al hacer linfadenectomía axilar, en pacientes que tengan tumores particularmente favorables, en pacientes en quienes la selección de terapia sistémica adyuvante no se vea afectada, en pacientes ancianas o con condiciones serias de comorbilidad, se puede considerar opcional realizar linfadenectomía axilar. La disección axilar se debe extender para incluir ganglios nivel III solamente si hay tumor macroscópico aparente en ganglios de nivel II.

Se puede considerar la biopsia de ganglio centinela como opción si se cuenta con un equipo experimentado en ganglio centinela y la paciente es candidata adecuada para el procedimiento (Ver BINV-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.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESTADO DE LOS MÁRGENES EN CARCINOMA INFILTRANTE

El uso de terapia conservadora de mama se postula al lograr margen patológicamente negativo en la resección. En casos en que haya margen positivo se debe extender la resección, ya sea con una nueva extirpación para lograr margen negativo o una mastectomía. Si es técnicamente probable que la nueva extirpación permita terapia conservadora de mama, se puede hacer con resección del margen afectado guiándose con la orientación de la pieza inicialmente extirpada o con nueva extirpación de toda la cavidad de la extirpación original. Si múltiples márgenes son positivos, puede ser necesaria la mastectomía para un control local óptimo.

Puede ser razonable tratar casos seleccionados con terapia conservadora de mama con un margen microscópicamente positivo en forma focal en ausencia de un componente intraductal extenso.[1] En estas pacientes, se debe considerar el uso de una dosis mayor de refuerzo de radiación al lecho tumoral.

Se deben evaluar los márgenes en todas las piezas quirúrgicas de cirugía conservadora de mama. Los requisitos para evaluación óptima de los márgenes incluyen:

- **Orientación del especimen quirúrgico**
- **Descripción del estado macroscópico y microscópico de los márgenes**
- **Reportar distancia, orientación y tipo de tumor (invasivo o CDIS) en relación con el margen más cercano**

[1]Un componente intraductal extenso se define como un cáncer ductal infiltrante en el que más del 25% del volumen del tumor es CDIS y el CDIS se extiende más allá del cáncer invasivo al parénquima normal de mama circundante.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

CONTRAINIDICACIONES EN TERAPIA CONSERVADORA DE MAMA QUE REQUIERE RADIOTERAPIA

Las contraindicaciones en terapia conservadora de mama que requiere radioterapia incluyen:

Absolutas:
- **RT anterior a la mama o pared torácica**
- **RT durante el embarazo**
- **Microcalcificaciones difusas sospechosas o de apariencia maligna**
- **Tumor diseminado que no se puede incorporar por excisión local a través de una sola incisión que logre márgenes negativos con un resultado cosmético satisfactorio.**
- **Margen patológico positivo[1]**

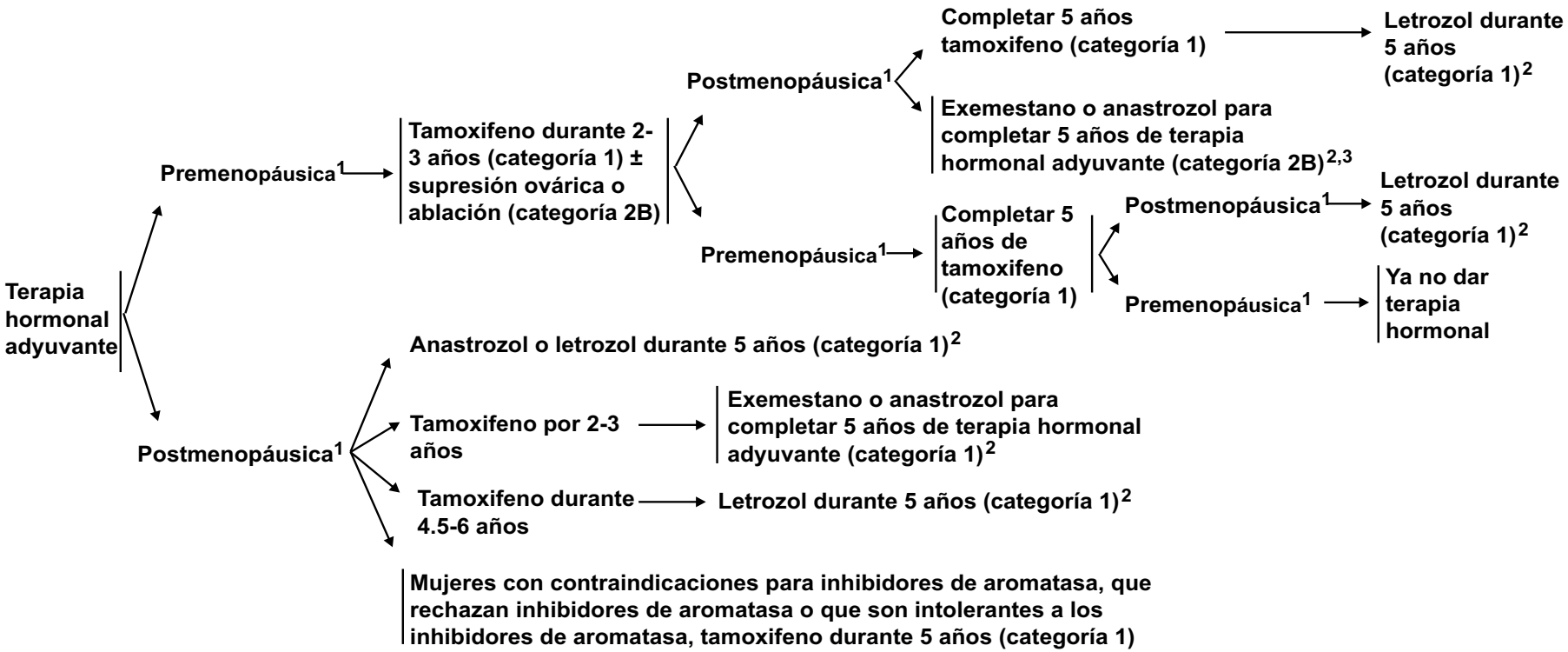
Relativas:
- **Enfermedad del tejido conectivo activa, que involucre la piel (especialmente escleroderma y lupus)**
- **Tumores > 5 cm (categoría 2B)**
- **Margen focalmente positivo[1]**

[1] Ver estado de los márgenes en carcinoma infiltrante (BINV-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.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

TERAPIA HORMONAL ADYUVANTE



[1] Ver definición de menopausia (BINV-G).

[2] El panel considera que los tres inhibidores selectivos de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) tienen una eficacia similar contra el tumor y perfiles similares de toxicidad. El inhibitor de aromatasa especificado es el que se utilizó en los estudios clínicos que se aproximan a la situación clínica.

[3] Este subgrupo específico de pacientes no está incluido en los estudios de inhibidores de aromatasa administrados de manera secuencial con tamoxifeno adyuvante. Algunas mujeres que parecen haberse vuelto postmenopáusicas cuando reciben terapia con tamoxifeno recuperan su función ovárica después de suspender el tamoxifeno e iniciar el inhibidor de aromatasa. Por lo tanto, se recomienda monitoreo seriado de niveles estradiol plasmático y FSH en estas circunstancias clínicas. Si se recupera la función ovárica se debe suspender el inhibidor de aromatasa y reiniciar el tamoxifeno. Ver definición de menopausia (BINV-G).

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

BINV-E

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE[1,2,3,4,5]

ESQUEMAS QUE NO CONTIENEN TRASTUZUMAB

- **FAC/CAF (fluorouracilo/doxorrubicina/ciclofosfamida) o FEC/CEF (ciclofosfamida/epirrubicina/fluorouracilo)**
- **AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) ± paclitaxel secuencial[6]**
- **EC (epirrubicina/ciclofosfamida)**
- **TAC (docetaxel/doxorrubicina/ciclofosfamida) con apoyo de filgrastim[6]**
- **A→ CMF[7] (doxorrubicina seguido de ciclofosfamida/metotrexate/fluorouracilo)**
- **E→ CMF (epirrubicina seguida de ciclofosfamida/metotrexate/fluorouracilo)**
- **CMF (ciclofosfamida/metotrexate/fluorouracilo)**
- **AC x 4 (doxorrubicina/ciclofosfamida) + paclitaxel secuencial x 4, esquema cada 2 semanas con apoyo de filgrastim[8]**
- **A→ T→ C (doxorrubicina seguida por paclitaxel seguida por ciclofosfamida) esquema cada 2 semanas con apoyo de filgrastim[8]**
- **FEC → T (fluorouracilo/epirrubicina/ciclofosfamida seguido de docetaxel)**

ESQUEMAS QUE CONTIENEN TRASTUZUMAB

Adyuvante:

- **AC → T + Trastuzumab (doxorrubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel y trastuzumab)**

Neoadyuvante:

- **T + Trastuzumab → CEF + Trastuzumab (paclitaxel y trastuzumab seguido de ciclofosfamida/epirrubicina/fluorouracilo y trastuzumab)**

Ver esquemas representativos de quimioterapia adyuvante en la siguiente página, BINV-F (2 de 4)

[1]Evidencia retrospectiva sugiere que los esquemas de quimioterapia basados en doxorrubicina pueden ser superiores a los esquemas no basados en doxorrubicina en pacientes con tumores que tengan sobreexpresión de HER-2 mediante IHC (categoría 2B).

[2]En pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2 (IHC 3+ o FISH amplificado a nivel de 2.1 o mayor) y con cáncer de mama con ganglios axilares positivos, se debe incorporar trastuzumab a la terapia adyuvante (categoría 1). También se debe considerar en pacientes con tumores de 1 cm o más con ganglios axilares negativos y sobreexpresión de HER-2 (categoría 1), Se puede administrar trastuzumab empezando de manera concurrente con paclitaxel como parte del esquema de AC seguido por paclitaxel, o alternativamente después de completar la quimioterapia. No se debe administrar trastuzumab de manera concurrente con una antraciclina debido a toxicidad cardíaca. Se debe administrar trastuzumab durante un año, con monitoreo cardíaco y con el esquema semanal o cada tres semanas.

[3]CMF y radioterapia se pueden administrar de manera concurrente, o el CMF se puede administrar primero. Todos los otros esquemas de quimioterapia se deben administrar antes de la radioterapia.

[4]La quimioterapia y tamoxifeno utilizados como terapia adyuvante se deben administrar secuencialmente con tamoxifeno después de quimioterapia.

[5]En pacientes con ganglios positivos, se prefieren los esquemas de quimioterapia que contengan antraciclinas.

[6]Los estudios clínicos aleatorios demuestran que agregar taxanos a esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas proporciona un mejor resultado clínico.

[7]Los datos que apoyan A→ CMF se limitan a pacientes con cuatro o más ganglios positivos.

[8]Un único estudio clínico con 36 meses de media de seguimiento demostró sobrevida global y sin actividad tumoral con tratamiento cada dos semanas con AC x 4 secuencial con paclitaxel x 4 o con A x 4 seguido por T x 4, seguido por C x 4 comparado con esos mismos esquemas cada 3 semanas de 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.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESQUEMAS REPRESENTATIVOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE PARA CÁNCER DE MAMA*

COMBINACIONES SIN TRASTUZUMAB

Quimioterapia FAC [1,2]
- 5-Fluorouracilo 500 mg/m^2 IV días 1 y 8 ó días 1 y 4
- Doxorrubicina 50 mg/m^2 IV día 1 (o mediante infusión continua de 72 h)
- Ciclofosfamida 500 mg/m^2 IV día 1

Cada 21 días x 6 ciclos.

Quimioterapia CAF [3]
- Ciclofosfamida 100 mg/m^2 vía oral días 1-14
- Doxorrubicina 30 mg/m^2 IV días 1 y 8
- 5-Fluorouracilo 500 mg/m^2 IV días 1 y 8

Cada 28 días x 6 ciclos.

Quimioterapia FEC [4]
- Ciclofosfamida 75 mg/m^2 vía oral días 1-14
- Epirrubicina 60 mg/m^2 IV días 1 & 8
- 5-Fluorouracilo 500 mg/m^2 IV días 1 & 8

Con apoyo de cotrimoxazol.
Cada 28 días x 6 ciclos.

Quimioterapia AC [5]
- Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV día 1

Cada 21 días x 4 ciclos.

AC seguida de quimioterapia con paclitaxel[6,7]
- Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV día 1

Cada 21 días x 4 ciclos.
Seguida de
- Paclitaxel 175-225 mg/m^2 en infusión de 3 h IV día 1

Cada 21 días x 4 ciclos.

Quimioterapia EC[8]
- Epirrubicina 100 mg/m^2 IV día 1
- Ciclofosfamida 830 mg/m^2 IV día 1

Cada 21 días x 8 ciclos.

Quimioterapia TAC[9]
- Docetaxel 75 mg/m^2 IV día 1
- Doxorrubicina 50 mg/m^2 IV día 1
- Ciclofosfamida 500 mg/m^2 IV día 1

Cada 21 días x 6 ciclos.
(Todos los ciclos se administran con apoyo de filgrastim).

Quimioterapia A seguida de CMF[10]
- Doxorrubicina 75 mg/m^2 IV día 1

Cada 21 días x 4 ciclos.
Seguida de
- Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV día 1
- Metotrexate 40 mg/m^2 IV día 1
- 5-Fluorouracilo 600 mg/m^2 IV día 1

Cada 21 días x 8 ciclos

Quimioterapia E seguida de CMF [11]
- Epirrubicina 100 mg/m^2 IV día 1

Cada 21 días x 4 ciclos.
Seguida de
- Ciclofosfamida 100 mg/m^2 vía oral días 1-14
- Metotrexate 40 mg/m^2 IV días 1 y 8
- 5-Fluorouracilo 600 mg/m^2 IV días 1 y 8

Cada 28 días x4 ciclos.
o
- Ciclofosfamida 750 mg/m^2 IV día 1
- Metotrexate 50 mg/m^2 IV día 1
- 5-Fluorouracilo 600 mg/m^2 IV día 1

Cada 21 días durante 4 ciclos.

Quimioterapia CMF[12]
- Ciclofosfamida 100 mg/m^2 vía oral días 1-14
- Metotrexate 40 mg/m^2 IV días 1 y 8
- 5-Fluorouracilo 600 mg/m^2 IV días 1 y 8

Cada 28 días x 4 ciclos.

AC de dosis densa seguida de quimioterapia con paclitaxel[13]
- Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV días 1

Cada 14 días x 4 ciclos.
Seguida de
- Paclitaxel 175 mg/m^2 en infusión cada 3 h IV día 1

Cada 14 días x 4 ciclos.
(Todos los ciclos son con apoyo de filgrastim).

*La selección, dosificación y administración de fármacos contra el cáncer y el manejo de las toxicidades asociadas son complejos. Con frecuencia es necesario modificar la dosis y esquema del fármaco e iniciar intervenciones de terapia de apoyo debido a toxicidades esperadas y la variabilidad del paciente individual antes del tratamiento, y a comorbilidad. Por lo tanto, la administración óptima de fármacos contra el cáncer requiere de un equipo de servicios de salud con experiencia en el uso de fármacos contra el cáncer y el manejo de toxicidades asociadas en pacientes oncológicos.

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, BINV-F (3 de 4)

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE REPRESENTATIVOS PARA CÁNCER DE MAMA*

COMBINACIONES SIN TRASTUZUMAB (continúa)

Quimioterapia A-T-C de dosis densa [13]
- **Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV día 1**

Cada 14 días x 4 ciclos.
Seguida de
- **Paclitaxel 175 mg/m^2 en infusión de 3 h IV día 1**

Cada 14 días x 4 ciclos.
Seguida de
- **Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV día 1**

Cada 14 días durante 4 ciclos.
(Todos los ciclos se administran con apoyo de filgrastim).

Quimioterapia FEC seguida por docetaxel [14]
- **5-Fluorouracilo 500 mg/m^2 IV día 1**
- **Epirubicin 100 mg/m^2 IV day 1**
- **Ciclofosfamida 500 mg/m^2 día 1**

Cada 21 días x 3 ciclos.
Seguida de
- **Docetaxel 100 mg/m^2 día 1**

Cada 21 días x 3 ciclos.

COMBINACIONES CON TRASTUZUMAB

Quimioterapia AC seguida por T con trastuzumab [15]
- **Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV día 1**
- **Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV día 1**

Cada 21 días x 4 ciclos.
Seguida de
- **Paclitaxel 175 mg/m^2 en 3 h IV día 1**

Cada 21 días x 4 ciclos
o
- **Paclitaxel 80 mg/m^2 en 1 h IV semanal durante 12 sem**

con
- **Trastuzumab 4 mg/kg IV con primera dosis de paclitaxel**

seguida de
- **Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal ó 6 mg/kg cada 3 sem para completar 1 año de tratamiento**

Monitoreo cardíaco en línea basal, 3, 6 y 9 meses.

T neoadyuvante seguida de quimioterapia FEC con trastuzumab [16]
- **Trastuzumab 4 mg/kg IV una sola dosis empezando justo antes de la primera dosis de paclitaxel**

Seguida de
- **Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal durante 23 semanas**
- **Paclitaxel 225 mg/m^2 en infusión de 24 h IV cada 21 días x 4 ciclos**

Seguida de
- **5-Fluorouracilo 500 mg/m^2 los días 1 y 4**
- **Epirrubicina 75 mg/m^2 IV el día 1**
- **Ciclofosfamida 500 mg/m^2 el día 1**

Cada 21 días x 4 ciclos.

*La selección, dosificación y administración de fármacos contra el cáncer y el manejo de las toxicidades asociadas son complejos. Con frecuencia es necesario modificar la dosis y esquema del fármaco e iniciar intervenciones de terapia de apoyo debido a toxicidades esperadas y la variabilidad del paciente individual antes del tratamiento y a comorbilidad. Por lo tanto, la administración óptima de fármacos contra el cáncer requiere de un equipo de servicios de salud con experiencia en el uso de fármacos contra el cáncer y el manejo de toxicidades asociadas en pacientes oncológicos.

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.

See References on next page, BINV-F (4 of 4)

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE ESQUEMAS REPRESENTATIVOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE PARA CÁNCER DE MAMA

[1]Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. Am J Clin Oncol 1989; 12; 123-128.

[2]Assikis V, Buzdar A, Yang Y, et al: A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. Cancer 97:2716-23, 2003

[3]Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al: A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. Cancer 41:1649-57, 1978

[4]Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 16:2651-8, 1998

[5]Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with six months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from NSABP B-15. Journal of Clinical Oncology 8:1483-1496, 1990

[6]Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al: Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 21:976-983, 2003

[7]Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al: Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer:

[8]Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al: Phase III Trial Comparing Two Dose Levels of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol 19:3103-3110, 2001

[9]Nabholtz J-M, Pienkowski T, Mackey J, et al: Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. Proc Am Soc Clin Oncol 21:Abstract 141, 2002

[10]Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. JAMA 273:542-7, 1995

[11]Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, et al: NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF. Proc Am Soc Clin Oncol 22:Abstract 13, 2003

Results from NSABP B-28. Proc Am Soc Clin Oncol 22:Abstract 12, 2003

[12]Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al: Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ann Oncol 9:489-93, 1998

[13]Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al: Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 21:1431-1439, 2003

[14]Roche H, Fumoleau P, Spielmann, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer [abstract]. 2004 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract 27, General Session 4.

[15]Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1673-1684.

[16]Buzdar A, Ibrahim N, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J. Clin Oncol 2005; 23: 3676-3685.

*La selección, dosificación y administración de fármacos contra el cáncer y el manejo de las toxicidades asociadas son complejos. Con frecuencia es necesario modificar la dosis y esquema del fármaco e iniciar intervenciones de terapia de apoyo debido a toxicidades esperadas y la variabilidad del paciente individual antes del tratamiento y a comorbilidad. Por lo tanto, la administración óptima de fármacos contra el cáncer requiere de un equipo de servicios de salud con experiencia en el uso de fármacos contra el cáncer y el manejo de toxicidades asociadas en pacientes oncológicos.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

DEFINICIÓN DE MENOPAUSIA

Los estudios clínicos en cáncer de mama han utilizado varias definiciones de menopausia. La menopausia es generalmente la ausencia permanente de menstruación y de acuerdo al uso del término en manejo de cáncer de mama, incluye una disminución profunda y permanente de síntesis de estrógenos en ovario. Criterios razonables para determinar la menopausia incluyen alguno de los siguientes:

- **Antecedente de ooforectomía bilateral**
- **Edad ≥ 60 años**
- **Edad < 60 años y amenorreica durante 12 o más meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, torremifeno, o supresión ovárica y FSH y estradiol en el rango postmenopáusico**
- **Si la paciente recibe tamoxifeno o torremifeno y su edad es < 60 años, niveles de FSH y estradiol plasmático en rangos postmenopáusicos**

No es posible asignar estado menopáusico a mujeres que están recibiendo un agonista o antagonista de LHRH. En mujeres premenopáusicas al momento de la quimioterapia adyuvante, la amenorrea no es un indicador confiable de estado menopáusico.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

BINV-G

TERAPIA HORMONAL SUBSECUENTE PARA ENFERMEDAD SISTÉMICA

(Para terapia hormonal de primera línea ver BINV-16)

/Las pacientes premenopáusicas con tumor RE positivo se deben someter a ablación/supresión ovárica y seguir la guía postmenopáusica

PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS

- **Inhibidor de aromatasa no esteroideo (anastrozol, letrozol) o inactivador de aromatasa esteroideo (exemestane)**
- **Fulvestrant**
- **Tamoxifeno o Torremifeno**
- **Acetato de megestrol**
- **Fluoximesterona**
- **Etinil estradiol**

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESQUEMAS PREFERIDOS DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER DE MAMA RECIDIVANTE O METASTÁSICO[1] (pág. 1 de 6)

Fármacos Preferidos para Monoterapia

- Doxorrubicina
- Epirrubicina
- Doxorrubicina liposomal pegilada
- Paclitaxel
- Docetaxel
- Paclitaxel fijado a albúmina
- Capecitabina
- Vinorelbina
- Gemcitabina

Fármacos preferidos con Bevacizumab

- Paclitaxel[2]

Combinaciones Preferidas

- CAF/FAC (ciclofosfamida/doxorrubicina/fluorouracilo)
- FEC (fluorouracilo/epirrubicina/ciclofosfamida)
- AC (doxorrubicina/ciclofosfamida)
- EC (epirrubicina/ciclofosfamida)
- AT (doxorrubicina/docetaxel; doxorrubicina/paclitaxel)
- CMF (ciclofosfamida/metotrexate/fluorouracilo)
- Docetaxel/capecitabina
- GT (gemcitabina/paclitaxel)

Otros Fármacos Activos

- Cisplatino
- Carboplatino
- Etopósido (po)
- Vinblastina
- Fluorouracilo en infusión continua

ESQUEMAS PREFERIDOS DE QUIMIOTERAPIA PARA USAR EN COMBINACIÓN CON TRASTUZUMAB
(Enfermedad metastásica con HER-2 sobreexpresado)

Paclitaxel ± Carboplatino
Docetaxel ± Carboplatino
Vinorelbina

Ver esquemas representativos de quimioterapia en la siguiente pág. BINV-I (2 de 6)

[1]No hay evidencia convincente respecto a que los esquemas combinados sean superiores a la monoterapia secuencial.
[2]Un único estudio clínico aleatorio documenta un tiempo para progresión y sobrevida con la combinación de bevacizumab y paclitaxel comparado con paclitaxel solo en quimioterapia de primera línea para enfermedad metastásica.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESQUEMAS PREFERIDOS DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER DE MAMA RECIDIVANTE O METASTÁSICO* (Página 2 de 6)

COMBINACIONES

Quimioterapia CAF[1]
- Ciclofosfamida 100 mg/m^2 vía oral días 1-14
- Doxorrubicina 30 mg/m^2 IV días 1 y 8
- 5-Fluorouracilo 500 mg/m^2 IV días 1 y 8

En ciclos cada 28 días.

Quimioterapia FAC[2]
- 5-Fluorouracilo 500 mg/m^2 IV días 1 y 8 ó días 1 y 4
- Doxorrubicina 50 mg/m^2 IV día 1
- Ciclofosfamida 500 mg/m^2 IV día 1

En ciclos cada 21 días.

Quimioterapia AC[3]
- Doxorrubicina 60 mg/m^2 IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV día 1

En ciclos cada 21 días.

Quimioterapia CMF[4]
- Ciclofosfamida 100 mg/m^2 vía oral días 1-14
- Metotrexate 40 mg/m^2 IV días 1 y 8
- 5-Fluorouracilo 600 mg/m^2 IV días 1 y 8

En ciclos cada 28 días.

Docetaxel y Capecitabina[5]
- Docetaxel 75 mg/m^2 IV día 1
- Capecitabina 950 mg/m^2 vía oral dos veces diarias días 1-14

En ciclos cada 21 días.

Quimioterapia GT[6]
- Paclitaxel 175 mg/m^2 IV en infusión de 3 h IV día 1
- Gemcitabina 1250 mg/m^2 IV días 1 y 8 (seguido de paclitaxel el día 1)

En ciclos cada 21 días.

Quimioterapia FEC[7]
- Ciclofosfamida 400 mg/m^2 IV días 1 y 8
- Epirrubicina 50 mg/m^2 IV días 1 y 8
- 5-Fluorouracilo 500 mg/m^2 IV días 1 y 8

En ciclos cada 28 días.

Continúa en la siguiente página, BINV-I (3 de 6)

*La selección, dosificación y administración de fármacos contra el cáncer y el manejo de las toxicidades asociadas son complejos. Con frecuencia es necesario modificar la dosis y esquema del fármaco e iniciar intervenciones de terapia de apoyo debido a toxicidades esperadas y la variabilidad del paciente individual antes del tratamiento y a comorbilidad. Por lo tanto, la administración óptima de fármacos contra el cáncer requiere de un equipo de servicios de salud con experiencia en el uso de fármacos contra el cáncer y el manejo de toxicidades asociadas en pacientes oncológicos.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESQUEMAS REPRESENTATIVOS DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO* (Página 3 de 6)

FÁRMACOS PARA MONOTERAPIA

- **Doxorrubicina[8] 60-75 mg/m^2 IV día 1, en ciclos cada 21 días**

ó

- **Doxorrubicina 20 mg/m^2 IV, semanal.**
- **Epirrubicina[9] 60-90 mg/m^2 IV día 1**

En ciclos cada 21 días.

- **Doxorrubicina pegilada liposomal encapsulada[10] 50 mg/m^2 IV día 1**

En ciclos cada 28 días.

- **Paclitaxel 175 mg/m^2 en infusión de 3 h IV día 1**

En ciclos cada 21 días.[11]

ó

- **Paclitaxel 80 mg/m^2 en infusión de 1 h IV semanal.[12]**

- **Docetaxel 60-100 mg/m^2 en infusión de 1 h IV día 1**

En ciclos cada 21 días.[13,14]

ó

- **Docetaxel 40 mg/m^2 en infusión de 1 h IV semanal durante 6 semanas seguida de 2 sem de descanso, repetir.[15]**

- **Vinorelbina 25 mg/m^2 IV semanal[16]**

- **Capecitabina 1000-1250 mg/m^2 vía oral dos veces al día los días 1-14**

En ciclos cada 21 días.

- **Gemcitabina (categoría 2B) 800-1200 mg/m^2 IV días 1, 8 y 15**

En ciclos cada 21 días.[17]

ESQUEMAS QUE CONTIENEN BEVACIZUMAB

Paclitaxel más bevacizumab[18]

- **Paclitaxel 90 mg/m^2 en 1 h IV días 1, 8 y 15**
- **Bevacizumab 10 mg/kg IV días 1 y 15**

En ciclos cada 28 días.

Continúa en la siguiente pág., BINV-I (4 de 6)

*La selección, dosificación y administración de fármacos contra el cáncer y el manejo de las toxicidades asociadas son complejos. Con frecuencia es necesario modificar la dosis y esquema del fármaco e iniciar intervenciones de terapia de apoyo debido a toxicidades esperadas y la variabilidad del paciente individual antes del tratamiento y a comorbilidad. Por lo tanto, la administración óptima de fármacos contra el cáncer requiere de un equipo de servicios de salud con experiencia en el uso de fármacos contra el cáncer y el manejo de toxicidades asociadas en pacientes oncológicos.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ESQUEMAS REPRESENTATIVOS DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO EN COMBINACIÓN CON TRASTUZUMAB* (Página 4 de 6)

COMPONENTE DE LA QUIMIOTERAPIA

COMBINACIONES

PCH[19]
- **Carboplatino ABC de 6 IV día 1**
- **Paclitaxel 175 mg/m^2 en infusión de 3 h IV día 1**

En ciclos cada 21 días.

TCH semanal[20]
- **Paclitaxel 80 mg/m^2 en infusión de 1 h IV días 1, 8 y 15**
- **Carboplatino ABC de 2 IV días 1, 8 y 15**

En ciclos cada 28 días.

FÁRMACOS PARA MONOTERAPIA

- **Paclitaxel 175 mg/m^2 en infusión de 3 h IV día 1**

En ciclos cada 21 días.[21]
ó
- **Paclitaxel 80-90 mg/m^2 en infusión semanal de 1 h IV[22]**

- **Docetaxel 80 a 100 mg/m^2 en infusión de 30 min IV día 1**

En ciclos cada 21 días
o
- **Docetaxel 35 mg/m^2 en infusión semanal de 30 min Iv[23]**

- **Vinorelbina 25 mg/m^2 IV semanal[15,24]**

COMPONENTE DE TRASTUZUMAB

Trastuzumab 4 mg/kg IV en infusión de 90 min día 1
Seguido de
2 mg/kg IV en infusión semanal de 30 min[21,25]
ó
Trastuzumab 8 mg/kg IV en infusión semanal de 90 min día 1
Seguido de
6 mg/kg IV en infusión de 90 min cada 3 semanas[26]

Ver referencias en la siguiente pág., BINV-I (5 de 6)

*La selección, dosificación y administración de fármacos contra el cáncer y el manejo de las toxicidades asociadas son complejos. Con frecuencia es necesario modificar la dosis y esquema del fármaco e iniciar intervenciones de terapia de apoyo debido a toxicidades esperadas y la variabilidad del paciente individual antes del tratamiento y a comorbilidad. Por lo tanto, la administración óptima de fármacos contra el cáncer requiere de un equipo de servicios de salud con experiencia en el uso de fármacos contra el cáncer y el manejo de toxicidades asociadas en pacientes oncológicos

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA ESQUEMAS REPRESENTATIVOS DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO y en COMBINACIÓN CON TRASTUZUMAB*

[1]Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al: A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. Cancer 41:1649-57, 1978

[2]Hortobagyi GN, Gutterman JU, Blumenschein GR, et al: Combination chemoimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG. Cancer 43:1225-33, 1979

[3]Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with six months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from NSABP B-15. Journal of Clinical Oncology 8:1483-1496, 1990

[4]Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 294:405-10, 1976

[5]O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. J Clin Oncol 20:2812-2823, 2002

[6]Albain K.S., Nag S., et al: Global Phase lll Study of Gemcitabine Plus Paclitaxel (GT) vs. Paclitaxel (T) as Frontline Therapy for Metastatic Breast Cancer (MBC); First Report of Overall Survival. J Clin Oncol 22 No 14S: 510, 2004.

[7]Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, et al: Dose-Intensive Epirubicin-Based Chemotherapy Is Superior to an Intensive Intravenous Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Regimen in Metastatic Breast Cancer: A Randomized Multinational Study. J Clin Oncol 19:943-953, 2001

[8]Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, et al: Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. Eur J Cancer Clin Oncol. 22:1431-4, 1986

[9]Bastholt, L., Dalmark, M., et al: Dose-Response Relationship of Epirubicin in the Treatment of Postmenopausal Patients with Metastatic Breast Cancer: A Randomized Study of Epirubicin at Four Different Dose Levels Performed by the Danish Breast Cancer Coopertive Group.J Clin Oncol 14: 1146-1155, 1996.

[10]O'Brien, M. E., Wigler, N., et al: Reduced Cardiotoxicity and Comparable Efficacy in a Phase lll Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin HC1 (CAELYX/Doxil) vs. Conventional Doxorubicin for First-Line Treatment of Metastatic Breast Cancer. Ann Oncol 15(3): 440-9, 2004

[11]Seidman A, Tiersten A, Hudis C, et al: Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 13:2575-2581, 1995

[12]Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al: Multicenter Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 19:4216-4223, 2001

Ver referencias en la siguiente pág., BINV-I (6 de 6)

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA ESQUEMAS REPRESENTATIVOS DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO y en COMBINACIÓN CON TRASTUZUMAB*

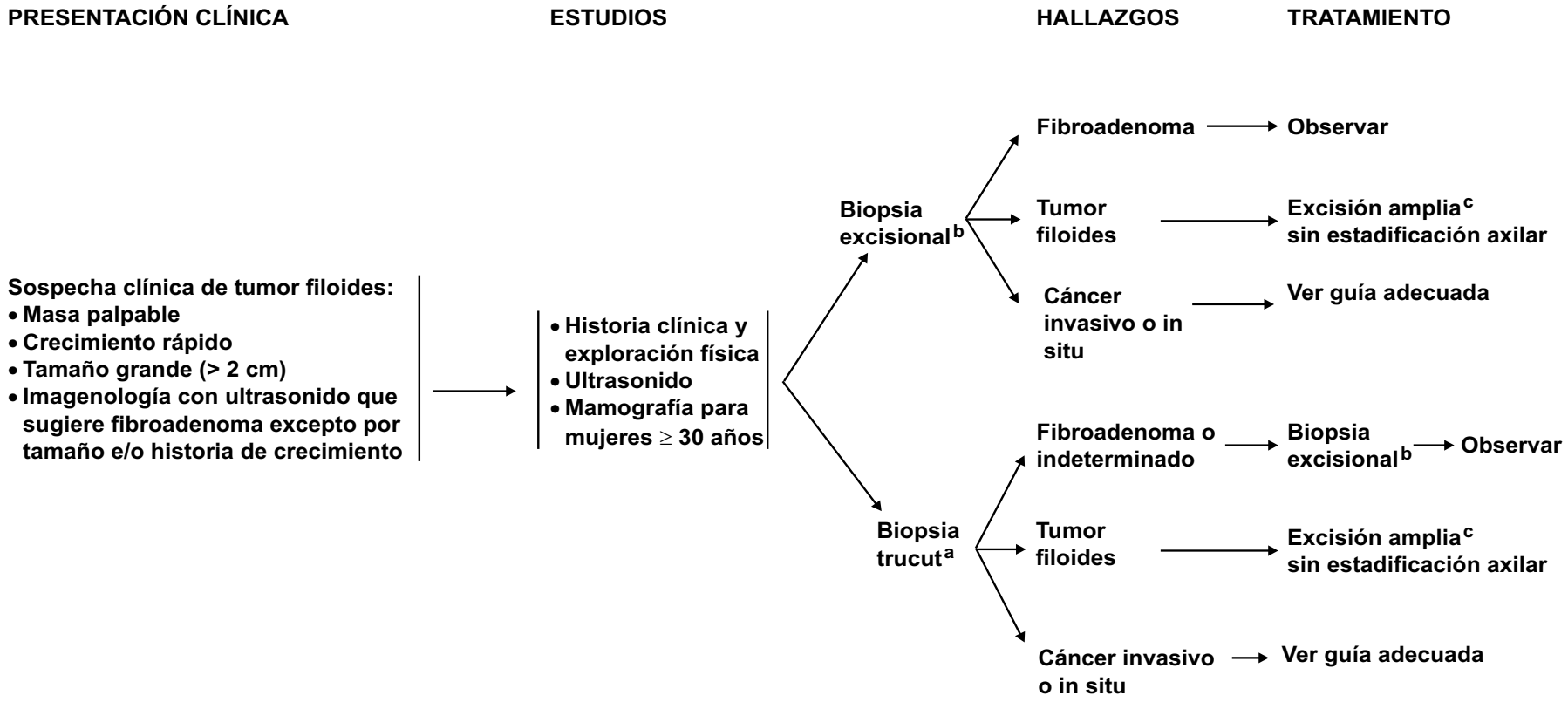
[13]Burris HAR: Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. Semin Oncol. 26:1-6, 1999
[14]Valero V: Docetaxel as single-agent therapy in metastatic breast cancer: clinical efficacy. Semin Oncol. 24(Suppl 13):S11-18, 1997
[15]Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al: Docetaxel Administered on a Weekly Basis for Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 18:1212-1219, 2000
[16]Zelekv L, Barthier S, Riofrio M, et al: Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. Cancer 92:2267-72, 2001
[17]Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. Oncology (Huntingt) 15(Suppl 3):11-14, 2001
[18]Miller KD. E2100: a phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer.Clin Breast Cancer (United States), Feb 2003, 3(6) p421-2
[19]Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al: Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER-2/neu positive advanced breast cancer. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium:Abstract 35, 2002
[20]Perez E.Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. The Oncologist 2004;9:518-527
[21]Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 344:783-92, 2001
[22]Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al: Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. J Clin Oncol 19:2587-2595, 2001
[23]Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al: Phase II Study of Weekly Docetaxel and Trastuzumab for Patients With HER-2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 20:1800-1808, 2002
[24]Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al: Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 19:2722-30, 2001
[25]Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al: Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. J Clin Oncol 17:2639-48, 1999
[26]Leyland-Jones, Gelman et al: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Administered Every Three Weeks in Combination with Paclitaxel. J Clin Oncol 21: 3965-3971, 2003.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Tumor filoides

Índice de Guías
Contenido Cáncer de Mama
Estadificación, MS, Referencias

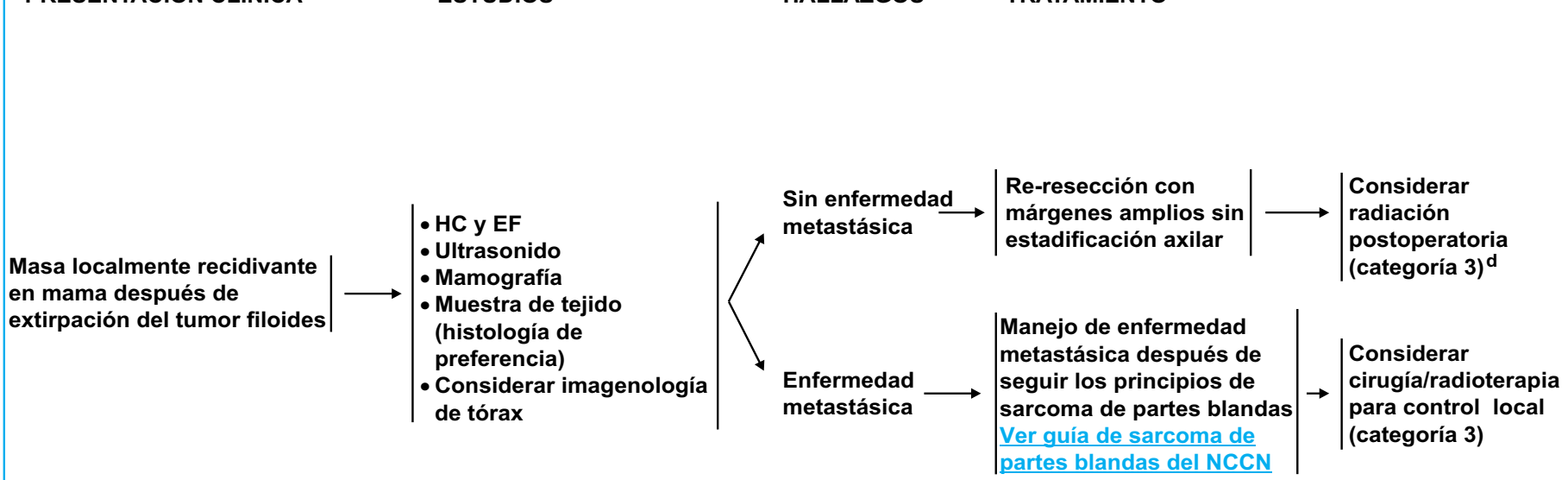


[a]En la mayoría de los casos la AAF no distingue fibroadenoma de tumor filoides y la biopsia trucut podría no distinguirlos.
[b]La biopsia excisional incluye extirpación completa de la masa, pero sin intención de obtener márgenes quirúrgicos.
[c]La excisión amplia significa excisión con la intención de obtener márgenes quirúrgicos ≥ 1 cm. Los márgenes estrechos se asocian con mayor riesgo de recidiva local, pero no son una indicación absoluta de mastectomía cuando la mastectomía parcial no logra una amplitud de margen ≥ 1 cm.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

RECIDIVA DE TUMOR FILOIDES



[d]No hay datos prospectivos aleatorios que apoyen el uso de radioterapia con tumores filoides. Sin embargo, en circunstancias en que recidivas adicionales puedan provocar morbilidad significativa, por ejemplo, recidiva en pared torácica después de mastectomía de rescate, se puede considerar radioterapia, siguiendo los mismos principios que se aplican al tratamiento de sarcoma de partes blandas.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Enfermedad de Paget

PRESENTACIÓN CLÍNICA

ESTUDIOS

Sospecha clínica de Enfermedad de Paget[a]

- **Exploración clínica de la mama**
- **Mamografía bilateral diagnóstica, ultrasonido según sea necesario**
- **Se puede considerar RM de mama con antena mamaria en la evaluación preoperatoria con plan de terapia conservadora, valorando la extensión de la enfermedad y detección de enfermedad mamográficamente oculta (opcional). No se deben tomar decisiones sobre conservación de la mama solamente basadas en imagenología con RM cuando no se cuenta con muestras de tejido.**

Examen o imagenología positiva de lesión en mama

Examen e imagenología negativa de lesión en mama

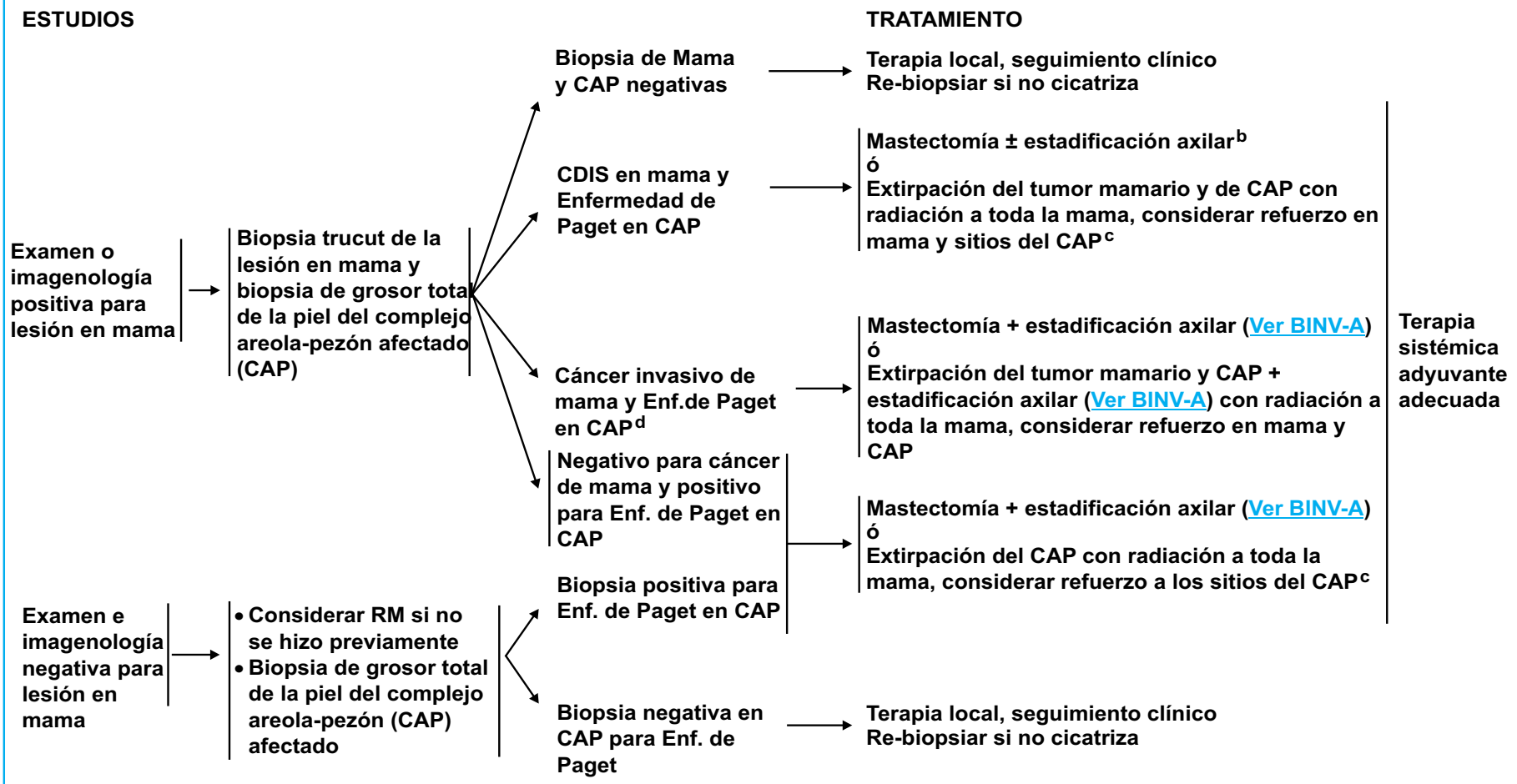
Ver PAGET-2

[A]Eccema en pezón o areola, úlcera, sangrado, prurito.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Enfermedad de Paget



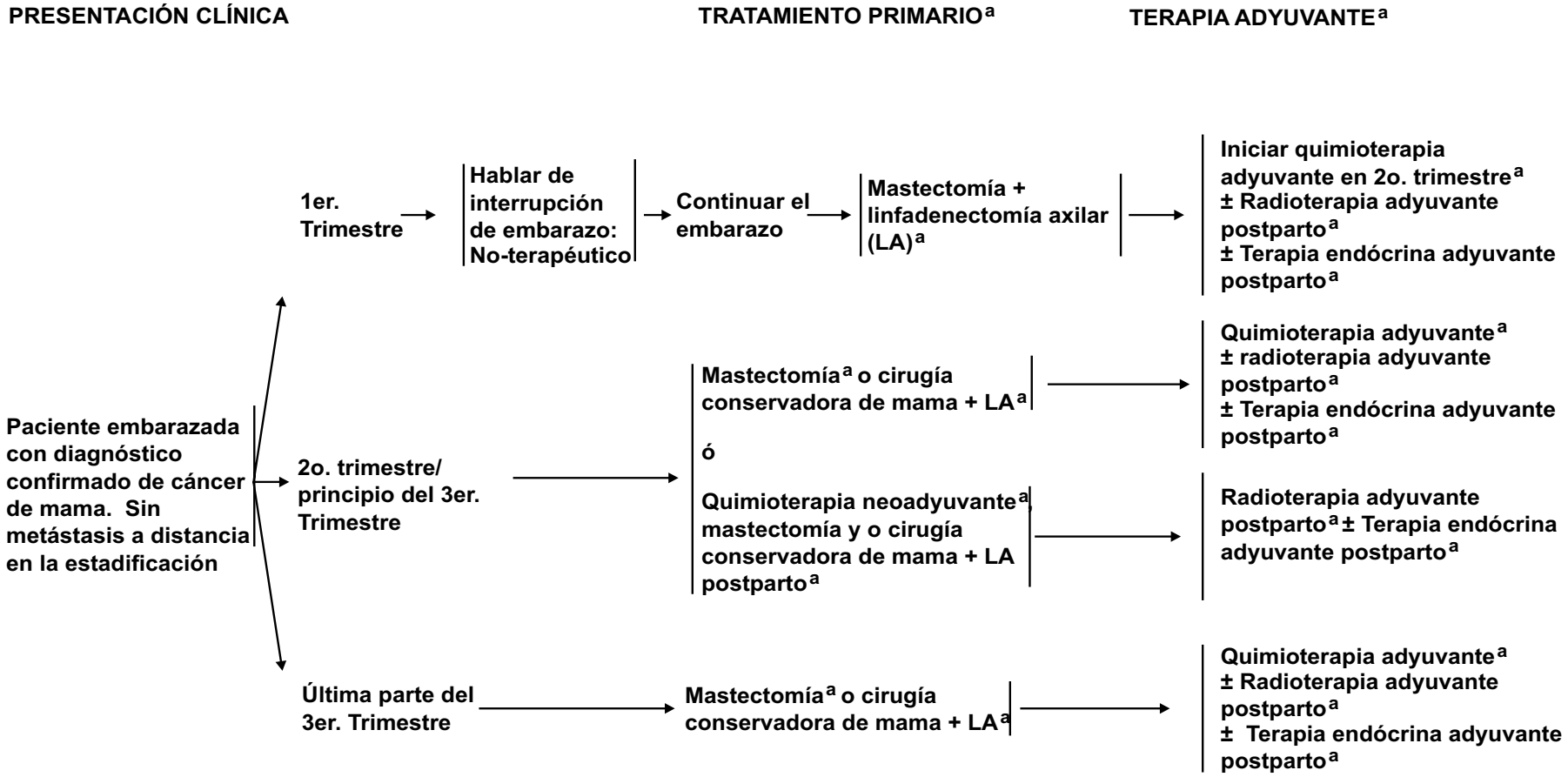
[b]La mastectomía siempre es una opción con cualquier manifestación de enfermedad de Paget (ver texto del manuscrito).
[c]Con Enfermedad de Paget sin cáncer periférico asociado, o con CDIS asociado, considerar tamoxifeno 20 mg diarios durante 5 años.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Cáncer de mama y embarazo

Índice de Guías
Contenido Cáncer de Mama
Estadificación, MS, Referencias



[a]La consideración y selección de terapia local y sistémica óptima es semejante a la que se recomienda en cáncer de mama no asociado a embarazo, ver otras secciones en esta guía. No se debe administrar quimioterapia durante el primer trimestre de embarazo y la radioterapia no se debe aplicar durante ningún trimestre del embarazo. La mayor parte de la experiencia con quimioterapia para cáncer de mama durante el embarazo proviene de esquemas que utilizan varias combinaciones de doxorrubicina, ciclofosfamida y fluorouracilo. La quimioterapia que se considera para el postparto es igual que en cáncer de mama no asociado con embarazo.

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

RESUMEN DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

- **Terapia adyuvante (BINV-4)**
  - **Estratificación en selección de terapia adyuvante basada en factibilidad de respuesta hormonal y nivel de expresión de HER2/neu**
- **Quimioterapia adyuvante (BINV-F)**
  - **Se agregó FEC (fluorouracilo/epirrubicina/ciclofosfamida) seguido por docetaxel**
  - **Se agregó AC adyuvante (doxorrubicina/ciclofosfamida) seguida por paclitaxel + trastuzumab**
  - **Se agregó paclitaxel neoadyuvante + trastuzumab seguido de CEF (ciclofosfamida/epirrubicina/fluorouracilo) + trastuzumab**

- **Enfermedad metastásica (BINV-I)**
  - **Se agregó paclitaxel + bevacizumab**
  - **Se agregó paclitaxel fijado con albúmina**

- **Guías nuevas**
  - **Cistosarcoma filoides**
  - **Enfermedad de Paget**
  - **Cáncer de mama durante el embarazo**

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 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Estadificación

Tabla 1

Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC)
Sistema de Estadificación TNM Para Cáncer de Mama

Tumor Primario (T)

Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para clasificación clínica y patológica. Si se utiliza el parámetro de exploración física, el examinador deberá usar los encabezados principales (T1, T2, ó T3). Si se utilizan otros parámetros como mamografía o patología, se pueden usar los subgrupos T1. Los tumores de deben medir al incremento más cercano a 0.1 cm.

TX		No se puede evaluar el tumor primario
T0		No hay evidencia de tumor primario
Tis		Carcinoma in situ
Tis (DCIS)		Carcinoma ductal in situ
Tis (LCIS)		Carcinoma lobulillar in situ
Tis (Paget)		Enfermedad de Paget del pezón sin tumor

Nota: La enfermedad de Paget asociada con un tumor se clasifica de según el tamaño del tumor.

T1		Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
	T1mic	Microinvasión de 0.1 cm o menos en su mayor dimensión
	T1a	Tumor mayor de 0.1 cm pero que no exceda 0.5 cm en su mayor dimensión
	T1b	Tumor mayor de 0.5 cm pero que no excede 1 cm en su mayor dimensión
	T1c	Tumor mayor de 1 cm pero que no excede 2 cm en su mayor dimensión
T2		Tumor mayor de 2 cm peor que no excede 5 cm en su mayor dimensión
T3		Tumor de más de 5 cm en su mayor dimensión
T4		Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) pared torácica ó (b) piel, sólo como se describe a continuación
	T4a	Extensión a la pared torácica, no incluyendo el músculo pectoral
	T4b	Edema (incluyendo piel de naranja) o piel de mama ulcerada ó nódulos satélite en piel confinados a la misma mama
	T4c	T4a y T4b
	T4d	Carcinoma inflamatorio

Ganglos Linfáticos Regionales (N)

Clínico

NX		No es posible evaluar ganglios linfáticos regionales (e.g., previamente extirpados)
N0		Sin metástasis a ganglios regionales
N1		Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilatrales movibles
N2		Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos o en conglomerados o en ganglios mamarios internos ipsilaterales *clínicamente aparentes** cuando *no hay evidencia clínica* de metástasis a ganglios linfáticos axilares
	N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos unos con otros (en conglomerados) o a otras estructuras
	N2b	Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales *clínicamente aparentes** y cuando *no hay evidencia clínica* de metástasis a ganglios linfáticos axilares
N3		Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso de ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales *clínicamente aparentes** y *en presencia de* metástasis axilares clínicamente evidentes; ó metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso de ganglios linfáticos axilares o mamarios internos
	N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
	N3b	Metastasis en ganglios mamarios internos ipsilaterales y ganglios axilares
	N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

**Clínicamente aparente* se define como detectado mediante imagenología (excluyendo linfocentellografía) o mediate exploración clínica or macroscópicamente visibles en patología.

La estadificación continúa en la siguiente página (ST-2)

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Tabla 1 (continúa)

(pN) Patológica[a]

pNX No es posible evaluar ganglios linfáticos regionales (por ejem., previamente extirpados o no extirpados para estudio patológico)

pN0 Histológicamente sin metástasis en ganglios linfáticos regionales, sin examen adicional para células tumorales aisladas (CTA)

Nota: Las células tumorales aisladas (CTA) se definen como células tumorales únicas o grupos pequeños de células no mayores de 0.2 mm, generalmente detectadas sólo mediante inmunohistoquímica (IHQ) o métodos moleculares pero que se pueden verificar con tinción de HyE. Las CTA generalmente no muestran evidencia de actividad maligna, por ejemplo, proliferación o reacción estromal.

pN0(i-) Histológicamente sin metástasis a ganglios linfáticos regionales, IHQ negativa

PN0(i+) Histológicamente sin metástasis a ganglios linfáticos regionales, IHQ positiva, ningún grupo de células detectadas mediante IHQ mayor a 0.2 mm

pN0(mol-) Histológicamente sin metástasis en ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)[b]

pN0(mol+) Histológicamente sin metástasis en ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)[b]

[a]La clasificación se basa en linfadenectomía axilar con o sin disección de ganglio centinela. La clasificación que se basa únicamente en disección de ganglio centinela sin linfadenopatía axilar subsiguiente se designa (sn) por "ganglio centinela" (en inglés), por ejemplo, pN0(i+) (sn).

[b]RT-PCR: transcriptasa reversa/reacción en cadena de la polimerasa.

pN1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no *clínicamente aparente***

pN1mi Micrometástasis (mayor de 0.2 mm, ninguna que exceda 2.0 mm)

pN1a Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares

pN1b Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de ganglio centinela pero no *clínicamente aparente***

pN1c Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de ganglio centinela pero no *clínicamente aparente*.** (Si se asocia con más de 3 ganglios axilares positivos, los ganglios mamarios internos se clasifican como pN3b para reflejar la mayor carga tumoral)

pN2 Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o en ganglios linfáticos mamarios internos *clínicamente aparentes**, *sin presencia* de metástasis a ganglios linfáticos axilares

pN2a Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (cuando menos un depósito tumoral que exceda 2.0 mm)

pN2b Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos *clínicamente aparentes**, *sin presencia* de metástasis en ganglios linfáticos axilares

pN3 Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales*clínicamente aparentes** *en presencia* de 1 o más ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en ganglios linfáticos mamarios internos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

pN3a Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (cuando menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm), o metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares

pN3b Metástasis en ganglios mamarios internos ipsilaterales *clínicamente aparentes** *en presencia* de 1 o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no *clínicamente aparentes***

pN3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

* *Clínicamente aparente* se define como detectado mediante imagenología (excluyendo linfocentellografía) o mediate exploración clínica or macroscópicamente visibles en patología.

** *No clínicamente aparente* se define como no detectado mediante imagenología (excludendo linfocentellografía) o mediante exploración clínica.

La estadificación continúa en la siguiente página (ST-3)

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Tabla 1 (continúa)

Metástasis a Distancia (M)

MX	No es posible evaluar las metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a Distancia

AGRUPACIÓN POR ETAPAS

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1*	N0	M0
Etapa IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Etapa IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0

* T1 incluye T1mic

Etapa IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Etapa IIIC	Cq. T	N3	M0
Etapa IV	Cq. T	Cq. N	M1

Nota: Se puede cambiar la designación de etapa si los estudios de imagen postquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre y cuando los estudios se hagan en el margen de 4 meses del diagnóstico cuando no hay progresión tumoral y si la paciente no ha recibido terapia neoadyuvante.

TIPO HISTOLÓGICO

Los tipos histológicos son los siguientes:

Carcinoma In situ
NE (no especificado de otra manera)
Intraductal
Enfermedad de Paget e intraductal

Carcinomas Invasivos
NE
Ductal
Inflamatorio
Medular, NE
Medular con estroma linfoide
Mucinoso
Papilar (predominantemente con patrón micropapilar)
Tubular
Lobular
Enfermedad de Paget e infiltrante
Indiferenciado
De células escamosas
Adenoide quístico
Secretorio
Cribriforme

GRADO HISTOLÓGICO (G)

Todos los carcinomas con excepción del carcinoma medular deben catalogarse en grados. Se recomienda el grado histológico combinado de Nottingham (modificación Elston-Ellis del sistema de grados de Scarff-Bloom-Richardson).[1,2] El grado de un tumor se determina evaluando características morfológicas (formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis), asignando un valor de 1 (favorable) a 3 (desfavorable) para cada característica y sumando los puntajes de las tres categorías. Un puntaje combinado de 3-5 puntos es grado 1; un puntaje combinado de 6-7 puntos es grado 2; un puntaje combinado de 8-9 puntos es grado 3.

[1] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991;19:403-410.

[2] Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:966-978.

GRADO HISTOLÓGICO (SE RECOMIENDA EL GRADO HISTOLÓGICO COMBINADO DE NOTTINGHAM)

GX	No es posible evaluar el grado
G1	Grado histológico combinado bajo (favorable)
G2	Grado histológico combinado intermedio (moderadamente favorable)
G3	Grado histológico combinado alto (desfavorable)

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.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

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

La American Cancer Society calcula que se diagnosticarán 212,930 nuevos casos de cáncer de mama y 40,870 morirán en los Estados Unidos en 2005. [1] El tumor maligno de mama es el más común en los Estados Unidos y está en segundo lugar después del cáncer de pulmón como causa de muerte por cáncer.

La incidencia de cáncer de mama ha aumentado constantemente en los Estados Unidos en las últimas décadas, pero la mortalidad por esta causa parece estar disminuyendo.[1, 2] Esto sugiere una ventaja en la detección temprana y tratamientos más efectivos.

La etiología de la gran mayoría de los casos de cáncer de mama se desconoce. Sin embargo, se han establecido numerosos factores de riesgo para la enfermedad. Estos factores de riesgo incluyen sexo femenino, aumento en edad de las pacientes, historia familiar de cáncer de mama en edad joven, menarca temprana, menopausia tardía, edad avanzada al primer parto, terapia de reemplazo hormonal prolongada, exposición previa a radioterapia a pared torácica, enfermedad proliferativa benigna y mutaciones genéticas tales como los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Sin embargo, excepto por sexo femenino y aumento de edad en las pacientes, estos factores de riesgo sólo se asocian con una minoría de tumores de mama. Las mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer de mama se deben evaluar de acuerdo con la Guía de escrutinio genético/familiar del NCCN. A las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama (generalmente las que tienen más de 1.67% de riesgo de cáncer de mama a 5 años usando el modelo de evaluación de riesgo de Gail[3]) se les puede considerar para estrategias de reducción de riesgo (ver Guía de reducción de riego de cáncer de mama del NCCN).

Las anormalidades proliferativas de la mama se limitan al epitelio lobulillar y ductal. Tanto en el epitelio lobulillar como en el ductal se puede ver un espectro de anormalidades proliferativas, incluyendo hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma in situ y carcinoma invasivo.[4] Aproximadamente 85% a 90% de carcinomas invasivos son de origen ductal. Los carcinomas ductales invasivos incluyen variantes como carcinoma coloide o mucinoso, adenoideo-quístico y tubular, que tienen una historia natural especialmente favorable.

Etapificación

A partir de enero de 2003, el American Joint Committee on Cancer

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

(AJCC) puso en práctica una corrección del Manual de Etapificación del Cáncer (sexta edición) que contiene cambios y adiciones importantes en el sistema de etapificación TNM para cáncer de mama (Tabla 1).[5, 6] Esta revisión difiere de la edición de 1997 de la etapificación de AJCC al incorporar el cada vez más el uso de imagenología novedosa y técnicas de patología empleadas para diagnóstico (por ejemplo, biopsia de ganglio centinela y evaluación inmunohistoquímica de los ganglios) y el número de ganglios linfáticos que participan como factores en la asignación de etapa.

Los cambios más importantes son:

1) Las micrometástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales se distinguen de las células tumorales aisladas con base en su tamaño y evidencia histológica de actividad maligna. Todas las lesiones metastásicas a los ganglios axilares ipsilaterales no mayores de 0.2 mm, ya sea que se detecten con Hematoxilina y Eosina o IHC, se describirán como pN0(i+). pN0(i-) se usa para indicar que no hay células tumorales detectables con HyE o IHC. La designación pN1mi sin identificadores adicionales se usará para micrometástasis mayores de 0.2 mm pero sin exceder 2.0 mm en su dimensión mayor.[7]

2) Se agregan identificadores para indicar el uso de resección de ganglio linfático centinela y técnicas de inmunohistoquímica o patología molecular.

3) El número de ganglios afectados determinados mediante tinción de hematoxilina y eosina (cómo métodos de preferencia) o por inmunohistoquímica influye en la etapificación patológica N (pN1 si están afectados 1 de 3 ganglios linfáticos, pN2 si 4 de 9 y pN3 si son 10 o más).

4) Las metástasis a ganglios infraclaviculares se categorizan como enfermedad N3.

5) Las metástasis a los ganglios mamarios internos (MI) influyen en la etapa de acuerdo con el método de detección y presencia o ausencia de compromiso concomitante de ganglios linfáticos axilares (enfermedad N1 si los ganglios linfáticos de MI se detectan exclusivamente usando procedimiento de detección de ganglio centinela; enfermedad N2 si se detectan usando cualquier otro estudio de imagen o examen clínico: o enfermedad N3 si hay compromiso de ganglios linfáticos axilares concomitante).

6) Las metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales ya no se considera enfermedad M1 y se clasifica como enfermedad N3.

Aunque la determinación del estado TNM específico se ha vuelto más compleja (especialmente con respecto a etapificación de ganglios linfáticos), la asignación de combinaciones específicas de TNM a los diferentes grupos de etapa sigue siendo igual, con excepción de la creación de la etapa IIIC para identificar pacientes con enfermedad de cualquier T, N3, M0. Este sistema de etapificación corregido reconoce la heterogeneidad del cáncer de mama y la necesidad de crear estándares para una recolección de datos homogénea para evaluar mejor el resultado clínico a largo plazo de subgrupos específicos de pacientes y la influencia de técnicas nuevas de imagenología y patología.[6]

Evaluación Patológica

Un componente fundamental en el tratamiento del cáncer de mama es el conocimiento completo de la extensión de la enfermedad y sus características microscópicas. Estos factores contribuyen a la

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

determinación de la etapa de la enfermedad, ayudan a calcular el riesgo de recidiva del cáncer y proporcionan información que pronostica la respuesta a la terapia (por ejemplo, receptores hormonales y HER2). Estos factores se determinan examinando el tejido extirpado y haciendo un reporte patológico por escrito. Para hacer un reporte patológico preciso se necesita comunicación entre el clínico y el patólogo en relación a historia clínica relevante de la paciente, biopsias de mama previas, radiación al tórax previa, condición respecto a embarazo, características del tejido anormal al que se hizo biopsia (por ejemplo, masa palpable, detección en mamografía, microcalcificaciones), condición clínica de ganglios linfáticos, si hay cambios inflamatorios o alguna otra anormalidad en piel y si se administró algún tratamiento previo (por ejemplo, quimioterapia). Las piezas quirúrgicas deben estar orientadas para el patólogo y se debe solicitar específicamente la determinación de biomarcadores (por ejemplo, receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2/*neu*). Se recomienda firmemente el uso de estándares consistentes sin ambigüedades. Los resultados de encuestas locales y nacionales muestran que hasta 50% de los reportes patológicos de cáncer de mama carecen de algunos elementos críticos para el manejo de pacientes.[8, 9] Las omisiones significativas incluyen la falta de orientación y reporte de los márgenes quirúrgicos y reportes consistentes del grado tumoral.

El College of American Pathologists (CAP) ha desarrollado protocolos de reportes para promover reportes completos y estandarizados de piezas quirúrgicas de tumores malignos. El CAP proporciona un protocolo para cada sitio de enfermedad que incluye resúmenes oncológicos (listas de cotejo) junto con documentación de antecedentes. Estas listas de cotejo constituyen la base de reportes sinópticos estandarizados de hallazgos patológicos. Las listas de cotejo están disponibles de manera gratuita a través de la dirección de internet del College of American Pathologists en www.cap.org.

Los reportes de patología consistentes, completos y sin ambigüedades son la piedra angular de la atención oncológica de calidad en cáncer de mama y el panel recomienda el uso de los Protocolos del College of American Pathologists para el reporte del análisis patológico de todas las piezas quirúrgicas de mama.

Abordaje del Tratamiento

Conceptualmente, el tratamiento del cáncer de mama incluye tratar la enfermedad local con cirugía, radioterapia (RT) o ambas, y el tratamiento de enfermedad sistémica con quimioterapia citotóxica, terapia endócrina, terapia biológica o combinaciones de las mismas. La necesidad de varias terapias locales o sistémicas y su selección se basan en una serie de factores pronósticos y predictivos. Estos factores incluyen histología del tumor, características clínicas y patológicas del tumor primario, estado de los ganglios axilares, contenido de receptores hormonales tumorales, nivel de expresión de HER2/*neu,* presencia o ausencia de enfermedad metastásica detectable, condiciones de comorbilidad de la paciente, edad de la paciente y estado menopáusico. El cáncer de mama sí se presenta en hombres y los hombres con cáncer de mama se deben tratar de manera semejante a mujeres menopáusicas, excepto que el uso de inhibidores de aromatasa no es efectivo sin supresión concomitante de esteroidogénesis testicular.[10, 11] La preferencia de las pacientes también es una parte importante del proceso de toma de decisiones, especialmente en situaciones en que las tasas de sobrevida son equivalentes entre las opciones de tratamiento disponibles.

En cuanto al tratamiento, el cáncer de mama se puede dividir en 1)

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

los carcinomas no invasivos puros, que incluyen el CLIS y el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (etapa 0); 2) carcinoma invasivo loco-regional operable (tumores etapa clínica I, etapa II y algunos etapa IIIA); 3) carcinoma invasivo loco-regional inoperable (tumores etapa clínica IIIB, etapa IIIC y algunos etapa IIIA); y 4) carcinoma metastásico o recidivante (etapa IV).

Las guías de cáncer de mama que aquí se presentan son el resultado del trabajo de los miembros del Panel de las Guías de práctica clínica de cáncer de mama del NCCN. Las categorías de evidencia se evaluaron y anotaron en el texto. Aunque no se señala explícitamente en cada punto de decisión de las guías, la participación de pacientes en estudios clínicos prospectivos es la opción preferida para tratamiento en todas las etapas de cáncer de mama.

Carcinomas No Invasivos Puros (Etapa 0)

Tanto el CLIS como el CDIS pueden ser difíciles de distinguir de la hiperplasia atípica o de carcinomas con invasión temprana.[12, 13] Por lo tanto, se recomienda la revisión patológica de todos los casos. Se debe hacer mamografía diagnóstica bilateral para identificar la presencia de múltiples tumores primarios y para calcular la extensión de la lesión no invasiva.

El objetivo del tratamiento del carcinoma in situ es prevenir la presentación de enfermedad invasiva o diagnosticar el componente invasivo cuando aún se localiza en la mama. Las pacientes que tienen enfermedad invasiva en la revisión patológica o al momento de la re-excisión o mastectomía se deben tratar de acuerdo a la guía apropiada para la etapa en carcinoma invasivo.

Carcinoma lobulillar in situ

La observación sola es la opción de preferencia para mujeres que se diagnostican con CLIS debido a que su riesgo de desarrollar carcinoma invasivo es bajo (aproximadamente 21% en 15 años).[14] Las histologías de los carcinomas invasivos tienden a ser favorables, y la mortalidad de segundos tumores invasivos es rara en mujeres con vigilancia apropiada.[15] En circunstancias especiales se puede considerar mastectomía bilateral, con o sin reconstrucción.

El riesgo de un cáncer invasivo de mama después de un diagnóstico de CLIS es igual en ambas mamas.[16] Si se considera la mastectomía como una estrategia para reducir el riesgo, entonces se requiere un procedimiento bilateral para optimizar el riesgo mínimo. Las mujeres tratadas con mastectomía bilateral son candidatas apropiadas para reconstrucción de mama.

Las mujeres con CLIS, ya sea que se traten solamente con observación o con mastectomía bilateral, tienen un excelente pronóstico. Datos recientes del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) en el Estudio de prevención de cáncer de mama muestran que el tamoxifeno administrado durante 5 años se asocia con aproximadamente 56% de reducción de riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo entre mujeres con CLIS a quienes se les da un seguimiento con observación. (Para recomendaciones sobre reducción de riesgo, ver la Guía de reducción de riesgo de cáncer de mama del NCCN)

El seguimiento de pacientes con CLIS incluye exámenes cada 6 a 12 meses durante 5 años y después cada año. La mamografía diagnóstica se hace en las pacientes que se da seguimiento con observación clínica.

Carcinoma ductal in situ

Las pacientes con CDIS y evidencia de diseminación de la

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

enfermedad (es decir, en 2 o más cuadrantes) en mamografía o algún otro método de imagen, exploración física o biopsia requieren una mastectomía total sin linfadenectomía. En la gran mayoría de las pacientes con enfermedad más limitada y en quienes se logran márgenes negativos con la extirpación inicial o con re-excisión, la cirugía conservadora de mama o la mastectomía total son adecuadas como opciones de tratamiento. Aunque la mastectomía proporciona un máximo control local, la sobrevida de causa específica a largo plazo con mastectomía parece ser equivalente a la de excisión y radiación a toda la mama. Las mujeres tratadas con mastectomía son candidatas apropiadas para reconstrucción de mama. Las contraindicaciones de la terapia conservadora de mama con radioterapia se enumeran en el algoritmo (BINV-D).

Estudios prospectivos y aleatorios han demostrado que la adición de radiación a toda la mama en caso de extirpación con márgenes libres de CDIS puro disminuye la tasa de recidiva en la mama, pero no afecta la sobrevida global.[18, 19] Aunque alguna evidencia no controlada sugiere que pacientes seleccionadas tienen bajo riesgo de recidiva en la mama con excisión sola sin radiación a la mama,[20, 21] con base en evidencia de alto nivel de estudios aleatorios, la Guía del NCCN convoca al uso de radiación después de excisión local en todas las pacientes con CDIS de 0.5 cm o más de diámetro. El uso de radiación a toda la mama después de cirugía conservadora de mama reduce el riesgo relativo de falla local aproximadamente a la mitad. El uso de un refuerzo de radiación (con fotones, braquiterapia o electrones) al lecho tumoral se recomienda para maximizar el control local, especialmente en pacientes de 50 años o menores. Muchos factores, incluyendo la edad de la paciente, el tamaño y grado del tumor y la amplitud mínima de los márgenes, influyen en el riesgo de recidiva. La definición de un margen negativo todavía no se establece firmemente en esta enfermedad. Parece haber un acuerdo en que márgenes mayores de 10 mm son negativos y márgenes menores de 1 mm son inadecuados, pero no existe consenso uniforme para el estado del margen entre estos valores. Finalmente, debido a que la elección del tratamiento local no influye en la sobrevida de la paciente relacionada a la enfermedad, se debe considerar la aceptación de parte de la paciente de un posible riesgo mayor para falla local.

No se recomienda la disección axilar en pacientes con CDIS puro. Sin embargo, se encontrará que una pequeña proporción de mujeres con CDIS puro en la biopsia inicial tendrán cáncer invasivo de mama en el momento del procedimiento quirúrgico definitivo. En pacientes con CDIS puro aparente que se van a tratar con mastectomía o con excisión en una localización anatómica (por ejemplo, la cola de la mama), que pudiera comprometer un procedimiento futuro de ganglio centinela, se puede considerar un procedimiento de ganglio centinela. [22-24]

Evidencia limitada sugiere que un CDIS muy pequeño (menos de 0.5 cm), unicéntrico, de bajo grado y de los subtipos sólido, cribiforme o papilar se puede manejar con cualquiera de las siguientes opciones:

1) Excisión más RT,

2) Mastectomía total, con o sin reconstrucción y sin linfadenectomía,

3) Excisión sola seguida de observación clínica.

Las pacientes con CDIS detectable con mamografía que eligen terapia conservadora de mama deberán someterse a mamografía después de la excisión de la mama afectada y radiografía de la pieza quirúrgica para asegurar que toda la enfermedad detectable

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

mediante radiografía se haya extirpado. Como alternativa, algunos miembros del panel consideran que las radiografías de la pieza quirúrgica son documentación adecuada de la excisión completa si dichas radiografías muestran que la anormalidad (la masa y/o las calcificaciones) se encuentra claramente dentro de la pieza quirúrgica. Algunas instituciones del NCCN utilizan clips para delimitar el área de la biopsia debido a que el CDIS puede estar clínicamente oculto y puede llegar a requerirse más cirugía, dependiendo de los resultados del estado de los márgenes en el examen de patología.

El CDIS cae entre la hiperplasia atípica y el carcinoma ductal invasivo, dentro del espectro de anormalidades proliferativas de la mama. El Estudio de Prevención de Cáncer de Mama del NSABP demostró un 86% de reducción en la presentación de cáncer invasivo de mama en pacientes con hiperplasia ductal atípica tratadas con tamoxifeno.[17] Estos datos también demostraron que el tamoxifeno condujo a una considerable reducción en el riesgo de desarrollo de enfermedad benigna de mama.[25] El análisis del panorama general del Early Breast Cancer Trial demostró que, con 5 años de terapia con tamoxifeno, las mujeres con tumores con receptores de estrógeno (RE) positivos o desconocidos tuvieron una reducción de 52% en las probabilidades anuales de recidiva de cáncer invasivo de mama.[2] De manera similar, el estudio NSABP B-24 encontró una ventaja con el tamoxifeno en mujeres con CDIS después de tratamiento con cirugía conservadora de mama (CCM) y RT. En este estudio, las mujeres con CDIS que se trataron con terapia conservadora se dividieron aleatoriamente a recibir placebo o tamoxifeno. Las mujeres tratadas con tamoxifeno tuvieron 5% de reducción absoluta en riesgo de recidiva y 37% de reducción en riesgo relativo. Las mujeres que recibían tamoxifeno tuvieron un 8.2% de incidencia total de cáncer de mama (4.1% invasivo y 4.2% no invasivo) comparado con una incidencia de 13.4% (7.2% invasivo y 6.2% no invasivo) en el grupo tratado con placebo con un seguimiento medio de 74 meses.[26] Un análisis retrospectivo de la expresión de receptores de estrógeno en el NSABP B-24 sugiere que un aumento en los niveles de expresión de RE puede predecir el beneficio del tamoxifeno en términos de reducción de riesgo para el desarrollo de cáncer ipsilateral y contralateral después de terapia conservadora de mama.[27]

Por lo tanto, se puede considerar el tratamiento con tamoxifeno en mujeres con CDIS tratadas con terapia conservadora de mama, especialmente en aquéllas con CDIS de RE positivos (categoría 1 para las que se someten a CCM + RT; categoría 2A en las que se someten solamente a excisión) y en mujeres con CDIS tratadas con mastectomía (categoría 2B). El objetivo de dicho tratamiento es disminuir el desarrollo de un segundo primario contralateral de cáncer de mama (terapia de reducción de riesgo) y en las pacientes que recibieron terapia conservadora de mama, reducir el riesgo de una recidiva ipsilateral (terapia adyuvante).

El seguimiento de las mujeres con CDIS incluye una exploración física cada 6 meses durante 5 años y después cada año, así como mamografía diagnóstica anual.

Cáncer Invasivo de Mama Etapa I, IIA, IIB, ó T3N1M0

Los estudios y etapificación recomendados para cáncer invasivo de mama incluyen historia clínica y exploración física, biometría hemática completa, cuenta plaquetaria, pruebas de función hepática, imagenología de tórax, mamografía diagnóstica bilateral y si es necesario, ultrasonido de mama, determinación de receptores de estrógenos y progesterona, nivel de expresión de HER2/*neu y* examen patológico. La evaluación de la mama con resonancia

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

magnética (RM) utilizando antena de mama en mujeres que consideran cirugía conservadora es opcional si está disponible. Sin embargo, no se le debe negar a las pacientes la opción de cirugía conservadora con base en los hallazgos de la RM solamente y en ausencia de muestras de tejido. Está indicado un gamagrama óseo y TAC abdominal, ultrasonido, o RM en pacientes con enfermedad T3N1M0 si la paciente tiene síntomas relacionados con hueso o abdomen o fosfatasa alcalina elevada. En el resto de las pacientes, el gamagrama óseo (categoría 2B) y la TAC abdominal (categoría 2B) se consideran opcionales.

Se recomienda la determinación del nivel de expresión de HER2/*neu* en todos los casos de cáncer invasivo de mama de diagnóstico reciente. El nivel de expresión de HER2/*neu* se puede usar para proporcionar información pronóstica, para predecir la superioridad de la quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas respecto a la quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF), y para anticipar el beneficio de trastuzumab como terapia adyuvante/neoadyuvante y como tratamiento del cáncer de mama recidivante o metastásico. Solamente el uso de la expresión de HER2/*neu* para pronosticar la sensibilidad de trastuzumab se ha estudiado prospectivamente. La expresión de HER2/*neu* se ha evaluado midiendo el número de copias genéticas (hibridación in situ con fluorescencia [FISH]), el número de receptores celulares de superficie, (inmunohistoquímica [IHC]) o mediante el nivel de proteína circulante de receptores. Se han utilizado diferentes metodologías para hacer estas determinaciones, pero solamente unas cuantas cuentan con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA). Estas metodologías incluyen: 1) el examen de IHC HercepTest (DAKO, Glostrup, Denmark) y la IHC PATHWAY Her 2 (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ), que tienen aprobación para pronóstico de respuesta a trastuzumab; 2) el examen INFORM HER-2/*neu* FISH (Ventana Medical Systems) para asignar pronóstico; y 3) el examen PathVysion HER-2 DNA Probe Kit FISH (Vysis, Downers Grove, IL) para pronóstico, para predecir la sensibilidad a antraciclinas y para predecir la respuesta a trastuzumab. Preocupa la estandarización de los análisis de HER2 utilizados en la práctica clínica fuera de laboratorios centrales de alto volumen, y estudios limitados sugieren que son comunes las determinaciones falsas positivas en laboratorios de bajo volumen de exámenes.[28-30] Aunque la determinación de amplificación del gen HER2/*neu* con FISH es bastante más costosa que la determinación de expresión de HER2/*neu* mediante IHC, FISH también puede ser más precisa.[31, 32]

La determinación de la expresión de HER2/*neu* en los estudios iniciales se recomienda para propósitos pronósticos en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos (categoría 2B).[33] También ayuda en la selección de terapia adyuvante. Datos retrospectivos sugieren que la terapia adyuvante basada en doxorrubicina puede ser superior en pacientes con tumores con sobreexpresión de HER2/*neu* sobre la no basada en doxorrubicina (categoría 2B),[34-37] que la dosis de doxorrubicina puede ser importante en tumores con sobreexpresión de HER2/*neu*[30] y proporciona información basal a considerar en la decisión sobre el uso de trastuzumab como terapia adyuvante o para el tratamiento de enfermedad recidivante o metastásica (categoría 1).[38-43] El papel relativo de los exámenes de IHC comparado con FISH para expresión o amplificación de HER2/neu para proporcionar información pronóstica o predictiva aún no se define totalmente.[44-47] Sin embargo, datos preliminares sugieren que la amplificación de HER2/*neu* con análisis FISH predice mejor la respuesta a trastuzumab que la IHC en pacientes con expresión de HER2/*neu* de 2+ según el HercepTest.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Tratamiento locorregional

Un número de estudios aleatorios documenta que, en la mayoría de las mujeres con cáncer de mama etapa I y etapa II, son médicamente equivalentes como opciones de tratamiento primario mastectomía con linfadenectomía axilar o cirugía conservadora de mama con segmentectomía, linfadenectomía axilar y radiación a toda la mama (terapia conservadora de mama) (categoría 1).[48-51] Cuando se usa terapia conservadora de mama con segmentectomía y radioterapia, el Panel encuentra que los datos son inadecuados para apoyar el uso de radiación parcial a la mama fuera de un estudio clínico prospectivo de alta calidad.[52]

El uso de terapia conservadora de mama está absolutamente contraindicado en pacientes que han recibido RT previa de dosis moderadas o altas en la mama o pared torácica, embarazadas, con microcalcificaciones difusas sospechosas o de aspecto maligno en la mamografía, con enfermedad diseminada que no se pueda incluir en una excisión local a través de una sola incisión con un resultado cosmético satisfactorio, o que tengan un margen patológico positivo (Ver BINV-C, BINV-D). En pacientes con un margen patológicamente positivo se puede repetir la excisión para lograr un margen patológico negativo (re-excisiones). Si el margen sigue positivo después de repetir la excisión, entonces se requiere mastectomía para óptimo control local de la enfermedad. Para evaluar adecuadamente los márgenes después de la segmentectomía, el Panel recomienda que las piezas quirúrgicas estén orientadas, que el patólogo proporcione una descripción del estado macroscópico y microscópico de los márgenes y la distancia, orientación y tipo de tumor (invasivo o CDIS) en relación con el margen más cercano.

Las contraindicaciones para terapia conservadora de mama incluyen enfermedad activa de tejido conectivo involucrando la piel (especialmente esclerodermia y lupus), tumores mayores de 5 cm (categoría 2B) y márgenes patológicos focalmente positivos (BINV-D). Aquellas pacientes con márgenes focalmente positivos que no se sometan a re-excisión deberán considerarse para un refuerzo de dosis más alta de radiación al lecho tumoral.

Los resultados de un estudio Intergrupo CALGB/RTOG/ECOG se han concentrado en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana mayores de 70 años en el momento del diagnóstico. Estas mujeres tenían cáncer de mama de receptores estrogénicos positivos Etapa I y se dividieron aleatoriamente a recibir radiación total a la mama y tamoxifeno durante 5 años, o solamente tamoxifeno durante 5 años. Las tasas de recidiva local fueron 1% en el brazo de radiación y tamoxifeno y 4% en el brazo de tamoxifeno solamente. No se encontraron diferencias en sobrevida, sobrevida libre de enfermedad o necesidad de mastectomía. La guía permite el uso de cirugía conservadora de mama (requiriendo margen patológico negativo) y tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa sin radiación a la mama en mujeres de más de 70 años con cáncer de mama de ganglios linfáticos clínicamente negativos y RE positivos (categoría 1 con tamoxifeno; categoría 2B con un inhibidor de aromatasa).[53] También se obtuvieron resultados similares en otro estudio de diseño semejante.[54]

Si está indicada quimioterapia adyuvante, se deberá administrar RT después de completar la quimioterapia.[55] La radioterapia conservadora de mama se puede administrar de manera concurrente con CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5 fluorouracilo), pero el metotrexate se debe suspender durante la radiación o limitarse a no más de 2 dosis concurrentes con la radiación. Se ha

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

demostrado que la quimioterapia CMF concurrente con RT reduce el resultado cosmético de la terapia conservadora de mama en algunos estudios, pero no en todos.[4, 56, 57] La Guía recomienda RT en ganglios linfáticos regionales en pacientes tratadas con cirugía conservadora de mama (BINV-2) análoga a la que se recomienda en pacientes tratadas con radiación a ganglios linfáticos regionales después de mastectomía (BINV-3) (ver texto siguiente).

La Guía de tratamiento de cáncer de mama del NCCN incluye una guía para la etapificación quirúrgica de la axila para cáncer de mama etapas I, IIA, y IIB (BINV-A). Una paciente clásica con cáncer de mama etapa clínica I o II requiere evaluación patológica del estado de los ganglios linfáticos axilares. Tradicionalmente, la evaluación patológica de ganglios linfáticos axilares ha requerido hacer una disección axilar formal nivel I y nivel II. Con disección nivel I y nivel II por lo menos se deberán proporcionar 10 ganglios linfáticos para evaluación patológica y etapificación correcta de la axila.[58, 59] La disección axilar se debe ampliar a incluir ganglios nivel III solamente si hay enfermedad macroscópica aparente en ganglios nivel I o II.

La guía de etapificación quirúrgica de la axila permite hacer una resección de ganglio centinela en ciertas circunstancias para evaluar el estado patológico de los ganglios linfáticos axilares.[24, 60-67](BINV-A) No todas las mujeres son candidatas para resección de ganglio centinela. Las candidatas apropiadas son aquellas para las que se cuenta con un equipo disponible con experiencia en ganglio centinela.[68, 69] Además, las posibles candidatas deben tener ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos o una biopsia por aspiración con aguja fina (AAF) o trucut negativa de cualquier ganglio o ganglios linfáticos axilares clínicamente sospechosos. Si no se puede identificar el ganglio centinela o si es positivo para metástasis, se deberá hacer una linfadenectomía axilar formal (categoría 2A) o aplicar RT axilar (categoría 2B). Si el mapeo de ganglios linfáticos identifica centinelas en la cadena mamaria interna, se considera opcional la extirpación de ganglios mamarios internos (categoría 3). En muchas instituciones, los ganglios centinela se evalúan para la presencia de metástasis tanto con tinción de hematoxilina y eosina como IHC de citoqueratina. La importancia clínica de un ganglio centinela que es negativo por tinción de hematoxilina y eosina pero positiva con IHC de citoqueratina no está clara. Debido a que los datos de estudios clínicos e históricos que llevan a tomar las decisiones de tratamiento solamente se han basado en tinción con hematoxilina y eosina, el panel considera que las decisiones actuales de tratamiento se deben tomar basándose únicamente en tinción con hematoxilina y eosina (categoría 3). En la rara situación en que la tinción con hematoxilina y eosina sea equívoca, es razonable basarse en los resultados de IHC de citoqueratina.

Se debe subrayar que una disección axilar nivel I o II es un estudio de etapificación apropiado en mujeres con cáncer invasivo de mama. De esta manera, el mapeo y excisión de centinelas deberá considerarse una opción a la linfadenectomía axilar, pero no una substitución obligatoria para una disección axilar nivel I y II.

Además, en ausencia de datos definitivos que demuestren una sobrevida superior con linfadenectomía axilar o resección de ganglio centinela, estos procedimientos se pueden considerar opcionales en pacientes que tienen tumores particularmente favorables, pacientes en quienes sea poco probable que la selección de terapia sistémica adyuvante se vea afectada por los resultados del procedimiento, pacientes ancianas y pacientes con condiciones comórbidas serias (BINV-B). Las mujeres que no se

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

someten a disección axilar o radiación a ganglios linfáticos axilares tienen mayor riesgo de recidiva ipsilateral a ganglios linfáticos.[70] Las mujeres que se someten a mastectomía son candidatas apropiadas para reconstrucción de mama.

Quimioterapia preoperatoria para tumores grandes etapa clínica IIA y IIB y tumores T3N1M0

Se debe considerar quimioterapia preoperatoria en mujeres con tumores grandes etapa clínica IIA, IIB y tumores T3N1M0 que cumplan con los criterios de terapia conservadora de mama excepto por el tamaño del tumor. En los datos clínicos disponibles de quimioterapia preoperatoria, las biopsias pretratamiento se han limitado a biopsia trucut o citología de AAF. Por lo tanto, en pacientes que se anticipa que van a recibir quimioterapia preoperatoria, se deberá realizar biopsia trucut o AAF del tumor de mama y considerar la biopsia trucut o AAF de ganglios linfáticos axilares sospechosos. La quimioterapia preoperatoria no está indicada a menos que se confirme el cáncer invasivo. La Guía actual permite hacer resección de ganglio linfático centinela pretratamiento en aquellas pacientes con exploración axilar clínicamente negativa. Si el ganglio linfático centinela es histológicamente negativo, se puede considerar omitir la disección axilar en el momento del tratamiento quirúrgico local. Si el ganglio centinela es histológicamente positivo, entonces se deberá hacer una disección axilar nivel I y II en el momento del tratamiento quirúrgico definitivo. Si no se hace extirpación de ganglio linfático centinela antes de la quimioterapia, entonces se deberá hacer una disección axilar nivel I y II (categoría 2A) o excisión de ganglio linfático centinela (categoría 3) (con disección axilar nivel I y II si es positivo el ganglio centinela).

En algunas pacientes, la quimioterapia preoperatoria resulta en suficiente respuesta tumoral para hacer posible la terapia conservadora de mama. Debido a que son comunes las respuestas clínicas completas o casi completas, el uso de clips colocados percutáneamente en la mama con guía mamográfica o de ultrasonido u otro método de localización del volumen tumoral antes de quimioterapia, ayuda en la resección del área original del tumor después de quimioterapia y se recomienda. Los resultados del estudio NSABP B-18 muestran que las tasas de conservación de mama son más altas después de quimioterapia preoperatoria.[71] Sin embargo, la quimioterapia preoperatoria no ha demostrado ventaja en sobrevida específica a la enfermedad comparada con quimioterapia adyuvante postoperatoria en pacientes con tumores etapa II. El NSABP B-27 es un estudio fase III aleatorio de 3 brazos en mujeres con cáncer invasivo de mama tratadas con quimioterapia de doxorrubicina y ciclofosfamida (AC) durante 4 ciclos seguida de terapia local sola, docetaxel preoperatorio durante 4 ciclos seguido de terapia local, o terapia local seguida de 4 ciclos de docetaxel postoperatorio. Los primeros resultados de las 2500 mujeres divididas aleatoriamente muestran una tasa más alta de respuesta patológica completa en la cirugía en pacientes tratadas con 4 ciclos de AC seguidos por 4 ciclos de docetaxel comparado con 4 ciclos de AC solamente. No se ha demostrado que la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global sean superiores después de tratamiento con docetaxel en el B-27 y no se ha reportado ninguna diferencia en resultado clínico entre docetaxel preoperatorio comparado con docetaxel postoperatorio.[72]

Se han estudiado varios esquemas de quimioterapia en plan preoperatorio en estas circunstancias. El panel considera que los esquemas recomendados en terapia adyuvante (BINV-F) son apropiados para considerar en quimioterapia preoperatoria. En mujeres que se tratan con quimioterapia neoadyuvante cuyos

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

tumores tienen sobreexpresión de HER2/*neu,* la adición de trastuzumab neoadyuvante a paclitaxel seguida de FEC se asoció con un aumento en la tasa de respuestas patológicas completas de 26% a 65.2% (p=0.016).[73] Por lo tanto, la incorporación de trastuzumab a los esquemas de quimioterapia neoadyuvante parece importante en tumores con sobreexpresión de HER2/*neu*.

Varios estudios aleatorios han evaluado el valor de la terapia endócrina neoadyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama de receptores de estrógeno positivos. Generalmente han comparado las tasas de respuesta objetiva y las tasas de cirugía conservadora de mama entre el tratamiento con tamoxifeno, anastrozol, anastrozol y tamoxifeno o letrozol. Estos estudios demuestran consistentemente que el uso de anastrozol o letrozol solo, proporciona tasas superiores de cirugía conservadora de mama y generalmente respuesta objetiva.[74-76] Con base en estos estudios, la terapia hormonal preoperatoria con un inhibidor de aromatasa es una opción en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con enfermedad de receptores hormonales positivos.

Si el tumor responde a la quimioterapia preoperatoria, se puede considerar tumorectomía con linfadenectomía axilar si se cumple con los requisitos para terapia conservadora de mama (BINV-11). La cirugía conservadora de mama deberá estar seguida por quimioterapia individualizada tal como con taxanos (categoría 2B) al igual que radiación a la mama y ganglios linfáticos regionales. Hubo bastante controversia entre los miembros del panel respecto a incluir o no incluir los ganglios linfáticos mamarios internos en el campo regional de ganglios linfáticos (categoría 3). Si después de varios ciclos de quimioterapia preoperatoria, no responde el tumor, la respuesta es mínima o si la enfermedad progresa en cualquier momento, deberá hacerse mastectomía y disección axilar, con o sin reconstrucción de mama. El tratamiento postoperatorio de estas pacientes consiste en quimioterapia individualizada, terapia endócrina en mujeres con tumores de receptores de estrógeno y/o progesterona positivos o ambos desconocidos y RT a la pared torácica y ganglios supraclaviculares. Se puede considerar la inclusión de los ganglios linfáticos mamarios internos en el campo de radioterapia, pero esta recomendación generó considerable controversia entre los miembros del panel (categoría 3). Se puede considerar opcional la RT postmastectomía en pacientes con tumores T2N0M0.

Radioterapia después de mastectomía

Enfermedad con ganglios positivos

Tres estudios clínicos aleatorios han demostrado que se confiere ventaja en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global agregando radiación a la pared torácica y a ganglios linfáticos regionales en mujeres con ganglios linfáticos axilares positivos después de mastectomía y linfadenectomía axilar.[77-81] En estos estudios, no solo se aplicó radiación a la pared torácica ipsilateral sino también a los ganglios linfáticos locorregionales ipsilaterales. Sin embargo, estos estudios contrastan con otros, incluyendo un estudio aleatorio de una institución del NCCN,[82] que no lograron demostrar una ventaja en sobrevida con radiación postmastectomía a la pared torácica y ganglios regionales. Sin embargo, con base en los estudios que sugieren una ventaja en sobrevida con radiación postmastectomía a la pared torácica y ganglios linfáticos regionales en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, las guías actuales llaman a considerar radiación postmastectomía en tales pacientes.

En mujeres con 1 a 3 ganglios axilares afectados, las guías

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

recomiendan considerar radiación a la pared torácica y área supraclavicular después de quimioterapia (categoría 1), y también considerando la inclusión del campo mamario interno ipsilateral (categoría 3). La recomendación de radiación a la pared torácica y área supraclavicular en mujeres con 1-3 ganglios linfáticos axilares afectados dio lugar a bastante controversia entre los miembros del panel. Algunos miembros del panel creen que la radiación a la pared torácica y área supraclavicular se debe usar de rutina después de mastectomía y quimioterapia en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, otros miembros del panel consideran que la radiación se debe considerar en estas circunstancias pero no debe ser obligatoria ya que hay estudios que no demuestran una ventaja. Esta es una situación extraordinaria en que existe evidencia de alto nivel (categoría 1) pero es contradictoria. Las mujeres con 1-3 ganglios linfáticos afectados y con tumores mayores de 5 cm o con márgenes positivos postmastectomía deben recibir RT postquimioterapia a la pared torácica y área supraclavicular (categoría 1) y considerar la inclusión del campo mamario interno ipsilateral (categoría 3).

Además, existe un considerable desacuerdo respecto a la inclusión del campo mamario interno ipsilateral. Algunos miembros del panel consideran que la radiación en ganglios mamarios internos es innecesaria y produce demasiada morbilidad. Otros consideran que se debe incluir radiación a ganglios mamarios internos, como se hizo en los estudios que demostraron una ventaja para RT postmastectomía, postquimioterapia. Por lo tanto, esta recomendación se identifica como categoría 3.

Las mujeres con 4 o más ganglios axilares positivos tienen considerablemente más riesgo de recidiva local de la enfermedad. Se recomienda el uso de radiación a la pared torácica y ganglios linfáticos regionales postmastectomía, postquimioterapia (categoría 1). El uso de RT profiláctica a la pared torácica en estas circunstancias reduce considerablemente el riesgo de recidiva local.[49] Nuevamente, hubo considerable desacuerdo entre los miembros del panel respecto a la inclusión del campo mamario interno ipsilateral (categoría 3).

Enfermedad de ganglios negativos

Las características en tumores de ganglios negativos que pronostican una alta tasa de recidiva local incluyen tumores primarios mayores de 5 cm, márgenes patológicos positivos y márgenes patológicos cercanos (a menos de 1 mm). Se recomienda RT a la pared torácica en pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos y con tumores mayores de 5 cm o con márgenes patológicos positivos. Se deberá considerar la radiación al área supraclavicular ipsilateral (categoría 2B) y a los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales (categoría 3). Se debe considerar RT a la pared torácica en pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos y márgenes patológicos cercanos (a menos de 1 mm). No se recomienda RT en pacientes con márgenes negativos, tumores de 5 cm o menos y sin ganglios axilares positivos.

Terapia sistémica adyuvante

Después del tratamiento quirúrgico, se debe considerar terapia sistémica adyuvante. Las actualizaciones más recientemente publicadas del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group sobre poliquimioterapia y tamoxifeno muestra reducciones convincentes en las probabilidades de recidiva y mortalidad en todos los grupos de edad menores de 70 años para poliquimioterapia y en todos los grupos de edad para tamoxifeno.[2] Por lo tanto, en las pacientes de menos de 70 años, las guías actuales recomiendan terapia adyuvante sin considerar la edad de

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

la paciente (categoría 1). La decisión del uso de terapia sistémica adyuvante requiere considerar y balancear el riesgo de recidiva de la enfermedad con terapia local solamente, la magnitud del beneficio de la aplicación de la terapia adyuvante, la toxicidad de la terapia y la comorbilidad.[83, 84] El proceso de toma de decisiones requiere la colaboración de quien proporciona los servicios de salud y el paciente.

Cálculo del riesgo de recidiva o mortalidad y ventajas del tratamiento sistémico

Un número de factores pronósticos sirven para predecir recidivas futuras o mortalidad por cáncer de mama. Los factores pronósticos más fuertes son la edad de la paciente, comorbilidad, tamaño del tumor, grado del tumor, número de ganglios linfáticos axilares afectados y posiblemente nivel de expresión de HER2/*neu*. Se han publicado algoritmos calculando las tasas de recidiva[83] y está disponible un modelo validado basado en computadora (Adjuvant! Online; www.adjuvantonline.com) para calcular sobrevida libre de enfermedad a 10 años y sobrevida global que incorpora todos los factores pronósticos anteriores excepto el nivel de expresión de HER2/*neu*.[84, 85] Dichos instrumentos ayudan al clínico a calcular el resultado clínico sólo con tratamiento local y también ayuda a calcular los beneficios absolutos esperados de la terapia endócrina sistémica adyuvante y la quimioterapia. Estos cálculos los pueden utilizar el clínico y la paciente al tomar juntos las decisiones respecto a costo y beneficio de la terapia sistémica adyuvante. [86]

El desarrollo de microarreglos de DNA ha permitido la creación de sistemas de clasificación de cáncer de mama según el perfil de expresión genética.[87] Se han identificado cinco subtipos principales de cáncer de mama identificados con determinación de perfil de expresión genética de microarreglos de DNA: RE positivos/HER2 sin sobreexpresión (subtipos Luminal A, Luminal B y Luminal C); RE negativos/HER2 sin sobreexpresión (subtipo basal); HER2 con sobreexpresión (ERBB2 positivo); y tumores que tienen características similares al tejido mamario normal (Tipo mama normal).[88, 89] En análisis retrospectivo, estos subtipos de genes tienen sobrevida libre de recidivas y sobrevida global distintas. Se ha utilizado un abordaje similar para definir series de genes más limitados para propósitos pronósticos y predictivos.[90-92]

Otro abordaje basado en genes recientemente descrito es un análisis de múltiples genes usando reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa reversa (RT-PCR) en RNA aislado de tejido incluido en parafina. En un análisis retrospectivo de dos estudios (NSABP B-14 and B-20) hecho en mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y ganglios linfáticos axilares negativos, este sistema pudo identificar subgrupos pronósticos y predecir respuesta a tamoxifeno y quimioterapia con CMF o metotrexate/5 fluorouracilo/leucovorin.[93]

Aunque muchas de las tecnologías de microarreglos de DNA pueden estratificar pacientes en subgrupos pronósticos y/o predictivos en análisis retrospectivos, los subgrupos de genes parecen diferir de estudio a estudio y todavía no se tienen reportes de estudios clínicos prospectivos que prueben la utilidad de estas técnicas. El Panel anticipa que el uso de los microarreglos de genes o análisis de RT-PCR de RNA proporcionará información importante respecto a subgrupos pronósticos y predictivos de pacientes con cáncer de mama. El Panel también considera que ninguna de las pruebas basadas en genes actualmente disponibles se han probado adecuadamente para permitir su uso rutinario en la toma de decisiones clínicas.

Tumores pequeños (hasta de 0.5 cm en su diámetro mayor) que no

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

afectan los ganglios linfáticos son tan favorables que el beneficio incremental de la terapia sistémica adyuvante es mínimo y no se recomienda como tratamiento del cáncer invasivo de mama. El tamoxifeno se puede considerar para reducir el riesgo de un segundo tumor contralateral de mama, especialmente en aquellas pacientes con enfermedad de receptores de estrógeno positivos. La base de datos del NSABP demostró una correlación entre el estado de receptores de estrógenos de un nuevo primario contralateral y el primario original, que reforzó la idea de que el tamoxifeno no es una estrategia efectiva para reducir el riesgo de cáncer de mama contralateral en pacientes diagnosticadas con tumores de receptores negativos.[94] Las pacientes con tumores ductales o lobulares invasivos de 0.6 a 1 cm de diámetro y sin compromiso de ganglios linfáticos se pueden dividir en pacientes con un bajo riesgo de recidiva y tumores con factores pronósticos desfavorables que ameritan considerar terapia adyuvante. Los factores pronósticos desfavorables incluyen invasión angiolinfática intramamaria, alto grado nuclear, grado histológico alto, sobreexpresión de HER-2, o estado de receptores hormonales negativo (categoría 2B). El uso de terapia endócrina y quimioterapia en estos subgrupos de pacientes de relativamente menor riesgo se debe basar en el balance de la reducción de riesgo absoluto esperado y la voluntad individual de la paciente de pasar por la toxicidad para lograr esa reducción de riesgo incremental.

Las pacientes con compromiso de ganglios linfáticos o con tumores mayores de 1 cm de diámetro son candidatas apropiadas para terapia sistémica adyuvante (categoría 1). En mujeres con tumores de receptores hormonales negativos y ganglios linfáticos negativos, mayores de 1 cm de diámetro, se recomienda quimioterapia (categoría 1). En quienes tengan tumores de ganglios linfáticos negativos y receptores hormonales positivos, mayores de 1 cm pero menores de 3 cm de diámetro, se recomienda terapia endócrina con quimioterapia (categoría 1). El uso de terapia endócrina y quimioterapia se debe basar en la consideración de la reducción de riesgo absoluto y la voluntad de la paciente en particular para pasar por toxicidad para lograr esa reducción incremental de riesgo.

Las pacientes con enfermedad de ganglios linfáticos positivos son candidatas a quimioterapia y, si el tumor tiene receptores hormonales positivos, para agregar terapia endócrina (categoría 1). En mujeres postmenopáusicas con enfermedad de receptores hormonales positivos, se debe usar un inhibidor de aromatasa ya sea en terapia adyuvante inicial, secuencial con tamoxifeno o como terapia ampliada después de tamoxifeno. En mujeres premenopáusicas, se prefiere tamoxifeno adyuvante. Si se usa quimioterapia y tamoxifeno, los datos del estudio Intergroup 0100 sugieren que retrasar el inicio del tamoxifeno hasta completar la quimioterapia mejora la sobrevida libre de enfermedad a comparación de administración concomitante.[95] Por consiguiente, la quimioterapia seguida de terapia endócrina debe ser la secuencia terapéutica de preferencia.

La escasez de datos de estudios clínicos respecto a quimioterapia adyuvante en mujeres de más de 70 años prohíbe recomendaciones definitivas en este grupo de edad. El tratamiento adyuvante en mujeres de más de 70 años se debe individualizar, considerando condiciones comórbidas.

Guía de estratificación para terapia sistémica

La versión actual de la Guía reconoce subgrupos de pacientes con cáncer de mama temprano con las histologías habituales con base primero en la respuesta a terapia endócrina y trastuzumab (es decir,

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

estado de receptores hormonales, nivel de expresión de HER2/neu) (BINV-4). Después las pacientes se estratifican aún más con base en el riesgo de recidiva de enfermedad (es decir, grado del tumor, tamaño del tumor, estado de ganglios linfáticos, invasión angiolinfática) (Ver BINV-5, BINV-6, BINV-7 y BINV-8).

Terapia endócrina adyuvante

La Guía del NCCN llama a la determinación de contenido de receptores de estrógeno y progesterona en todos los tumores primarios de cáncer invasivo de mama. Las pacientes con tumores invasivos de mama que tienen receptores de estrógenos o progesterona positivos se deben considerar para terapia endócrina adyuvante independientemente de la edad de la paciente, estado de ganglios linfáticos, o si se va a administrar quimioterapia adyuvante o no.[96] Estudios seleccionados sugieren que los tumores de mama que tienen sobreexpresión del oncogen HER2/*neu* pueden ser relativamente refractarios a hormonas, aunque otros estudios no han podido confirmar este hallazgo.[36, 97-101] Considerando la inconsistencia de estos datos y el perfil favorable de toxicidad de las terapias endócrinas disponibles, el panel recomienda el uso de terapia endócrina adyuvante en mujeres con cáncer de mama de receptores hormonales positivos independientemente del estado menopáusico, edad o estado HER2/*neu* del tumor, con excepción de pacientes con cáncer de ganglios negativos menor o igual a 0.5 cm, o de 0.6 a 1.0 cm de diámetro con características pronósticas favorables donde las pacientes pueden tener tal resultado favorable que los beneficios de la hormonoterapia adyuvante son muy pequeños.

La terapia endócrina más firmemente establecida es tamoxifeno tanto para mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas.[2] En mujeres con cáncer de mama de receptores positivos, el tamoxifeno adyuvante disminuye 39% las probabilidades anuales de recidiva y 31% las probabilidades anuales de mortalidad independientemente del uso de quimioterapia, edad de la paciente, estado menopáusico o estado de ganglios linfáticos axilares.[2] Estudios prospectivos aleatorios demuestran que la duración óptima del tratamiento con tamoxifeno parece ser cinco años.[2] Estudios aleatorios han demostrado que en pacientes que reciben tamoxifeno y quimioterapia, la quimioterapia se deberá administrar primero, seguida de tamoxifeno secuencial.[95]

Varios estudios han evaluado los inhibidores de aromatasa en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa temprana. Estos estudios han utilizado los inhibidores de aromatasa como terapia adyuvante inicial, como terapia secuencial después de 2-3 años de tamoxifeno o como terapia ampliada después de 4.5 - 6 años de tamoxifeno. Los inhibidores de aromatasa no son activos en el tratamiento de mujeres con ovarios funcionales y no se deben usar en mujeres cuya función ovárica no se puede evaluar confiablemente debido a amenorrea inducida por el tratamiento (Ver Definición de menopausia, BINV-G). Hasta hoy, ninguno de los estudios de inhibidores de aromatasa ha demostrado una mejoría significativa en la sobrevida global comparado con tamoxifeno solo, aunque esto puede cambiar con seguimiento más largo. Tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa tienen distintos perfiles de efectos secundarios. Ambos contribuyen a bochornos, sudoraciones nocturnas y pueden ser causa de resequedad vaginal. Los inhibidores de aromatasa se asocian con síntomas músculoesqueléticos y osteoporosis y una mayor tasa de fracturas óseas, mientras que el tamoxifeno lleva un mayor riesgo de cáncer de endometrio y trombosis venosa profunda.

Dos estudios han examinado el tratamiento endócrino adyuvante

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

inicial ya sea con tamoxifeno o con un inhibidor de aromatasa. El Estudio de Arimidex, Tamoxifeno, Solos o en Combinación (ATAC Trial) demuestra que el anastrozol es superior a tamoxifeno o a la combinación de tamoxifeno y anastrozol en terapia endócrina adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama de receptores hormonales positivos.[102, 103] Con una mediana de 68 meses de seguimiento, los resultados de 9366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa temprana incluidas en el estudio ATAC demostraron menos recidivas (índice de riesgo 0.87; 95% CI 0.78 - 0.97; *P* = 0.01) con anastrozol comparado con tamoxifeno. En el subgrupo de mujeres con cáncer de mama con receptores positivos el beneficio fue mayor (índice de riesgo 0.83; 95% CI 0.73 - 0.94; *P* =0.005).[103] No se ha observado ninguna diferencia en sobrevida (índice de riesgo 0.97, CI 0.85-1.12, p=0.7). Una evaluación retrospectiva de los datos del Estudio ATAC sugiere que mujeres con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, y receptores de progesterona negativos pueden experimentar un mayor beneficio a favor de anastrozol que con otras combinaciones de receptores hormonales.[104] Las pacientes en el grupo de terapia combinada con tamoxifeno y anastrozol no obtuvieron ningún beneficio en comparación con las del grupo de tamoxifeno, sugiriendo un posible efecto perjudicial del débil efecto estrogénico del tamoxifeno en pacientes con eliminación completa de niveles de estrógeno endógeno. Todavía no se cuenta con resultados de sobrevivencia del Estudio ATAC. Los subprotocolos del Estudio ATAC muestran menor efecto de anastrozol comparado con tamoxifeno en el tejido del endometrio,[105] ningún efecto perjudicial en calidad de vida[106] y una pequeña interferencia farmacocinética de significancia poco clara.[107]

El BIG-98 del International Breast Cancer Study Group es un estudio aleatorio que prueba el uso de tamoxifeno solo durante 5 años, letrozol solo durante 5 años o tamoxifeno durante dos años seguido en forma secuencial por letrozol durante 3 años, o letrozol durante 2 años seguido en forma secuencial por tamoxifeno durante 3 años. Un análisis preliminar comparó tamoxifeno solo contra letrozol solo, incluyendo aquellas pacientes en los brazos secuenciales solo durante sus primeros dos años de tratamiento.[108] Con 8,010 mujeres incluidas en el análisis, la sobrevida libre de enfermedad fue superior en las mujeres tratadas con letrozol (tasa de riesgo 0.81, 95% CI 0.70 0.93, p=0.003). No se observó ninguna interacción entre expresión de receptores de progesterona y beneficio. No se ha observado ninguna diferencia en sobrevida global.

Cuatro estudios han estudiado el uso secuencial de tamoxifeno durante 2-3 años seguido secuencialmente de una tercera generación de inhibidores de aromatasa comparado con tamoxifeno continuo. El Estudio ITA dividió aleatoriamente a 426 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama que habían completado 2-3 años de tamoxifeno a continuar con tamoxifeno o a cambiar a anastrozol para completar un total de 5 años de terapia endócrina.[109] La tasa de riesgo para recidiva estuvo muy a favor del tratamiento secuencial con anastrozol (Índice de riesgo 0.35; 95% CI 0.18 - 0.68; *P*=0.001) con una tendencia hacia menos muertes (P=0.10).[109] El estudio IES dividió aleatoriamente a 4742 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama que habían completado un total de 2-3 años de tamoxifeno ya sea a continuar con tamoxifeno o a cambiar a exemestane para completar un total de 5 años de terapia endócrina.[110] Los resultados a una mediana de 30.6 meses de seguimiento demostraron la superioridad de exemestane secuencial en sobrevida libre de enfermedad (índice de riesgo 0.64; 95% CI 0.56 - 0.82; *P*<0.001) sin diferencia en sobrevida global (índice de riesgo 0.88; 95% CI 0.67 - 1.16; *P*=0.37). Similar al Estudio ATAC, las mujeres con cáncer de mama de receptores de

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

estrógeno positivos y de progesterona negativos parecieron beneficiarse en un mayor grado en sobrevida libre de enfermedad al comparar con otros subgrupos de receptores (índice de riesgo en RE-positivo, RP-negativo 0.58; 95% CI 0.38 - 0.90; *P* no indicado). Un análisis combinado de planeación prospectiva de 3,224 pacientes incluidas en el Estudio ABCSG 8 y el estudio ARNO 95 también se ha reportado.[111] Las pacientes en este análisis combinado se habían dividido aleatoriamente después de 2 años de tamoxifeno para completar 5 años de tamoxifeno adyuvante o 3 años de anastrozol. Con 28 meses de seguimiento medio disponible, la sobrevida libre de eventos fue superior con el tratamiento que cruza a anastrozol (tasa de riesgo 0.60, 95% CI 0.44-0.81, p=0.0009). No se ha observado diferencia estadísticamente significativa en sobrevida.

Los resultados del estudio MA17 en 5187 mujeres que habían completado 4.5-6 años de tamoxifeno adyuvante demuestra que la terapia ampliada con letrozol proporciona un beneficio a mujeres con cáncer de mama en etapa temprana con receptores hormonales positivos que son menopáusicas al momento de completar la terapia con tamoxifeno.[112, 113] Con un seguimiento mediano de 2.5 años, los resultados demuestran menos recidivas o nuevos tumores de mama contralaterales con terapia ampliada con letrozol (índice de riesgo 0.58; 95% CI 0.45 - 0.76; *P*<0.001). No se demostró diferencia en sobrevida global (tasa de riesgo 0.82, 95% CI 0.57-1.19, p=0.3), aunque hubo una ventaja en sobrevida entre las pacientes con enfermedad de ganglios axilares positivos (índice de riesgo 0.61, 95% CI 0.38-0.98, *P*=0.04). Un análisis formal de calidad de vida demostró conservación razonable de calidad de vida durante la terapia endócrina ampliada, aunque las mujeres experimenten síntomas menopáusicos continuos.[114]

Las diferencias en diseño y poblaciones de pacientes entre los estudios de inhibidores de aromatasa no permiten una comparación directa de los resultados de estos estudios. Por lo tanto, no se sabe si el uso inicial, secuencial o ampliado de inhibidores de aromatasa adyuvantes es la estrategia óptima. Por razones semejantes, la duración óptima de tratamiento de IA se desconoce ni se ha establecido el uso óptimo vis-à-vis quimioterapia. Además, la seguridad y eficacia a largo plazo (mayor de 5 años) de estos fármacos todavía se están investigando. Los diversos estudios son consistentes en demostrar que el uso de inhibidores de aromatasa de tercera generación en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos disminuye el riesgo de recidiva, incluyendo la recidiva ipsilateral o tumor contralateral, y metástasis a distancia, comparado con tamoxifeno solo cuando se usa como terapia adyuvante inicial, terapia secuencial o terapia ampliada. De esta manera, la versión actual de la guía sugiere que las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa temprana reciban un inhibidor de aromatasa como terapia adyuvante inicial, secuencial con tamoxifeno, o como terapia ampliada en aquellas situaciones en que se va a utilizar terapia endócrina. La guía recomienda el uso de inhibidores de aromatasa específicos que se ha demostrado que son superiores al tamoxifeno solo en el panorama clínico específico. En mujeres postmenopáusicas, el uso de tamoxifeno solo durante 5 años está limitado a aquellas que no aceptan o que presentan contraindicaciones a los inhibidores de aromatasa. Se debe enfatizar una vez más que los inhibidores de aromatasa no están activos en mujeres con ovarios funcionales, y las mujeres premenopáusicas no deben recibir terapia con inhibidores de aromatasa fuera de un estudio clínico.

Quimioterapia citotóxica adyuvante

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Varios esquemas de quimioterapia combinada son apropiados para ser considerados cuando se utiliza quimioterapia citotóxica adyuvante. Estos esquemas incluyen fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida (FAC/CAF) o ciclofosfamida, epirrubicina y fluorouracilo (CEF); doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida (AC/EC). AC con paclitaxel secuencial administrado cada tres semanas o cada dos semanas con apoyo de filgrastim (AC seguido de paclitaxel/AC de dosis densa seguido de paclitaxel); FEC; doxorrubicina, paclitaxel, ciclofosfamida cada uno como agente único durante cuatro ciclos administrados cada 2 semanas con apoyo de filgrastim (A T C de dosis densa); y fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida seguido de docetaxel (FEC seguido de docetaxel). La versión actual de la guía no distinge esquemas apropiados de quimioterapia por estado de los ganglios axilares. Estudios recientes documentan una mejoría significativa en el resultado con la incorporación de trastuzumab en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2/*neu* (ver terapia adyuvante con trastuzumab más adelante). La guía incluye dosis representativas y programas específicos para los esquemas recomendados de quimioterapia adyuvante (BINV-F).

Estudios de quimioterapia CMF comparada con ninguna quimioterapia han demostrado ventajas en la sobrevida global y sobrevida sin recidiva con quimioterapia CMF.[115] Estudios que utilizan quimioterapia CAF/FAC (ciclofosfamida, doxorrubicina, 5-fluorouracilo) han demostrado que el uso de esquemas de quimioterapia de dosis completa es importante.[116] En el panorama general del Early Breast Cancer Trialists' sobre poliquimioterapia, la comparación con esquemas que contienen antraciclinas con CMF mostraron una disminución adicional de 12% en la tasa anual de recidiva ($P = 0.006$) y una disminución adicional en la tasa anual de mortalidad ($P = 0.02$) con esquemas que incluyen antraciclinas.[115]

Con base en esta información, el panel definió los esquemas de quimioterapia apropiados aclarando que los esquemas que contienen antraciclinas se prefieren para pacientes con ganglios positivos. Este análisis, sin embargo, no consideró la posible interacción entre el nivel de expresión de HER2/*neu* y la eficacia de los esquemas de quimioterapia que incluyen antraciclinas comparados con los esquemas CMF. Un análisis retrospectivo sugiere que la superioridad de la quimioterapia que incluye antraciclinas puede estar limitada al tratamiento de los cánceres de mama que sobreexpresan el oncogen HER2/*neu*.[35, 37, 100, 117, 118] Este hallazgo retrospectivo a través de varios estudios clínicos que la quimioterapia que incluye doxorrubicina puede ser más eficaz en pacientes cuyos tumores sobreexpresan HER2/*neu* [34, 35, 37, 57, 119] ha conducido a una nota al pie de página que indica que la quimioterapia que incluye doxorrubicina puede ser superior a esquemas que no contienen doxorrubicina en el tratamiento adyuvante de dichas pacientes (categoría 2B).

La quimioterapia con doxorrubicina y ciclofosfamida durante 4 ciclos se ha estudiado en estudios aleatorios, resultando en una sobrevida global y sin recidiva equivalente a la quimioterapia CMF.[120-122] No se mostró ningún beneficio por aumento de dosis de doxorrubicina o ciclofosfamida.[123, 124] Un único estudio en mujeres con 4 o más ganglios axilares comprometidos comparó el uso de doxorrubicina secuencial con alternar doxorrubicina y quimioterapia CMF y encontró que el esquema secuencial es superior.[125, 126]

Los resultados de dos estudios aleatorios comparando quimioterapia AC con o sin quimioterapia con paclitaxel secuencial en mujeres con cáncer de mama con ganglios axilares positivos sugieren mejores tasas de sobrevida sin actividad tumoral y uno de los estudios sugiere una mejoría en sobrevida global con la adición

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

de paclitaxel.[124, 127] En análisis retrospectivo, la aparente ventaja del esquema que contiene paclitaxel parece ser mayor en mujeres con cáncer de mama de receptores de estrógeno negativos.

Un estudio aleatorio evaluó el uso de quimioterapia concurrente comparada con quimioterapia secuencial (doxorrubicina seguida de paclitaxel seguida de ciclofosfamida comparada con doxorrubicina y ciclofosfamida seguida de paclitaxel) administrada cada dos semanas con apoyo de filgrastim comparado con cada tres semanas. Los resultados no muestran ninguna diferencia significativa entre los dos esquemas de quimioterapia, pero demuestran un 26% de reducción en riesgo de recidiva (*P*=0.01) y un 31% de reducción en el riesgo de muerte (*P*=0.013) con los esquemas de dosis densa.[128]

Están disponibles dos estudios prospectivos aleatorios de quimioterapia CEF en cáncer de mama con ganglios axilares positivos. En uno de los estudios, se dividieron aleatoriamente mujeres premenopáusicas con cáncer de mama de ganglios positivos a recibir terapia clásica con quimioterapia CMF comparado con CEF usando epirrubicina con altas dosis. La sobrevida a 10 años libre de recidivas (52% contra 45%; *P* = 0.007) y la sobrevida global (62% contra 58%; *P* =0.085) favorecieron el brazo del estudio que recibió CEF.[129] El segundo estudio comparó CEF administrada por vía intravenosa cada 3 semanas con 2 niveles de dosis de epirrubicina (50 mg/m^2 contra 100 mg/m^2) en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con cáncer de mama de ganglios positivos. La sobrevida libre de enfermedad a 5 años (55% contra 66%; *P* =0.03) y sobrevida global (65% contra 76%; *P* =0.007) ambas favorecieron el brazo de epirrubicina 100 mg/m^2.[130] Un estudio reciente comparó 2 niveles de dosis de quimioterapia EC con CMF en mujeres con cáncer de mama de ganglios positivos.[131] Este estudio demostró que una dosis más alta de quimioterapia EC era equivalente a quimioterapia CMF y superior a EC en dosis moderadas en sobrevida libre de eventos y sobrevida global. Un estudio aleatorio adicional en mujeres con cáncer de mama con ganglios axilares positivos comparó seis ciclos de FEC con tres ciclos de FEC seguidos de tres ciclos de docetaxel.[132] La sobrevida libre de enfermedad a 5 años (78.3% contra 73.2%, p=0.014) y la sobrevida global (90.7% contra 86.7%, p=0.017) fueron superiores con FEC secuencial seguido de docetaxel.

Los resultados finales de un estudio aleatorio comparando docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida (TAC) contra quimioterapia FAC en cáncer de mama con ganglios axilares positivos demuestran que TAC es superior a FAC.[133] La sobrevida libre de enfermedad a 5 años con TAC fue 75% y FAC 68% (índice de riesgo 0.72, 95% de intervalo de confianza 0.59-0.88, p=0.001) y sobrevida 87% con TAC y 81% con FAC (índice de riesgo 0.70, 95% de intervalo de confianza 0.53-0.91, p=0.008). La sobrevida libre de enfermedad favoreció a TAC tanto en tumores con receptores de estrógeno positivos como negativos.

Terapia adyuvante con trastuzumab

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con especificidad para el dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu).[134] Los primeros resultados de tres estudios aleatorios que probaron trastuzumab como terapia adyuvante se reportaron recientemente.[41-43, 135, 136] En el estudio NSABP B-31 las pacientes con cáncer de mama de ganglios positivos con sobreexpresión de HER2 se asignaron aleatoriamente a 4 ciclos de AC cada tres semanas seguido de paclitaxel 4 ciclos cada tres semanas o el mismo esquema con 52 semanas de trastuzumab comenzando con el paclitaxel. En el estudio NCCTCG

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

N9831, cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 con ganglios positivos o, si los ganglios eran negativos, con tumores primarios mayores de 1 cm de tamaño si los RE y RP eran negativos o mayores de 2 cm de tamaño si los RE y RP eran positivos, se dividieron aleatoriamente de manera semejante, excepto que se administró paclitaxel con un esquema semanal de dosis baja durante 12 semanas y en un tercer brazo se retrasó el trastuzumab hasta que se completara el paclitaxel. Los estudios B31 y NCCTG N9831 se analizaron de manera conjunta con los brazos control fusionados de los dos estudios comparando con los brazos fusionados usando trastuzumab empezado concurrentemente con el paclitaxel.[41, 135] Hubo 3,351 pacientes incluidas en el análisis conjunto que se hizo a los 2 años de seguimiento mediano. Se documentó 52% de reducción en el riesgo de recidiva (Índice de riesgo 0.48, 95% de intervalo de confianza 0.39-0.59, log-rank p < 0.001) y 33% de reducción en el riesgo de muerte (Índice de riesgo 0.67, 95% de intervalo de confianza 0.48-0.93, log-rank p = 0.015). La toxicidad cardíaca aumentó pero dentro de límites predeterminados aceptables para estos estudios.[41, 137]

Un tercer estudio (HERA) probó trastuzumab durante uno o dos años comparado con no administrarlo después de toda la terapia local y una variedad de esquemas estándar de quimioterapia.[43, 136] A un seguimiento medio de un año, comparando un año contra no recibir trastuzumab, trastuzumab resultó en un 46% de reducción en el riesgo de recidiva comparado a no recibir trastuzumab (Índice de riesgo 0.54, 95% de intervalo de confianza 0.43-0.67, p < 0.0001), sin diferencia en sobrevida global y toxicidad cardíaca aceptable. Los datos a dos años todavía no se han reportado. Se anticipa un cuarto estudio, basado en AC seguido de docetaxel (con o sin un año de trastuzumab) y con un tercer brazo que no contenga antraciclinas (carboplatino/docetaxel/trastuzumab) hecho por el BCIRG (006). Los tres estudios reportados demuestran clínicamente mejoría significativa en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global con tasas aceptables de toxicidad cardíaca generalmente reversible entre pacientes elegibles.[41, 43]

La tasa aceptable de toxicidad cardíaca significativa observada en los tres estudios adyuvantes de trastuzumab reflejan en parte la rigurosa monitorización de disfunción cardíaca que se incorporó a estos estudios[41, 43] La frecuencia de disfunción cardíaca parece estar relacionada con la edad y la fracción de eyección ventricular izquierda.

Terapia adyuvante de tumores de histología favorable

La guía también proporciona recomendaciones de tratamiento sistémico para los tumores invasivos de histología favorable, tales como los tumores tubulares y coloides, con base en tamaño del tumor y estado de ganglios linfáticos axilares (BINV-9). En caso de utilizarse, las opciones de tratamiento para terapia endócrina, quimioterapia y secuenciar tratamiento con otras modalidades, son similares a las que se usan en la histología habitual de tumores de mama. La gran mayoría de los tumores tubulares de mama tienen receptores de estrógeno positivos y no tienen sobreexpresión de HER2/*neu*. El Panel reconoce que hacen falta datos prospectivos respecto a terapia sistémica adyuvante de histología favorable. El carcinoma medular es una variante poco común de carcinoma ductal infiltrante caracterizado por alto grado nuclear, infiltración de linfocitos, un borde tumoral que va empujando y la presencia de un patrón de crecimiento sincicial. Previamente se pensó que el carcinoma medular tenía un menor potencial de metástasis y un mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante clásico. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que el riesgo de metástasis es igual al de los otros carcinomas de alto grado, aún en

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

casos que cumplen con todos los criterios patológicos del carcinoma medular clásico. Además, el carcinoma medular clásico es raro y existe una marcada variación entre observadores al diagnosticar esta entidad. Muchos casos clasificados como carcinoma medular no tienen todas las características patológicas en exámenes patológicos subsiguientes. Considerando estos hechos, existe la duda de que los pacientes con carcinoma ductal infiltrante de alto grado se puedan perjudicar si se clasifican mal y catalogan con carcinoma medular clásico y usar esta clasificación como base para no administrar la terapia sistémica adyuvante que estaría indicada. Por lo tanto, el Panel de la Guía para cáncer de mama del NCCN considera que incluir el carcinoma medular con otros tumores de histología especial que no requieren terapia sistémica no es apropiado. El panel recomienda que los casos clasificados como carcinoma medular se traten como otros carcinomas ductales infiltrantes basándose en tamaño del tumor, grado y estado ganglionar.

Cáncer Invasivo de Mama Etapa III

La evaluación para la etapificación de pacientes con cáncer invasivo de mama etapa III es similar a la de las pacientes con enfermedad etapa I o etapa II. Los estudios incluyen historia clínica y exploración física, biometría hemática completa, cuenta plaquetaria y gamagrama óseo (categoría 2B), imagenología de tórax, revisión patológica, determinación de estado de receptores RE/RP y estado de HER-2, mamografía diagnóstica bilateral y ultrasonido de mama de acuerdo con indicación clínica y TAC, ultrasonido o RM de abdomen (categoría 2B), aún en ausencia de síntomas, anormalidades de enzimas hepáticas o fosfatasa alcalina anormal.

Cáncer de mama localmente avanzado operable (etapa clínica T3N1M0)

El nuevo sistema de etapificación AJCC para cáncer de mama usa criterios clínicos similares a las versiones previas. Sin embargo, los criterios de etapificación patológica para asignar el estado de ganglios regionales (etapa pN) difieren cualitativamente y cuantitativamente de versiones previas. Para la definición de cáncer de mama localmente avanzado usada en estas guías y para la determinación de operabilidad se requiere la etapificación clínica del tumor, especialmente la del estado de ganglios linfáticos. Las pacientes en Etapa III se dividen en las que tienen enfermedad clínica T3N1M0 y las que tienen enfermedad clínica con cualquier T, N2M0, basándose en la evaluación de un equipo multidisciplinario. En pacientes con enfermedad localmente avanzada operable, generalmente pacientes con enfermedad clínica T3N1M0, el tratamiento se lleva de acuerdo con lo señalado en el BINV-1 hasta BINV-6.

La terapia sistémica postquirúrgica en pacientes con cáncer de mama Etapa III que no reciben quimioterapia neoadyuvante es similar a la de pacientes con enfermedad etapa II.

Cáncer de mama localmente avanzado inoperable (etapa clínica IIIA [excepto T3N1M0], etapa clínica IIIB, o etapa clínica IIIC)

En pacientes que se presentan con enfermedad localmente avanzada inoperable, el uso inicial de quimioterapia preoperatoria basada en antraciclinas es la terapia convencional.[138] La terapia local después de terapia preoperatoria generalmente consiste en (1) mastectomía total con linfadenectomía axilar, con o sin reconstrucción tardía de mama, o (2) tumorectomía y disección axilar. Ambos grupos de tratamiento se consideran con riesgo suficiente de recidiva local para ameritar el uso de radiación a pared torácica (o mama) y a ganglios supraclaviculares. Si los ganglios

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

linfáticos mamarios internos están afectados, también se deben radiar. En caso de que no se detecte compromiso mamario interno, se puede considerar incluir los ganglios linfáticos mamarios internos en el campo de RT.

Una tercera opción de tratamiento que usa radiación de altas dosis a la mama y ganglios linfáticos regionales preoperatoria después de quimioterapia solamente generó considerable desacuerdo entre el panel (categoría 3). Sin embargo, se incluyó la recomendación debido a que limitada experiencia en instituciones seleccionadas sugiere que la radiación en altas dosis a la mama y ganglios linfáticos regionales proporciona control local a largo plazo y equivalencia en sobrevida a la cirugía más radiación a ganglios regionales. [139]

Las pacientes con un tumor inoperable etapa III cuya enfermedad progresa durante quimioterapia preoperatoria se deben considerar para radiación paliativa a la mama en un intento de aumentar el control local. En todos los subgrupos de pacientes se piensa que es tratamiento estándar continuar con terapia sistémica adyuvante después de terapia local. Se debe agregar tamoxifeno (o un inhibidor de aromatasa si la paciente es menopáusica) para aquellos tumores con receptores hormonales positivos o con estado de receptores hormonales desconocido. El seguimiento post-tratamiento en mujeres con enfermedad etapa III es el mismo que para mujeres con cáncer invasivo de mama de etapa más temprana.

Vigilancia y Seguimiento Después del Tratamiento

Para que el seguimiento post-tratamiento sea óptimo debe estar a cargo de los miembros del equipo de tratamiento e incluye exploración física y mamografía acostumbrados. En pacientes que se someten a terapia conservadora de mama, la primera mamografía del seguimiento se debe hacer aproximadamente 6 meses después de completar la RT conservadora de mama. Las guías no incluyen hacer pruebas rutinarias de fosfatasa alcalina y de función hepática.[140-142] Además, el panel observa que no hay evidencia que apoye el uso de “marcadores tumorales” para cáncer de mama y que los gamagramas óseos de rutina en la paciente asintomática no proporcionan ninguna ventaja en sobrevida o capacidad para paliar enfermedad recidivante y, por lo tanto, no se recomiendan.[143]

Debido al riesgo de carcinoma de endometrio asociado con tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas, el panel recomienda que las mujeres con útero intacto que estén recibiendo tamoxifeno se hagan exámenes pélvicos anuales y una evaluación rápida de cualquier manchado vaginal que pudiera presentarse. No se recomienda hacer biopsia de endometrio o ultrasonido rutinarios en las mujeres asintomáticas. Ninguno de los dos exámenes ha demostrado ser útil como prueba de escrutinio en ninguna población de mujeres. La gran mayoría de mujeres con carcinoma de endometrio asociado con tamoxifeno tienen manchado vaginal temprano.

Las mujeres premenopáusicas que tienen falla ovárica temprana secundaria a quimioterapia adyuvante y mujeres postmenopáusicas que se tratan con un inhibidor de aromatasa tienen mayor riesgo de desarrollo de osteopenia u osteoporosis con un aumento asociado en el riesgo de fracturas óseas. Se añadió la recomendación de monitorizar la salud ósea a la guía actual durante la vigilancia.[144]

Etapa IV Cáncer Metastásico o Recidivante

La evaluación de mujeres que se presentan con cáncer de mama metastásico o avanzado incluye historia clínica y exploración física,

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

biometría hemática completa, cuenta plaquetaria, pruebas de función hepática, radiografía de tórax, gamagrama óseo, radiografías de cualquier hueso largo o de sustentación de peso o huesos que parezcan anormales en el gamagrama óseo, considerar TAC o RM de tórax y abdomen, documentación con biopsia de la primera recidiva si es posible y determinación de estado de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y estado de HER-2 según IHC o FISH si no se hizo previamente. La tomografía por emisión de positrones (PET) se agregó a la guía actual como un procedimiento de imagen opcional (categoría 2B). Si se utiliza, basándose en datos limitados, el panel recomienda que no sustituya otros estudios de imagen más establecidos.[145]

Enfermedad local únicamente

Las pacientes con recidiva local solamente se dividen en aquéllas en quienes su tratamiento inicial fue mastectomía y las que tuvieron terapia conservadora de mama. Las pacientes tratadas con mastectomía deben someterse a resección quirúrgica de la recidiva local (si esto se puede lograr sin recurrir a cirugía heroica) y RT en el campo involucrado (si previamente no se trató la pared torácica o si es posible aplicar radioterapia adicional con seguridad). El uso de resección quirúrgica en estas circunstancias implica el uso de una excisión limitada del tumor con el objetivo de obtener márgenes de resección libres. La enfermedad irresecable en pared torácica se debe tratar con RT si no se ha administrado RT previa. Las mujeres con recidiva local después de terapia conservadora de mama deben someterse a mastectomía. Después de tratamiento local, las mujeres con recidivas locales se deben considerar para quimioterapia sistémica o terapia endócrina.

Enfermedad sistémica

El tratamiento de la recidiva sistémica de cáncer de mama prolonga la sobrevida y aumenta la calidad de vida, pero no es curativo. Por lo tanto, se prefieren los tratamientos asociados con toxicidad mínima. Por lo tanto, el uso de terapias endócrinas con toxicidad mínima se prefiere al uso de terapia citotóxica siempre que sea razonable.

Las mujeres con metástasis óseas, especialmente si son líticas, deberán recibir bifosfonatos (por ejemplo, pamidronato o ácido zoledrónico) en combinación con citrato de calcio y vitamina D si la sobrevida esperada es de 3 meses o más y los niveles de creatinina están por debajo de 3.0 mg/dL (categoría 1).[144, 146-151] Los bifosfonatos se administran además de la quimioterapia o terapia endócrina. El ácido zoledrónico puede ser superior al pamidronato en metástasis líticas en mama.[152, 153]

Las mujeres que se consideran candidatas apropiadas para terapia endócrina inicial para enfermedad recidivante o metastásica incluye a aquellas con tumores que tienen receptores de estrógeno o progesterona positivos, aquellas con enfermedad en hueso o tejido blando solamente, y aquellas con enfermedad visceral limitada asintomática.

En mujeres postmenopáusicas con terapia antiestrógena previa y que están dentro de un año de exposición a antiestrógenos, la evidencia reciente apoya el uso de un inhibidor de aromatasa selectivo como el tratamiento de primera línea preferido para su enfermedad recidivante.[154, 155] En mujeres postmenopáusicas que no han recibido tratamiento con antiestrógenos o que tienen más de 1 año a partir de su terapia antiestrógena previa, los inhibidores de aromatasa parecen tener un resultado clínico superior comparado con tamoxifeno, aunque las diferencias son modestas.[156-160] Por lo tanto, tanto el tamoxifeno como un inhibidor de aromatasa son una

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

opción apropiada en estas circunstancias.

En mujeres premenopáusicas con terapia antiestrógena previa que están dentro de 1 año de exposición a antiestrógenos, la terapia de segunda línea de preferencia es ooforectomía quirúrgica o radioterapéutica o bien agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) con o sin un antiestrógeno. En mujeres premenopáusicas sin exposición previa a un antiestrógeno, es preferible el tratamiento inicial con un antiestrógeno con o sin agonista LHRH.[161]

Muchas mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con cáncer de mama que responde a hormonas se benefician con el uso de terapias secuenciales endócrinas al momento de progresión de la enfermedad. Por lo tanto, las mujeres cuyo cáncer de mama responde a una maniobra endócrina disminuyendo el tamaño del tumor o con estabilización de la enfermedad a largo plazo (beneficio clínico) deben recibir terapia endócrina adicional al momento de progresión de la enfermedad. El algoritmo endócrino (BINV-H) incluye una lista de terapias endócrinas adicionales para terapias de segunda línea y subsiguientes. El antiestrógeno fulvestrant ha estado recientemente disponible para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos previemente tratadas con un antiestrógeno. Fulvestrant carece de la actividad agonista estrogénica del tamoxifeno y es bien tolerado como una sola inyección intramuscular en el glúteo. Fulvestrant parece ser cuando menos igualmente efectivo que el anastrozol en pacientes cuya enfermedad progresó recibiendo terapia endócrina previa[162, 163] y un nuevo análisis reciente de estos estudios sugiere una mayor duración de respuesta a favor de fulvestrant.[164] Las terapias endócrinas en mujeres postmenopáusicas incluyen inhibidores de aromatasa selectivos no esteroideos (anastrozol y letrozol): inhibidores de aromatasa esteroideos (exemestane); antiestrógenos puros (fulvestrant); progestina (acetato de megestrol); andrógenos (fluoximesterona); y estrógeno en altas dosis (etinil estradiol). En mujeres premenopáusicas, las terapias incluyen agonistas LHRH (goserelina); ooforectomía quirúrgica o radioterapéutica; progestina (acetato de megestrol); andrógenos (fluoximesterona); y estrógeno en altas dosis (etinil estradiol). Después de terapia hormonal de segunda línea, existe poca evidencia de alto nivel para ayudar a seleccionar la secuencia óptima de terapia hormonal.

Las mujeres con tumores de receptores de estrógenos y progesterona negativos, metástasis viscerales sintomáticas o tumores refractarios a terapia endócrina deben recibir quimioterapia. Se piensa que varios esquemas de quimioterapia son apropiados, según se señala en el algoritmo de tratamiento (BINV-I). El panel encuentra poca evidencia convincente de que la quimioterapia combinada sea superior a monoterapia secuencial. Por lo tanto, las quimioterapias de primera línea incluyen fármacos en monoterapia secuencial o quimioterapia combinada. Entre los fármacos preferidos de primera línea el panel incluye doxorrubicina, epirrubicina, doxorrubicina liposomal pegilada, paclitaxel, docetaxel, capecitabina, vinorelbina (todos categoría 2A) y gemcitabina (categoría 2B). Entre los esquemas combinados de primera línea preferidos el panel incluye ciclofosfamida, doxorrubicina y fluorouracilo (FAC/CAF); fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida (FEC); doxorrubicina, ciclofosfamida (AC); epirrubicina, ciclofosfamida (EC); doxorrubicina en combinación con docetaxel o paclitaxel (AT); ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo (CMF); docetaxel, capecitabina; gemcitabina, paclitaxel. Otros fármacos activos incluyen cisplatino, carboplatino, etopósido oral, vinblastina y fluorouracilo en infusión continua. Al igual que con terapia endócrina, las respuestas a terapia secuencial se observan con frecuencia en quimioterapia, apoyando el uso de esquemas de monoterapia secuencial y

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

quimioterapia combinada. La guía actual incluye dosis y programas de quimioterapia representativa en monoterapia y esquemas combinados para cáncer metastásico (BINV-I).

Recientemente se describió el uso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (receptor VEGF), en combinación con paclitaxel como quimioterapia de primera linea en mujeres con cáncer de mama recidivante.[165] Este estudio documentó sobrevida libre de enfermedad superior y sobrevida global a favor de bevacizumab más paclitaxel comparado con paclitaxel solo.

Las pacientes con tumores que tienen sobreexpresión de HER2/*neu* se pueden beneficiar del tratamiento con trastuzumab en monoterapia o en combinación con fármacos para quimioterapia seleccionados. El método óptimo para seleccionar el subgrupo de pacientes que más probablemente se beneficiarían con el trastuzumab está evolucionando. Al hacer el examen con DAKO HercepTest, tinción IHC de 2+ o 3+ parece que se correlaciona con respuesta al trastuzumab. Sin embargo, la ventaja del tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama con IHC 2+ para HER2/*neu* parece estar limitado a aquellos tumores que son positivos con FISH para amplificación HER2/*neu*. Por lo tanto, el panel recomienda seleccionar pacientes para terapia con trastuzumab que tengan tumores positivos para HER2/*neu* amplificado por FISH, IHC 3+ según el HercepTest, o IHC 2+ para HER2/*neu* según HercepTest y positivo según amplificación con FISH.[44, 46, 47] Las pacientes con tumores IHC 0 or 1+ para HER2/*neu* o FISH no amplificado tienen muy bajas tasas de respuesta a trastuzumab y no ameritan terapia con trastuzumab. Es un motivo de preocupación la falta de estandarización adecuada de análisis de HER2 utilizados en la práctica clínica fuera de centros de alto volumen y los datos sugieren que las determinaciones falsas positivas son comunes en laboratorios de bajo volumen.[28, 29]

En pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2/*neu*, trastuzumab como monoterapia[38, 40] o en combinación con quimioterapéuticos[39] se podría considerar. Solo un estudio aleatorio demuestra ventaja al agregar trastuzumab a quimioterapia con paclitaxel en pacientes con IHC 2+ o 3+ para HER2/*neu.* Están disponibles datos preliminares no aleatorios que apoyan agregar fármacos como docetaxel, vinorelbina y compuestos de platino en combinación con trastuzumab. El panel considera que el 27% de frecuencia de disfunción cardíaca en pacientes tratadas con la combinación de trastuzumab y doxorrubicina/ciclofosfamida es demasiado alta para usar esta combinación fuera de un estudio clínico prospectivo.[39, 166] La guía actual incluye dosis y programas de quimioterapia con un solo fármaco y esquemas que se usan en combinación con trastuzumab para cáncer de mama metastásico (BINV-I).

Si no se logra una respuesta tumoral con 3 esquemas secuenciales de quimioterapia o un estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 3 o más se consideró indicación para terapia de apoyo solamente (categoría 2B). En este contexto, la falta de respuesta a un esquema de quimioterapia significa la ausencia de respuesta aún marginal al uso de un esquema de quimioterapia determinado. La respuesta a un esquema de quimioterapia seguida de progresión de la enfermedad no se considera como ausencia de respuesta.

Las pacientes con cáncer de mama metastásico con frecuencia desarrollan una serie de problemas de localización anatómica para los que puede servir radiación local, cirugía o quimioterapia regional (por ejemplo metotrexate intratecal para carcinomatosis leptomeníngea).

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Situaciones Especiales

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget de la mama es una rara manifestación de cáncer de mama caracterizado por células neoplásicas en la epidermis del complejo areola-pezón.[167] Su presentación más común es con eczema de la areola, sangrado, ulceración y prurito en el pezón. El diagnóstico con frecuencia se retrasa debido a la naturaleza de esta condición y la confusión con otras condiciones dermatológicas. Existe una asociación con cáncer en otra parte de la mama hasta en 80% de casos.[168, 169] Estos tumores no se localizan necesariamente junto al complejo areola-pezón y pueden ser o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) o cáncer invasivo.

Las mujeres con síntomas clínicos sospechosos de enfermedad de Paget requieren una historia clínica completa y exploración física e imagenología diagnóstica de mama. Si no se identifica ninguna otra lesión en la mama, se puede considerar RM antes o después de biopsia del complejo areola-pezón (CAP).[170] Cualquier lesión de mama identificada con imágenes o exploración se debe evaluar de acuerdo con las Guías diagnósticas y de escrutinio de mama del NCCN. Se debe hacer biopsia quirúrgica de la piel del complejo areola-pezón incluyendo el grosor total de la epidermis con por lo menos una porción de cualquier parte del complejo areola-pezón clínicamente afectada.

No hay datos categoría 1 que específicamente se refieran al manejo local de la enfermedad de Paget. La terapia sistémica se basa en la etapa y características biológicas de cualquier cáncer subyacente y se apoya con la evidencia citada en las guías de tratamiento relevantes para cáncer de mama específicas para la etapa.

El manejo de la enfermedad de Paget ha sido tradicionalmente con mastectomía total y disección axilar. La mastectomía total sigue siendo una opción razonable para pacientes independiendemente de la ausencia o presencia de un cáncer de mama asociado.[169] Datos recientes demuestran que se puede lograr control satisfactorio con cirugía conservadora de mama incluyendo la excisión con márgenes negativos de cualquier cáncer de mama subyacente junto con resección del complejo areola-pezón seguido de radioterapia a toda la mama.[171-175] El riesgo de recidiva en mama ipsilateral después de resección de mama conservando el complejo areola-pezón y radioterapia con o sin un cáncer asociado es semejante al de cirugía conservadora de mama y radioterapia con el típico cáncer in situ o invasivo clásico.

En la enfermedad de Paget sin un cáncer asociado (es decir, sin masa palpable o estudio de imagen anormal), se recomienda que la cirugía conservadora de mama consista en la extirpación de todo el complejo areola-pezón con un margen negativo de tejido mamario subyacente. En casos en que haya un cáncer asociado en otra parte de la mama, la cirugía incluye extirpación del complejo areola-pezón con un margen negativo y extirpación del cáncer periférico usando técnica estándar de cirugía conservadora de mama para lograr un margen negativo. No es necesario extirpar el CAP y el cáncer periférico en continuidad en una sola pieza quirúrgica o a través de una sola incisión. También la mastectomía continúa siendo una opción de tratamiento apropiada.

No es necesaria la etapificación de ganglios axilares para la enfermedad de Paget sin un cáncer subyacente detectable, ya que suele presentarse predominantemente en asociación con CDIS puro. En presencia de un cáncer invasivo de mama subyacente tratado con cirugía conservadora de mama, la cirugía axilar deberá realizarse de acuerdo a la Guía de Etapificación Axilar Quirúrgica

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

(BINV-A). En casos tratados con mastectomía total, se debe considerar biopsia de ganglio centinela debido a que la patología final puede revelar un cáncer invasivo en la pieza de mastectomía y la mastectomía impide la biopsia de ganglio centinela subsecuente.

Las pacientes tratadas con conservación de mama deben recibir radiación a toda la mama. La radiación de campo ampliado a ganglios linfáticos regionales se debe usar en caso de un cáncer invasivo de mama asociado con ganglios linfáticos afectados como en cualquier cáncer de mama según se describe en BINV-2. Se debe considerar aplicar un refuerzo de radioterapia al sitio de resección del complejo areola-pezón y cualquier sitio de resección de tumor asociado, en caso que aplique.

Las mujeres con un cáncer invasivo asociado tienen bastante riesgo de desarrollar metástasis. Se debe administrar terapia sistémica adyuvante de acuerdo con la etapa del tumor. Las mujeres con enfermedad de Paget tratadas con conservación de mama y sin un cáncer asociado o aquellas con CDIS deberán considerar tamoxifeno para reducir riesgo. Aquellas mujeres con un cáncer invasivo asociado deben recibir terapia sistémica adyuvante basada en la etapa y estado de receptores hormonales según se señala en BINV-4 a BINV-9.

Tumores filoides de la mama (también conocidos como tumores filoides, cistosarcoma filoides)

Los tumores filoides de mama son tumores raros hechos de elementos estromales y epiteliales. Los tumores filoides existen en subtipos limítrofes y malignos, aunque no hay un acuerdo homogéneo sobre los criterios para asignar subtipo o para pronosticar la conducta biológica.[176] El subtipo de tumor filoides parece ser menos importante para el riesgo de recidiva que un margen libre de tumor en la resección quirúrgica. El diagnóstico de tumores filoides previo a biopsia excisional o tumorectomía es raro. Los tumores filoides se presentan en una distribución de edad más avanzada que el fibroadenoma, una distribución de edad más joven que los tumores ductales invasivos y lobulares y con una edad promedio en la década de los 40.[177] Los tumores filoides con frecuencia crecen rápidamente y generalmente no son dolorosos. Con frecuencia aparecen en ultrasonido y mamografía como fibroadenomas y la citología con aspiración de aguja fina e incluso biopsia trucut son inadecuados para distinguir de manera confiable tumores filoides de fibroadenomas.[177] De esta manera en caso de un fibroadenoma clínico grande o que crece rápidamente, se debe considerar biopsia excisional para excluir patológicamente un tumor filoides. Las pacientes con el Síndrome Li-Fraumeni (línea germinal de mutación p53, ver Guía de evaluación de riesgo genético/familiar del NCCN) tienen un mayor riesgo de tumores filoides.[178] El sitio más común de recidiva es local. La mayoría de las recidivas a distancia se presentan en pulmón y pueden ser nódulos sólidos o cavidades de paredes delgadas.

El tratamiento de tumores filoides es con excisión quirúrgica local con márgenes libres de 1 cm o más. Tumorectomía o mastectomía parcial es el tratamiento quirúrgico de preferencia. La mastectomía total es necesaria solamente si no se pueden obtener márgenes negativos con tumorectomía o mastectomía parcial.[179] Puesto que los tumores filoides rara vez metastatizan a los ganglios linfáticos axilares, no es necesaria una etapificación axilar quirúrgica o linfadenectomía axilar a menos que los ganglios linfáticos sean patológicos en el examen clínico.[180] En aquellas pacientes que presentan una recidiva local se debe hacer resección de la recidiva con márgenes quirúrgicos libres de tumor. Algunos miembros del panel recomiendan radioterapia local para el resto de la mama o pared torácica en una recidiva local, pero esta recomendación es

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

controvertida (categoría 3).[181]

Aunque el componente epitelial de la mayoría de los tumores filoides contiene receptores de estrógeno (43%) y/o de progesterona (84%),[182] la terapia endócrina no tiene un papel comprobado en el tratamiento de tumores filoides. De manera similar, no hay evidencia de que la quimioterapia citotóxica adyuvante confiera algún beneficio en disminución de recidivas o mortalidad. En el raro caso de que una paciente presente recidiva sistémica (generalmente en el pulmón), el tratamiento debe ser el recomendado en la Guía clínica para sarcomas de tejidos blandos del NCCN.

Cáncer de Mama Durante el Embarazo

El cáncer de mama que se presenta al mismo tiempo que el embarazo es un evento clínico poco frecuente. En un estudio del registro de California se diagnosticaron 1.3 tumores de mama por 10,000 nacimientos.[183] Desgraciadamente, el cáncer de mama durante el embarazo es en general de ganglios axilares positivos y tumor primario grande. Histológicamente, los tumores son mal diferenciados, con mayor frecuencia de receptores de estrógenos y progesterona negativos y aproximadamente 30% son HER-2/neu positivos.[184, 185] Con frecuencia el diagnóstico se retrasó porque ni la paciente ni el médico sospechan un tumor maligno.

La evaluación de la paciente embarazada con sospecha de cáncer de mama debe incluir una exploración física con particular atención a la mama y ganglios linfáticos regionales. La mamografía se puede hacer de manera segura con protección y su precisión se ha reportado como >80%.[186] El ultrasonido de mama y de ganglios linfáticos regionales se puede usar para evaluar la extensión de la enfermedad y también para guiar la biopsia. El ultrasonido se ha reportado como anormal hasta en 100% de pacientes de casos de cáncer de mama durante el embarazo.[186] Se pueden tomar biopsias para evaluación citológica de una masa sospechosa en la mama usando aspiración con aguja fina (AAF) de la mama y ganglios linfáticos sospechosos. Sin embargo, la técnica preferida es biopsia trucut. Con esto se tendrá tejido para confirmación histológica de enfermedad invasiva al igual que para análisis de receptores hormonales y HER-2/neu.

La evaluación para etapificar a la paciente embarazada con cáncer de mama podrá guiarse según la etapa clínica de la enfermedad. En caso de tumores T1-T2 clínicamente con ganglios negativos, es apropiada una radiografía de tórax (con protección), evaluación funcional hepática y renal y biometría hemática completa con diferencial. En pacientes que tienen clínicamente ganglios positivos o lesiones en mama T3, además de lo mencionado anteriormente, se puede usar un ultrasonido de hígado y considerar escrutinio con RM de la columna torácica y lumbar sin contraste. La documentación de la presencia de metástasis puede alterar el plan de tratamiento e influir en la decisión de la paciente respecto a continuar con el embarazo.

La evaluación del embarazo debe incluir una consulta con medicina materno fetal y revisar antecedentes de riesgo materno tales como hipertensión, diabetes y complicaciones con embarazos previos. La documentación de crecimiento y desarrollo y edad fetal con ultrasonido es adecuada. El cálculo de la fecha del parto ayudará a planear la quimioterapia sistémica. Además, la consulta con medicina materno-fetal debe incluir asesoramiento respecto a seguir adelante con el embarazo o interrumpirlo. La asesoría de la paciente embarazada con cáncer de mama debe incluir una revisión de las opciones de tratamiento que incluyen mastectomía o cirugía conservadora de mama al igual que el uso de terapia sistémica. El procedimiento quirúrgico

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

más común ha sido mastectomía radical modificada. Sin embargo, Kuerer y colaboradores han demostrado que es posible la cirugía conservadora de mama si la radioterapia se puede retrasar hasta el período postparto.[187]

Deberá ser segura la biopsia de ganglio linfático centinela con radionúclido. Los datos son limitados, únicamente con reportes de casos clínicos y cálculos de dosis de radiación fetal.[188, 189] No se recomiendan procedimientos de biopsia de ganglio centinela con azul patente durante el embarazo.

Las indicaciones para quimioterapia sistémica son las mismas en la paciente embarazada que en la paciente con cáncer de mama no embarazada, aunque la quimioterapia no se debe administrar en ningún momento durante el primer trimestre del embarazo. La mayor experiencia en embarazo ha sido con quimioterapia de antraciclina y agente alquilante.[190, 191] Los datos recolectados de exposición a quimioterapia in útero indican que el primer trimestre tiene el mayor riesgo de malformación fetal.[192, 193] Los riesgos de malformación fetal en el segundo y tercer trimestre son aproximadamente 1.3%, igual que para los fetos no expuestos a quimioterapia durante el embarazo. Si se inicia terapia sistémica, es apropiado el monitoreo fetal antes de cada ciclo de quimioterapia. No se debe administrar quimioterapia durante el embarazo después de la semana 35 para evitar la posibilidad de complicaciones hematológicas al momento del parto. Datos recientes de un estudio prospectivo en una sola institución indican que quimioterapia FAC (5-FU 500 mg/m^2 IV ^{T}el día 1 y 4, doxorrubicina 50 mg/m^2 en infusión IV a lo largo de 72 horas y ciclofosfamida 500 mg/m^2 IV el día 1) puede administrarse con relativa seguridad durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.[191] Ondansetron, lorazepam y dexametasona se pueden usar como parte del régimen antiemético prequimioterapia. Según reporta Gwyn y colaboradores, la edad gestacional mediana al momento del parto fue de 38 semanas, más del 50% de las pacientes tuvieron parto vaginal y no han habido muertes fetales.

Existen datos limitados sobre el uso de taxanos durante el embarazo.[194] Consecuentemente, no se recomienda usarlos. Si el uso de taxanos está clínicamente indicado, se pueden utilizar en el postparto.

Existen solamente dos reportes de casos clínicos sobre el uso de trastuzumab durante el embarazo.[195, 196] Ambos reportes describieron oligohidramnios con administración de trastuzumab. Si por otra parte se indica trastuzumab, éste se puede administrar durante el periodo postparto.

Están contraindicadas la terapia endócrina y la radioterapia durante el embarazo. Si están indicadas, no se deben iniciar hasta el periodo postparto.

Es esencial la comunicación entre el oncólogo y el especialista en medicina materno-fetal en cada visita y cuando se toman decisiones de tratamiento para la paciente.

Resumen

Las opciones terapéuticas en pacientes con cáncer de mama no invasivo o invasivo son complejas y variadas. En muchas situaciones la paciente y el médico tienen la responsabilidad de explorar en forma conjunta y seleccionar la opción de tratamiento más apropiada entre las alternativas disponibles.

Con raras excepciones, la evaluación, tratamiento y recomendaciones de seguimiento en estas guías se basan en los resultados de estudios clínicos pasados y actuales. No existe una

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

sola situación de estudio en la cual el tratamiento para cáncer de mama se haya optimizado con respecto a maximizar la curación o minimizar la toxicidad y desfiguro. Por lo tanto la participación de pacientes/médicos en estudios clínicos permite que las pacientes no solamente reciban el tratamiento oncológico más avanzado sino que también permite mejorar el tratamiento para futuras pacientes.

Declaraciones del Panel de las Guías de Cáncer de Mama del NCCN

Al principio de cada reunión del panel para desarrollar las guías del NCCN, los miembros del panel declararon el apoyo financiero que han recibido como apoyo para investigación, membresía de comités asesores o participación en el buró de conferenciantes. Los miembros del panel indicaron que han recibido apoyo de: Amgen, AstraZeneca, Abraxis, Blue Cross/Blue Shield, Breast Cancer Research Foundation, Bristol-Myers Squibb, CA Breast Cancer Program, Department of Defense, Eli Lilly, Ethicon Endo-Surgery, GEM Pharmaceuticals, Genentech, Genomic Health, GlaxoSmithKline, Lilly, MedImmune, NCI, NIH, Novartis, Novartis Japan, Ortho Biotech Oncology, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Tibotec, Varian Medical Systems y Wyeth. Algunos miembros del panel no aceptan apoyo de la industria. El panel no consideró que hubiera ningún posible conflicto de intereses como razón suficiente para no permitir que algún miembro no pudiera participar en las deliberaciones del panel."

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

Referencias

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. Jan-Feb 2005;55(1):10-30.

2. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. May 14-20 2005;365(9472):1687-1717.

3. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. J Natl Cancer Inst. Nov 3 1999;91(21):1829-1846.

4. Dubey A, Recht A, Come SE, et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Nov 1 1999;45(4):877-884.

5. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A. AJCC Cancer Staging Mannual. New York: Springer-Verlag; 2002.

6. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol. Sep 1 2002;20(17):3628-3636.

7. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Cancer. Dec 15 2003;98(12):2740-2741.

8. White J, Morrow M, Moughan J, et al. Compliance with breast-conservation standards for patients with early-stage breast carcinoma. Cancer. Feb 15 2003;97(4):893-904.

9. Wilkinson NW, Shahryarinejad A, Winston JS, Watroba N, Edge SB. Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. J Am Coll Surg. Jan 2003;196(1):38-43.

10. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. Am J Clin Oncol. Jun 2002;25(3):235-237.

11. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann Intern Med. Oct 15 2002;137(8):678-687.

12. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. Am J Surg Pathol. Mar 1991;15(3):209-221.

13. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. Am J Surg Pathol. Dec 1992;16(12):1133-1143.

14. Haagensen CD, Haagensen DE, Bodian C. Breast carcinoma : risk and detection. Philadelphia: Saunders; 1981.

15. Bradley SJ, Weaver DW, Bouwman DL. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer. A meta-analysis of outcome. Am Surg. Jul 1990;56(7):428-432.

16. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol. Aug 20 2005;23(24):5534-5541.

17. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. Sep 16 1998;90(18):1371-1388.

18. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer:

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol. Feb 1998;16(2):441-452.

19. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet. Feb 12 2000;355(9203):528-533.

20. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer. Jun 1 1996;77(11):2267-2274.

21. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med. May 13 1999;340(19):1455-1461.

22. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is indicated for ductal carcinoma in situ. J Natl Compr Canc Netw. 2003;1:207-212.

23. Cody III HS, Van Zee KJ. Point: Sentinel lymph node biopsy is indicated for ductal carcinoma in situ. J Natl Compr Canc Netw. 2003;1:199-206.

24. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol. Sep 19 2005.

25. Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. J Natl Cancer Inst. Feb 19 2003;95(4):302-307.

26. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet. Jun 12 1999;353(9169):1993-2000.

27. Allred D, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from NSABP Protocol B-24. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2002(Abstract 30).

28. Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, et al. Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. J Natl Cancer Inst. Jun 5 2002;94(11):855-857.

29. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. Real-world performance of HER2 testing--National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. J Natl Cancer Inst. Jun 5 2002;94(11):852-854.

30. Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, et al. Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. J Clin Oncol. Jul 1 2005;23(19):4287-4297.

31. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. J Clin Oncol. Jul 15 2002;20(14):3095-3105.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

32. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. J Clin Oncol. Nov 1 2000;18(21):3651-3664.

33. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. Ann Oncol. 2001;12 Suppl 1:S23-28.

34. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst. Sep 16 1998;90(18):1361-1370.

35. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. J Natl Cancer Inst. Dec 20 2000;92(24):1991-1998.

36. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2. a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? Eur J Cancer. Sep 2000;36(14):1755-1761.

37. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst. Sep 16 1998;90(18):1346-1360.

38. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol. Sep 1999;17(9):2639-2648.

39. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. Mar 15 2001;344(11):783-792.

40. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol. Feb 1 2002;20(3):719-726.

41. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1673-1684.

42. Perez EA, Suman VJ, Davidson N, Martino S, Kaufman P. NCCTG N9831, May 2005 Update. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005.

43. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1659-1672.

44. Field AS, Chamberlain NL, Tran D, Morey AL. Suggestions for HER-2/neu testing in breast carcinoma, based on a comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridisation. Pathology. Aug 2001;33(3):278-282.

45. Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, et al. Her-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. J Clin Oncol. Jan 15 2001;19(2):354-363.

46. Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, Stoler MH, Jenkins RB, Grogan TM. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message. J Clin Oncol. May 15 2001;19(10):2714-2721.

47. Wang S, Saboorian MH, Frenkel E, Hynan L, Gokaslan ST, Ashfaq R. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. J Clin Pathol. May 2000;53(5):374-381.

48. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol. May 1996;14(5):1558-1564.

49. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med. Nov 30 1995;333(22):1444-1455.

50. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. Oct 17 2002;347(16):1233-1241.

51. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. Oct 17 2002;347(16):1227-1232.

52. McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancer: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. J Natl Compr Canc Netw. 2005;3:301-307.

53. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. Sep 2 2004;351(10):971-977.

54. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. Sep 2 2004;351(10):963-970.

55. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. N Engl J Med. May 23 1996;334(21):1356-1361.

56. Abner AL, Recht A, Vicini FA, et al. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jul 1991;21(2):331-338.

57. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jul 1 1996;35(4):661-668.

58. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer. 1992;28A(8-9):1415-1418.

59. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. Cancer. May 15 1992;69(10):2496-2501.

60. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. Breast J. Sep 1999;5(5):288-295.

61. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. Ann Surg Oncol. Oct 2001;8(9 Suppl):67S-70S.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

62. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? Am Surg. Jun 2001;67(6):513-519; discussion 519-521.

63. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. N Engl J Med. Oct 1 1998;339(14):941-946.

64. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. N Engl J Med. Oct 1 1998;339(14):990-995.

65. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Am Coll Surg. Apr 1998;186(4):423-427.

66. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. Aug 7 2003;349(6):546-553.

67. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. Eur J Surg Oncol. Apr 2004;30(3):252-259.

68. Dupont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. J Surg Res. May 1 2001;97(1):92-96.

69. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. J Am Coll Surg. Dec 2001;193(6):593-600.

70. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med. Mar 14 1985;312(11):674-681.

71. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. Aug 1998;16(8):2672-2685.

72. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. Paper presented at: 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2004.

73. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. Jun 1 2005;23(16):3676-3685.

74. Semiglazov V, Semiglazov VV, Ivanov VG, et al. Anastrozole (A) vs tamoxifen (T) vs combine (A+T) as neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients (Abstr #3538). Paper presented at: Proc Am Soc Clin Oncol, 2003.

75. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol. Aug 1 2005;23(22):5108-5116.

76. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. Sep 15 2001;19(18):3808-3816.

77. Hellman S. Stopping metastases at their source. N Engl J Med. Oct 2 1997;337(14):996-997.

78. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med. Oct 2 1997;337(14):949-955.

79. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet. May 15 1999;353(9165):1641-1648.

80. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med. Oct 2 1997;337(14):956-962.

81. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. Mar 1 2001;19(5):1539-1569.

82. Theriault R, Buzdar A, Hortobagyi G, et al. Irradiation (XRT) following mastectomy in patients treated with FAC adjuvant therapy - M.D. Anderson experience (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol. 1998;17(Abstract 381):99a.

83. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. J Clin Oncol. Feb 15 2001;19(4):972-979.

84. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol. Feb 15 2001;19(4):980-991.

85. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. J Clin Oncol. Apr 20 2005;23(12):2716-2725.

86. Loprinzi CL, Ravdin PM. Decision-making for patients with early breast cancer: individualized decisions for and by patients and their physicians. J Natl Compr Canc Netw. 2003;1:189-198.

87. Jeffrey SS, Lonning PE, Hillner BE. Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer. J Natl Compr Canc Netw. May 2005;3(3):291-300.

88. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. Sep 11 2001;98(19):10869-10874.

89. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. Proc Natl Acad Sci U S A. Aug 3 1999;96(16):9212-9217.

90. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. Lancet. Feb 19-25 2005;365(9460):671-679.

91. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med. Dec 19 2002;347(25):1999-2009.

92. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. Jan 31 2002;415(6871):530-536.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

93. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. Dec 30 2004;351(27):2817-2826.

94. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. J Natl Cancer Inst. Apr 7 2004;96(7):516-523.

95. Albain K, Green S, Ravdin P, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21(Abstract 143):37a.

96. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. May 16 1998;351(9114):1451-1467.

97. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. J Clin Oncol. Oct 15 2000;18(20):3471-3479.

98. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, et al. Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. J Clin Oncol. Feb 1 2001;19(3):645-656.

99. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. J Clin Oncol. Jul 15 2001;19(14):3376-3384.

100. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. Semin Oncol. Dec 2000;27(6 Suppl 11):46-52; discussion 92-100.

101. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. Breast Cancer Res Treat. 1998;52(1-3):65-77.

102. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet. Jun 22 2002;359(9324):2131-2139.

103. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet. Jan 1-7 2005;365(9453):60-62.

104. Dowsett M. Analysis of time to recurrence in the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial according to estrogen receptor and progesterone receptor status (Abstr #4). Paper presented at: 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2003.

105. Duffy S, Jackson T. On behalf of the ATAC Trialists' Group. The ATAC ('Arimidex', tamoxifen, alone or in combination) early breast cancer (EBC) trial in postmenopausal (PM) patients: endometrial sub-protocol results. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21(Abstract 158):40a.

106. Fallowfield l, Cella D. Assessing the quality of life (QOL) of postmenopausal (PM) women randomized into the ATAC ('Arimidex', tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer (BC) trial. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21(Abstract 159):40a.

107. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I. Pharmacokinetics of

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. Br J Cancer. Aug 3 2001;85(3):317-324.

108. Thurlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H, et al. BIG 1-98: Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005;24(Abstract 511).

109. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol. Aug 1 2005;23(22):5138-5147.

110. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med. Mar 11 2004;350(11):1081-1092.

111. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet. Aug 6-12 2005;366(9484):455-462.

112. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med. Nov 6 2003;349(19):1793-1802.

113. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst. Sep 7 2005;97(17):1262-1271.

114. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of Quality of Life in MA.17: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Letrozole After 5 Years of Tamoxifen in Postmenopausal Women. J Clin Oncol. Oct 1 2005;23(28):6931-6940.

115. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. Sep 19 1998;352(9132):930-942.

116. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. N Engl J Med. May 5 1994;330(18):1253-1259.

117. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. J Clin Oncol. Jan 15 2001;19(2):329-335.

118. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. N Engl J Med. May 5 1994;330(18):1260-1266.

119. Pritchard K, O'Malley F, Andrulis I, et al. Prognostic and predictive value of HER2/neu in a randomized trial comparing CMF to CEF in premenopausal women with axillary lymph node positive breast cancer (NCIC CTG MA.5). Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21(Abstract 165).

120. Bang SM, Heo DS, Lee KH, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

lymph node positive breast carcinoma. Cancer. Dec 15 2000;89(12):2521-2526.

121. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol. Feb 15 2001;19(4):931-942.

122. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol. Sep 1990;8(9):1483-1496.

123. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol. May 1997;15(5):1858-1869.

124. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol. Mar 15 2003;21(6):976-983.

125. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. Jama. Feb 15 1995;273(7):542-547.

126. Silvestrini R, Luisi A, Zambetti M, et al. Cell proliferation and outcome following doxorubicin plus CMF regimens in node-positive breast cancer. Int J Cancer. Aug 1 2000;87(3):405-411.

127. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol. Jun 1 2005;23(16):3686-3696.

128. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. Apr 15 2003;21(8):1431-1439.

129. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Shepherd LE, Tu D, Paul N. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. J Clin Oncol. Aug 1 2005;23(22):5166-5170.

130. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol. Feb 1 2001;19(3):602-611.

131. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol. Jun 15 2001;19(12):3103-3110.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

132. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. (Abstr #27). 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2004.

133. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med. Jun 2 2005;352(22):2302-2313.

134. Burstein HJ. The distinctive nature of HERR2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1652-1654.

135. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER-2 positive operable breast cancer. Combined analysis of NSABP-B31/NCCTG-N9831. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005.

136. Piccart-Gebhart MJ. First results of the HERA trial. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005.

137. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 intergroup adjuvant trastuzumab trial. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005.

138. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally Advanced Breast Cancer. Diseaes of the Breast. 2004.

139. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Dirbas FM, Stockdale FE. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? Breast J. Mar-Apr 2001;7(2):131-137.

140. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA. May 25 1994;271(20):1593-1597.

141. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol. Mar 1999;17(3):1080-1082.

142. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA. May 25 1994;271(20):1587-1592.

143. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. Mar 15 2001;19(6):1865-1878.

144. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol. Nov 1 2003;21(21):4042-4057.

145. Wahl RL. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. Semin Roentgenol. Jul 2001;36(3):250-260.

146. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. J Clin Oncol. Sep 1996;14(9):2552-2559.

147. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. Jun 1998;16(6):2038-2044.

148. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. Mar 1999;17(3):846-854.

149. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer. Apr 1 2001;91(7):1191-1200.

150. Ali SM, Esteva FJ, Hortobagyi G, et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. J Clin Oncol. Jul 15 2001;19(14):3434-3437.

151. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2003;1:232-241.

152. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Jr., et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer. Jan 1 2004;100(1):36-43.

153. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J. Sep-Oct 2001;7(5):377-387.

154. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. J Clin Oncol. Jul 15 2001;19(14):3357-3366.

155. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. Cancer. Sep 15 1998;83(6):1142-1152.

156. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol. Nov 15 2000;18(22):3748-3757.

157. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol. May 15 2001;19(10):2596-2606.

158. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol. Nov 15 2000;18(22):3758-3767.

159. Vergote I, Bonneterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer. Sep 2000;36 Suppl 4:S84-85.

160. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition).

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

2004;23(Abstract 515).

161. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol. Jan 15 2001;19(2):343-353.

162. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol. Aug 15 2002;20(16):3386-3395.

163. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol. Aug 15 2002;20(16):3396-3403.

164. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer. Jul 15 2003;98(2):229-238.

165. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. E2100 a randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005; Orlando, FL.

166. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol. Mar 1 2002;20(5):1215-1221.

167. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. Cancer Treat Rev. Feb 2001;27(1):9-18.

168. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE, 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. J Am Coll Surg. Aug 1998;187(2):171-177.

169. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. Curr Treat Options Oncol. Apr 2004;5(2):153-160.

170. Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. Invest Radiol. Jun 2005;40(6):363-367.

171. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. Cancer. Sep 15 1997;80(6):1065-1072.

172. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? Breast. Aug 1999;8(4):191-194.

173. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. Cancer. Feb 1 2001;91(3):472-477.

174. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol. May 2005;12(5):391-397.

175. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. Cancer. May 1 2003;97(9):2142-2149.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

176. Anderson BO, Lawton TJ, Lehman CD, Moe RE. Phyllodes Tumors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Disease of the Breast. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

177. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. Cancer. Jun 15 1989;63(12):2532-2536.

178. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. Oncogene. Aug 2 2001;20(34):4621-4628.

179. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. Cancer. Oct 1 2000;89(7):1502-1511.

180. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, Ott MJ, Souba WW. Surgical management of phyllodes tumors. Arch Surg. May 1999;134(5):487-492; discussion 492-483.

181. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant Phyllodes Tumor. Breast Journal, Nov/Dec2001, Vol. 7 Issue 6, p411, 6p, 2 charts, 4 graphs. 2001;7:411-416.

182. Tse GM, Lee CS, Kung FY, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. Am J Clin Pathol. Oct 2002;118(4):522-526.

183. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, Danielsen B, Gilbert WM. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. Am J Obstet Gynecol. Jun 2001;184(7):1504-1512; discussion 1512-1503.

184. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. Cancer. Sep 1 2003;98(5):1055-1060.

185. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. Oncology (Williston Park). Jan 2001;15(1):39-46; discussion 46, 49-51.

186. Yang W, Theriault RL, Gwyn K, Dryden M, Whitman G. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Radiology.In Press.

187. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. Surgery. Jan 2002;131(1):108-110.

188. Keleher A, Wendt R, 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. Breast J. Nov-Dec 2004;10(6):492-495.

189. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol. Sep 2004;15(9):1348-1351.

190. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. Ann Oncol. Jan 2004;15(1):146-150.

191. Johnson PH, Gwyn K, Gordon N, et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005;24 (Abstract 540).

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**

192. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol. Oct 1989;16(5):337-346.

193. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. Pharmacol Ther. 1997;74(2):207-220.

194. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, Jr., et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. Clin Breast Cancer. Oct 2004;5(4):317-319.

195. Fanale M, Uyei A, Theriault RI, Adam K, Thompson RA. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. Clin Breast Cancer.In Press.

196. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. Obstet Gynecol. Mar 2005;105(3):642-643.

Versión 1.2006, 11-02-05 © 2005 National Comprehensive Cance Network, Inc. Derechos reservados. **Estas guías y esta ilustración no pueden reproducirse en ninguna forma sin expresa autorización por escrito del NCCN.**